

# Büyüyen Sorun: Fungal Hastane İnfeksiyonları

## İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisinde Yenilikler

Dr. Hande ARSLAN\*

\* Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Son 20 yılı aşkın süredir fungal infeksiyonların epidemiyolojisinde belirgin değişiklik gözlenmektedir (1,2). İnvaziv fungal infeksiyonlar, başta AIDS, solid organ ya da kök hücre nakli yapılanlar ve malignansi hastaları olmak üzere, immün sistemi baskılanmış kişilerde artan hızda önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Fungal infeksiyonların epidemiyolojisinin değişmesi ve insidansının artması yanında, erken tanı ve tedavideki yetersizlikler de, bu hastalardaki fungal infeksiyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Bu hastaların artan oranlarda agresif ve uzun süreli rejimler ile tedavi ediliyor olması ve invaziv gişimlerin daha sıklıkla uygulanıyor olması fungal infeksiyonların insidansındaki artışa katkıda bulunmaktadır. Diğer taraftan, profilaktik ya da tedavi amaçlı kullanılan antifungaller de invaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojisinde değişikliklere neden olmaktadır.

İmmün sistemi baskılanmış kişilerde invaziv fungal infeksiyonlarda hala *Aspergillus* spp. ve *Candida* spp. en sık sorumlu olan ajanlar olmakla birlikte, son yıllarda bu infeksiyonların sıklığında

artış ile birlikte etken spektrumunda da farklılaşma gözlenmekte, önceleri nadir olarak tanımlanmış mantar infeksiyonlarında artış olduğu belirtilmektedir (3). Kandidiyazis insidansı 1990'lı yılların başlarında pik yapmış, flukonazol kullanımını sonucunda azalma eğilimine girmiş, ancak flukonazol dirençli suşlarda artış görülmeye başlanmıştır (1,4-6). Majör nonalbicans suş *Candida glabrata*, son altı-sekiz yıldan uzun süredir, yoğun bakım ünitelerinde *Candida* kan dolaşımı infeksiyonu etkeni olarak %12'den %24'e yükselmiştir (7). Buna ek olarak flukonazol dirençli suşların, özellikle de *Candida krusei*'nin görülme olasılığı da artmıştır. Kateterlere yapışma özelliği olan, sağlık çalışanlarının ellerinde ve intravenöz solüsyonlarda uzun süre yaşayabilen *Candida parapsilosis* için infeksiyon hızı %10'dur (7-9). *Candida tropicalis* %10'a kadar olan görülme oranı ile, özellikle kemik iliği transplant alıcılarında mukozit ile ilişkilendirilmektedir (7,10,11).

Profilaktik flukonazol kullanımını *Candida* infeksiyonlarının spektrumundaki değişiklik yanında invaziv küf mantarı infeksiyonu insidansında da artışa neden olmuştur. Transplant alıcılarını içeren bir hasta otopsi serisinde, kanıtlanmış invaziv küf mantarı infeksiyon hızı %18'den %29'a yükselmiştir (10). İnvaziv aspergilloz için olgu-fatal hızlarının lösemi ya da lenfoma hastalarında %50 iken, kemik iliği transplant alıcılarında %88 olduğu bildirilmektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde Fred Hutchinson Kanseri Araştırma Merkezi'nde yapılan bir çalışmada, 1990-1998 yıllarında invaziv aspergilloz sıklığı %1'den

%4-5'e çıkmıştır (13). Konvansiyonel miyeloablative greft alıcılarında ise hız %4-6'dan %10-12'ye yükselmiştir. İnfeksiyonun ortaya çıkma zamanında da değişiklik gözlenmektedir: Transplantasyondan sonraki 180. günden daha geç invaziv aspergilloz piki vardır (13-15). Etiyolojideki bu değişimin nedeni çok açık değildir, ancak akraba olmayan transplantasyonlardaki artış ile ya da konvansiyonel allojeneik kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalardaki risk faktörlerinin değişimi ve bunlara ek olarak flukonazol kullanımındaki artış ile açıklanabilir. Son zamanlarda non-*fumigatus* *Aspergillus* suşlarında da artış gözlenmektedir (3).

*Candida* dışı mayalar ve filamentöz küf mantarları da invaziv mantar infeksiyonlarında artan sıklıkta izole edilebilmektedir. Bunların arasında, sıklıkla multipl miyeloma ile birlikte görülen *Fusarium* türleri, özellikle steroid bağımlı graft versus host hastalığı olanlarda geç dönemde görülen *Scedosporium* türleri, yine miyelodisplastik sendromlu hastalarda ya da graft versus host hastalığı olan allojeneik transplantlı hastalarda görülen, *Mucor* ve *Rhizopus* türlerini içeren *Zygomycetes* grubu mantarlar sayılabilir (5,13,16,17).

Sonuç olarak invaziv fungal infeksiyonlar, özellikle immün sistemi baskın kişilerde önemi korumakta, epidemiyolojisindeki değişim tanı ve tedavide sorun olmakta ve problemi daha karmaşık hale getirmektedir.

#### KAYNAKLAR

- Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:569-74.
- Hayes-Lattin B, Maziarz RT. Update in the epidemiology, prophylaxis, and treatment of fungal infections in patients with hematologic disorders. *Leuk Lymphoma* 2004;45:669-80.
- Al-Abdely HM. Management of rare fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:527-32.
- Hobson RP. The global epidemiology of invasive *Candida* infections--is the tide turning? *J Hosp Infect* 2003;55:159-68; quiz 233.
- Walsh TJ, Groll A, Hiemenz J, Fleming R, Roilides E, Anaissie E. Infections due to emerging and uncommon medically important fungal pathogens. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):48-66.
- Girmenia C, Martino P. Fluconazole and the changing epidemiology of candidemia. *Clin Infect Dis* 1998;27:232-4.
- Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.
- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40:852-6.
- Levin AS, Costa SF, Mussi NS, et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:243-9.
- Van Burik JH, Leisenring W, Myerson D, et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. *Medicine (Baltimore)* 1998;77:246-54.
- Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: Evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000;181:309-16.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
- Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002;34:909-17.
- Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:801-8.
- Grow WB, Moreb JS, Roque D, et al. Late onset of invasive *Aspergillus* infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant* 2002;29:15-9.
- Greenberg RN, Scott LJ, Vaughn HH, Ribes JA. Zygomycosis (mucormycosis): Emerging clinical importance and new treatments. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:517-25.
- Jensen TG, Gahrn-Hansen B, Arendrup M, Bruun B. *Fusarium* fungemia in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:499-501.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Hande ARSLAN  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
ANKARA