

Yoğun Bakım Birimlerinde Mantar İnfeksiyonları Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Dr. Çağrı BÜKE

Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Geçen 10-15 yıl içerisinde invazif mantar enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinde yenilikler kaydedilmiştir. Bu süreç içerisinde izole edilen mantar türlerinde bazı farklılıklar olmuştur. Mantar enfeksiyonlarına altta başka bir neden olmaksızın (malinite, immünoşüpresyon, organ nakli vb.) yoğun bakım ünitelerinde yatarak tedavi gören hastalarda da sıkça rastlanmaktadır (1). Avrupa'da 17 ülkeden toplam 1417 yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde yatan toplam 10.038 hastada gelişen enfeksiyonların prevalansının ve etkenlerinin araştırıldığı çalışmada (European Prevalence of Infection in Intensive Care - EPIC) mantarlar 5. en sık (% 17) izole edilen mikroorganizmalar olarak bildirilmiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde 1992-1997 yılları arasında 115 hastanenin dahili YBÜ enfeksiyonlarının ve etkenlerinin ortaya konduğu "National Nosocomial Infections Surveillance System" verilerine göre mantarların 4. en sık (%12) enfeksiyon etkeni oldukları gösterilmiştir (3).

Tüm mantar enfeksiyonları içerisinde kandida türleri en sık izole edilen türlerdir. Kandida türlerine bağlı gelişen enfeksiyonlara genellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda rastlanmaktadır. Bilindiği gibi kandida türleri deri, gastrointestinal sistem (GİS) ile genitouriner sistem florasının elemanıdır. Özellikle YBÜ'de yatan olguların dışkılarının gramında 10²-10⁴ koloni sayısına kadar ulaşabilmektedir. *Candida albicans* en fazla olmak üzere *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* ve *C.kruzei* florada bulunan türlerdir. Krause ve ark. (4) bir çalışmalarında içerisinde 80 g. kandida içeren sıvıyı içtikten sonra kandidemi ve kandidürinin gelişebildiğini göstermişlerdir. Bu, kandida türlerinin GİS'den translokasyon sonucu invazyon ve sonrasında kandidemiye yol açabildiğini ortaya koymaktadır.

Kandida türlerine bağlı gelişen invazif enfeksiyonlar çoğunlukla hastaların kendi florasında kolonize olan kandida türlerinden (endojen) köken almaktadır. Daha az oranda ise enfeksiyon kaynağı ekzoj endir (5-7). Ekzojen kaynağı sağlık personelinin elleri oluşturmaktadır (8). Bunun ile ilişkili olmak üzere total parenteral beslenmenin yapıldığı santral venöz kateterler de bir diğer ekzojen kaynağı oluştururlar (9). Bir çalışmada hemşirelerin %58'inin, yardımcı sağlık personelinin %38'inin ellerinde *Candida* türlerini taşıdıkları saptanmıştır (10). Sağlık çalışanlarının

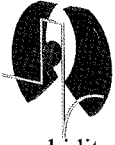
ellerinde en çok kolonize olabilen türler *C.albicans* ile *C.parapsilosis*'dir. Nozokomiyal invazif kandida enfeksiyonlarının görülme sıklığı %1 -8 olarak bildirilmektedir. YBÜ'de yatan hastalarda ise bu oran %10-15'lere ulaşabilmektedir (5, 11). Günümüzde YBÜ'de yatan hastalarda kandida türleri ile enfeksiyonların gelişmesini kolaylaştıran bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (11). Bunlar Tablo-1'de özetlenmiştir.

Cerrahi ile dahili YBÜ'lerde 10 yıllık kandidemi sonuçlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada santral venöz kateter, mekanik ventilasyon, öncesinde bakteriyel enfeksiyonun varlığı ve kandida türleri ile yoğun kolonizasyonun her iki YBÜ hastası için de kandidemi için birer risk faktörü oldukları saptanmıştır. Dahili YBÜ'de steroid kullanımının, nötropenin ve kandida kolonizasyonunun cerrahi YBÜ'deki hastalardan daha fazla risk faktörünü oluşturduğu gösterilmiştir (12).

Tablo-1. YBÜ'de *Candida* Türlerine Bağlı İnfeksiyonların Gelişmesini Kolaylaştıran Faktörler

- Önceden ya da yatış süresince antibiyotik kullanımı
- Santral venöz kateter varlığı
- Total parenteral beslenme
- Kandida türleri ile kolonizasyon ve kolonizasyon yoğunluğu
- YBÜ'de yatış süresinde uzama
- Hemodiyalize gereksinim
- Majör abdominal cerrahi operasyon nedeniyle yatış
- Gastrointestinal sistem perforasyonu
- Ağır yanıklar
- Uç yaşlar (yeni doğan, 65 yaş üzeri)
- Diyabet
- Böbrek yetmezliği
- Mekanik ventilasyon
- İdrar sondası
- Nötropeni, sıvısal ve hücresel tipte bağışık yetmezlik
- Organ nakilleri (kemik iliği ve solid organ)
- Kandida türlerine ilişkin virülans faktörleri

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin (sefalosporinler, anti-anaerobik antibiyotikler vb.) uzun süre kullanımları kandida enfeksiyonlarının gelişimini kolaylaştırmaktadır. Bir diğer önemli risk faktörü de kandida türleri ile kolonizasyon ve



kolonizasyon yoğunluğudur. Kandida türleri ile kolonize olan bölge ile invazif kandidoz gelişimi arasında yakın ilişkili bulunmuştur. İdrar, trakea ve rektum/ostomi bölgelerinde kandida türleri ile kolonizasyon invazif kandidoz gelişimine yol açarken, orofarengeyal ve mide'de kolonizasyon ile invazif kandidoz gelişimi arasında bir ilişki saptanamamıştır (7).

YBÜ'de yatan hastalarda kandida türleri ile olan kolonizasyonu invazif enfeksiyondan ayırt etmek her zaman kolay değildir. Bundan dolayı bazı araştırmacılar klinik şüphe varlığında, ikiden fazla alandan alınan kültürlerde kandida türlerine ilişkin üreme olmasını antifungal tedaviye başlamak için yeterli bir kriter olarak görmektedirler. Ancak nötropenisi, hücresel ve sıvısal bağışık yetmezliği olmayan olgularda kolonizasyonun tedavisi konusunda tam bir fikir birliği sağlanmış değildir ve genellikle de böyle olgularda kolonizasyonun tedavisi önerilmemektedir. Ancak invazif kandidoz gelişimini önlediği gösteren çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada reküren gastrointestinal sistem perforasyonlu olgulardan flukonazol profilaksisi uygulananlarda, sonraki takiplerinde kolonizasyon ve intraabdominal enfeksiyonun gelişmediği saptanmıştır (13).

Bir diğer çalışmada ise cerrahi YBÜ'de yatan hastalardan kolonizasyon endeksi yüksek olgulara 2 hafta süre ile flukonazol tedavisi uygulanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında flukonazol ile tedavi alan olgularda invazif kandida enfeksiyonunun gelişiminin önlenildiği gösterilmiştir (14).

Kandidemi gelişen hastalarda sonuçlar bakteremi sonuçları ile karşılaştırıldığında daha ağırdır. Kandidemiye bağlı mortalite oranları %10-49, ortalama %35 olarak bildirilmektedir (15-17). 1593 kandidemili olgunun değerlendirildiği bir çalışmada APACHE 11 skoru >18 ($p<.001$), kanser varlığı ($p=.002$), idrar sondasının varlığı ($p=.004$), erkek cinsiyet ($p=.004$), kortikosteroid kullanımı ($p<.001$) ile arteriyel kateterin bulunması ($p<.001$) mortalite açısından risk faktörleri olarak saptanmıştır (14). Bir başka çalışmada kan kültür pozitifliğinden sonra uygun antifungal tedaviye başlamada gecikmenin mortalite oranını artıran faktör olduğu gösterilmiştir (18). Kandida türlerinin antifungal ajanlara duyarlılıkları farklıdır (Tablo-2). Özellikle antifungal profilaksiler ve azol türevlerinin yoğun kullanımları *C.albicans* ve *C.tropicalis* türlerinde azalmaya neden olurken azollere dirençli *C.glabrata* ve *C.krusei* türlerinde artışlara yol açmıştır (19). Buna karşın *C.albicans* günümüzde kandidemilerden en sık (%50'den fazlası) izole edilen türdür (20).

Tablo-2. Candida Türlerinin Çeşitli Antifungal Ajanlara Karşı Duyarlılıkları

	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	AmfoterisinB	Kaspofungin
<i>C. albicans</i>	D	D	D	D	D
<i>C. tropicalis</i>	D	D	D	D	D
<i>C. parapsilosis</i>	D	D	D	D	D
<i>C. glabrata</i>	D-OD-DR	D-OD-DR	S - I	S - I	D
<i>C. krusei</i>	DR	D-OD-DR	D	D-OD-DR	D
<i>C. lusitanae</i>	DR	DR	D	D-OD-DR	D

Sonuç olarak nozokomiyal kandidemiye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmada enfeksiyon kontrol önlemleri tüm nozokomiyal enfeksiyonlar için olduğu gibi kritik öneme sahiptir. Belli başlı enfeksiyon kontrol önlemlerini üç noktada özetlemek mümkündür (21). Bunlar;

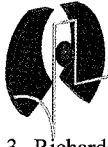
1. Standart ve izolasyon önlemleri kapsamında el temizliğinin aksamadan uygulanması
2. Tüm kateterlerin düzenli ve dikkatli bakımları
3. Antimikrobiyal ilaçların uygun kullanımlarıdır

Başta *Aspergillus* türleri olmak üzere, *Scedosporium*, *Fusarium* ve *Zygomycetes* türlerine bağlı küfler ile gelişen mantar enfeksiyonları ise genellikle hematolojik malinitesi olan, solid organ ya da hematolojik kök hücre nakli yapılmış olgular ile kortikosteroid, sitostatik gibi immünoşüpresif ilaçları kullanan hastalarda daha sıktır. Ancak malinitesi olmayan, YBÜ'de yatan olgularda da *Aspergillus* türlerine bağlı mantar enfeksiyonları görülebilmektedir. En sık aspergilloz etkeni türler; *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger* ve *A.terreus*'tur. Dokuz ay süre ile 73 YBÜ'de yapılan bir çalışmada 1756 olgudan 3 6'smda solunum yollarından *Aspergillus* türleri izole edilmiştir. Bu olgular değerlendirildiğinde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve kortikosteroid kullanımı risk faktörü olarak belirlenmiştir (22). *Aspergillus* türlerine ilişkin sporlar doğada; hava, toprak ve suda yaygın olarak bulunurlar. Nozokomiyal *Aspergillus* enfeksiyonlarından hastanenin havası kadar su sistemleri de sorumludurlar (23).

İnvazif *Aspergillus* enfeksiyonlarında mortalite çok yüksektir. 1209 aspergillozlu olgunun sonuçlarının değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada kültür pozitifliği saptandıktan sonraki üç ay içerisinde olguların %62'sinin öldüğü saptanmıştır (24). İnvazif aspergillozda mortalite oranı %85'in üzerine çıkabilmektedir. Aspergilloz tedavisinde amfoterisin B ya da onun lipit formülleri kullanılmaktadır. Ancak *A.terreus* amfoterisin B'ye dirençlidir. Vorikonazol tüm *Aspergillus* türlerine karşı etkili olması yanı sıra daha etkili ve daha az toksik etkiye sahiptir. Aynı şekilde kaspofungin, posakonazol ve itrakonazol de tüm *Aspergillus* türlerine karşı etkili antifungal ajanlardır (25). Hastanede özellikle tadilat sırasında sorun oluşturan ve invazif aspergilloza yol açabilen *Aspergillus* sporlarına karşı kritik hastalan korumak amacıyla taşınabilir, havayı dekontamine eden cihazlardan (Plasmair) yararlanılmaktadır. Bu sistemlerin *Aspergillus* sporlarının %99'dan fazlasını yok edebildiği bildirilmektedir (26).

KAYNAKLAR

1. Kauffman CA. The changing landscape of invasive fungal infections: epidemiology, diagnosis, and pharmacologic options. *CID*. 2006; 43 (Suppl 1): S1-S2.
2. VmcentJL, BihariDJ, Suter PMet al The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995; 274: 639-644.



3. Richards MI, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999; 27: 887 - 892.
4. Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet.* 1969;1: 598-599.
5. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet Infect Dis.* 2003; 3:685-702.
6. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994; 220: 751-758.
7. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006; 55: 293-301.
8. Hyang YC, Hin TY, Leu HS, Wu JL, Wu JH. Yeast carriage on hands of hospital personnel working in intensive care units. *J Hosp Infect.* 1998; 39: 47-51.
9. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis: emerging species, reservoirs, and modes of transmission. *Clin Infect Dis.* 1996; 22 Suppl 2: S89-S94.
10. Strausbaugh LJ, Sewell DL, Ward TT, Pfaller MA, Heitzman T, Tjoelker R. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol.* 1994; 32: 2299-2300.
11. Eggimann P, Pittet D. Candidoses du sujet non neutropénique: de la colonisation à l'infection. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2001; 20: 382-388.
12. Charles PE, Doise JM, Chienot JP, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 2162-2169.
13. Eggimann P, Francioli P, Bile J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1066-1072.
14. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of pre-emptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2443-2449.
15. Pappas PG, Rex JH, Lee J, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 634-643.
16. Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, et al. Excess mortality, hospital stay and cost due to candidemia: a case control study using data from population based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005; 26: 540-547.
17. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1172-1177.
18. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49:3640-3645.
19. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 161-189.
20. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY program: Species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1999; 35: 19-25.
21. Diekema DJ, Pfaller MA. Nosocomial candidemia: an ounce of prevention is better than a pound of cure. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25: 624-626.
22. Montero JG, Amaya-Villar R, Ortiz-Layba C, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care.* 2005; 9: R191-R199.
23. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignoni MC, et al. Pathogenic *Aspergillus* species recovered from a hospital water system: a 3-year prospective study. *Clin Infect Dis.* 2002; 34: 780-789.
24. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Mycoses Study Group. Clin Infect Dis.* 2001; 33: 1824-1833.
25. Pfaller MA, Pappas PG, Vittinghoff R. Invasive fungal pathogens: Current epidemiological trends. *Clin Infect Dis.* 2006; 43: S3-S14.
26. Sixt N, Dalle F, Lafon I, et al. Reduced fungal contamination of the indoor environment with the Plasmair system (Airinspace). *J of Hosp Infect.* 2007; 65:156-162.