

İnvaziv Fungal İnfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi Yaklaşımları:

İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisi

Dr. Beyza ENER*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

İnvaziv fungal infeksiyonlar (İFİ)'in insidansı son 20 yılda giderek artmaktadır. Yoğun bakım ve yenidoğan ünitelerinde yatan hastalar ve immünkompromize hastalar en fazla risk altındaki hastalardır. İFİ'ye bağlı ölümler de artmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir çalışmaya göre; 1980'li yıllarda öldürücü infeksiyonlar arasında mantar infeksiyonları 10. sırada iken, 1997 yılında yedinci sıraya yükselmiştir.

İFİ'ye sebep olan mantarların başında *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus* gelmektedir. Ancak son yıllarda sıklıkla uygulanan profilaktik, preemtif ve ampirik tedavilerin de etkisiyle intrensek dirençli farklı türlerin seleksiyonu görülmekte ve *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* gibi diğer *Candida* türleri; *Trichosporon* ve *Blastoschizomyces* gibi maya benzeri mantarlar ve *Aspergillus* dışı değişik küf mantarları (*Zygomycetes*, *Fusarium*, *Pseudoallescheria* gibi) sıklıkla karşımıza çıkmaktadır.

Maya mantarları ile gelişen infeksiyonlar genellikle endojen, küf mantarları ile gelişen infeksiyonlar ise ekzojen kaynaklıdır. Ancak herhangi bir risk altındaki hastada, mantar infeksiyonunun

gelişip gelişmeyeceğini belirleyebilmek kolay değildir. Konağın genetik yapısı ve çevre koşulları önemli faktörler olup, infeksiyonların insidansını değiştirmektedir. Örneğin; karaciğer nakli yapılan hastalarda bazı merkezlere göre %7 olan İFİ oranı bazı merkezlerde %42'ye kadar çıkmaktadır. Yine böbrek nakillerinden sonra görülen İFİ oranları %1.4-14 gibi geniş bir aralıkta verilmektedir. Literatürde farklı oranlarla karşılaşılmış olmakla birlikte, yine de belirli bir eğilim vardır.

İNVAZİV KANDİDOZLAR

Candida türleri ile gelişen infeksiyonların çoğunluğu endojen kaynaklıdır. Bununla birlikte, yenidoğan ünitelerinde kişiden kişiye geçişler görülmektedir. *Candida* türlerine bağlı kütanöz infeksiyonlar ve vajinitler immünolojik olarak defekti olmayan kişilerde görülmele birlikte, mukokütanöz infeksiyonlar daha çok hücrel immünyetmezliği olanlarda görülür. Kan dolaşımı ve bununla ilişkili olarak derin organ tutulumu; yanıklı hastalar, büyük cerrahi (abdominal) operasyon geçirenler, prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebekler, maligniteli hastalar ve organ ve kemik iliği alıcılarında görülür.

Candida türleri ile gelişen kan dolaşımı infeksiyonlarında *C. albicans* lehine olan eğilim değişmiştir. Bu değişim özellikle kemik iliği nakli yapılanlarda ve hematolojik maligniteli hastalarda daha belirgindir. Flukonazol profilaksisinin *C. krusei* infeksiyonlarını 27 kat, *C. glabrata* infeksiyonlarını ise beş kat arttırdığı söylenmektedir.

Bununla birlikte *C. krusei* düşük virülansı nedeniyle fazla sorun oluşturmaz. Pfaller ve arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmaya göre, Asya ve Pasifik ülkelerinde *C. albicans* halen sıklıkla karşılaşılan türdür (%73.5). Ancak Avrupa ülkeleri, Kanada, Latin Amerika ve ABD'de *C. albicans* görülme oranları %47-57 civarındadır. *C. glabrata* Kanada ve ABD'de ikinci sırada karşımıza çıkan bir patojen iken, Avrupa'nın bazı ülkeleri ve Latin Amerika'da *C. parapsilosis* ikinci sıraya oturmuştur. *C. glabrata*'nın flukonazole kolaylıkla direnç geliştirebilmesi seleksiyonda önemli gibi görünmektedir. *C. parapsilosis* ise ekzojen geçişte en sık karşılaştığımız tür olup, damar içi katetere bağlı gelişen infeksiyonlarda siktir. Daha çok yenidoğan üniteleri ve yoğun bakımlarda sorun oluşturmaktadır. İnfeksiyon önleme programları ile kontrol altına alınabilir.

ABD'de son yıllarda yapılan çok-merkezli bir çalışmada (TRANSNET), kemik iliği ve organ nakli yapılan hastalarda gelişen invaziv kandidoz oranlarına bakılmış ve *C. albicans* oranının kemik iliği nakli olanlarda %22'ye kadar düştüğü, solid organ nakillerinde ise %46 civarında görüldüğü saptanmıştır. Her iki grupta da *C. albicans*'tan sonra ikinci sırada izole edilen tür, *C. glabrata*'dır.

İNVAZİV ASPERGİLLOZ

Uzamış nötropeni, immün baskılayıcı tedavi, altta yatan akciğer hastalığı, kortikosteroid tedavisi, hematopoietik kök hücre nakli [hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)] ve Graft Versus Host Hastalığı [Graft Versus Host Disease (GVHD)] invaziv aspergilloz için iyi tanımlanmış risk faktörleridir. HSCT alıcılarında daha çok dissemine infeksiyon görülürken, hematolojik malignitelerde invaziv pulmoner aspergilloz görülür. Allojeneik HSCT alıcılarında engraftmandan sonra invaziv aspergilloz gelişirken, olog HSCT alıcılarında engraftman öncesi nötropeni döneminde invaziv aspergilloz gelişir. Akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda, transplantasyon öncesi hava yollarında *Aspergillus* kolonizasyonu en önemli risk faktörüdür. Sitomegalovirüs (CMV) hastalığı da invaziv aspergilloz gelişiminde rol oynar. Böbrek transplantasyonlarında transplantasyon öncesi uzamış diyaliz, ileri derecede renal yetmezlik ve kadavradan yapılan nakil invaziv aspergilloz olasılığını arttırmaktadır.

İnvaziv aspergilloz olgularında etken %90 oranında *A. fumigatus*'tur. Daha az sıklıkta *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus terreus* ile de karşılaşılmaktadır. Kistik fibrozlu hastalarda seyrek rastlanan bir tür olan *Aspergillus nidulans* ile de hastalıklar oluşmaktadır.

İnvaziv aspergilloz hematolojik malignite ve HSCT'lerde en sık karşımıza çıkan İFİ'dir. Akut miyelositik lösemi (AML) hastalarında invaziv aspergilloz insidansı %8, akut lenfositik lösemi (ALL) hastalarında %6.3 olarak tespit edilmiştir. Allojeneik HSCT'de %12.8, olog HSCT'de ise %1.1 civarındadır. Kalp-akciğer transplantasyonunda %11.1, ince bağırsak-karaciğer transplantasyonunda %10.7, böbrek transplantasyonunda %0.4 olarak tespit edilmiştir.

TRANSNET çalışmasına göre HSCT hastalarında invaziv aspergilloz birinci sırada (%43.5) karşımıza çıkan İFİ'dir. Bunu %28.47 ile kandidoz izler. Solid organ nakillerinde ise birinci sırada kandidoz (%52.98), ikinci sırada aspergilloz (%19.04) saptanmıştır.

Solid organ transplantasyonları, HSCT ve akut lösemiler invaziv aspergilloz açısından en riskli grup olmakla birlikte, multipl miyelom, Non-Hodgkin's lenfoma (NHL) ve diğer lenfoproliferatif hastalıklarda da görülebilir.

Genel olarak invaziv aspergillozun epidemiyolojisi komplekstir. İmmünkompromize hastaların çoğunda invaziv aspergillozun nozokomiyal orijinli olduğu düşünülür. Solunan hava en önemli rezervuardır. Bunun yanı sıra su kaynaklı epidemiler olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca pamuklu kıyafetler, *Aspergillus* sporlarını barındırması açısından önemli olabilir. Hastane personeli ve ziyaretçilerin riskli hastaların yanında pamuklu giysilerden kaçınması önerilmektedir.

İNVAZİV ZİGOMİKOZ

Zygomycetes sınıfından, *Rhizopus*, *Mucor* ve *Rhizomucor* en sık karşılaşılan zigomikoz etkenleridir. Son yıllarda HSCT ve hematolojik malignitelerde zigomikoz sıklığında artma olduğu bildirilmeye başlanmıştır. Diğer filamentöz mantarlardan farklı olarak zigomikoz daha çeşitli hasta popülasyonlarında karşımıza çıkabilmektedir. Kontrol dışı diabetes mellitus (DM) ve desferoksamin tedavisi risk oluşturan önemli durumlardır. Diyabetli hastalar en fazla risk altında olup, olguların %36'sında bulunur. Zigomikoz olgularının %19'unda ise altta herhangi bir patoloji saptana-

mamıştır. %17'lik bir oranla hematolojik maligniteler üçüncü sırada yer alır. TRANSNET çalışmasında HSCT hastalarında gelişen İFİ olgularının %6.79'u zigomikozdur ve üçüncü sırada yer alır. Solid organ nakillerinde ise %1.99 ile daha düşük olarak görülmüştür. Diyabetik hastalarda en sık karşımıza çıkan tablo (%80-90) rinocerebral mukormikoz iken, hematolojik malignitede pulmoner mukormikozdur (%50-60). Olguların büyük bir kısmından *Rhizopus arrhizus* sorumludur.

Zigomikoz olgularının artmasından vorikonazol tedavisi sorumlu tutulmaktadır. Vorikonazol *Aspergillus* türlerine çok aktif bir ilaç iken, *Zygomycetes* türleri intrinsek dirençlidir.

Sonuç olarak; İFİ'ler hastanede yatan genel durumu bozuk hastalarda ciddi sorunlar oluşturmaktadır. Karşımıza en sık *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri ve *Zygomycetes* sınıfı mantarlarla İFİ'ler çıkmakla birlikte, daha nadir türler de etken olabilmektedir. İFİ epidemiyolojisini bilmek, değişik hasta popülasyonlarında farklı mekanizmalarla farklı türlerin ortaya çıkması açısından önemlidir. Epidemiyoloji, profilaktik, pre-emptif ve ampirik tedavilerde yol gösterici olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aşçıoğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. Clin Infect Dis 2002;34:7-14.
2. Imhof A, Balajee SA, Fredrick DN, et al. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. Clin Infect Dis 2004;39:743-6.

3. Kauffman CA. Zygomycosis: Reemergence of an old pathogen. Clin Infect Dis 2004;39:588-90.
4. Kibbler CC, Seaton S, Barnes RA, et al. Management and outcome of bloodstream infections due to *Candida* species in England and Wales. J Hosp Infect 2003;54:18-24.
5. Kontoyiannis DP. Underappreciated risk factors for invasive mold infections. 17th Focus on Fungal Infections. Abstract Book 49-55, San Diego, March 7-9, 2007.
6. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. Clin Infect Dis 2001;33:641-7.
7. Munoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: Clinical and diagnostic aspects. CMI 2006;12(Suppl 7):24-39.
8. Pfaller M, Messer S, Dikeman A. Species distribution of *Candida* bloodstream infection isolated by geographic regions. Clin Infect Dis 2004;10(Suppl 1):11-23.
9. Pappas PG. Prospective surveillance for invasive fungal infections in solid organ and stem cell transplant recipients: An overview of TRANSNET. 17th Focus on Fungal Infections. San Diego, March 7-9, 2007.
10. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. JAC 2005;56(Suppl):5-11.
11. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. Clin Infect Dis 2005;41:634-53.
12. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: Seeking clarity amidst controversy. Clin Infect Dis 2000;31:545-53.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Beyza ENER
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
BURSA