



Yoğun Bakım Ortamında Yeni ve Yeniden Önem Kazanan Mikroorganizmalar:

Yeni ve Yeniden Sorun Olan Mantarlar

Salih HOŞOĞLU*

* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) enfeksiyonları içerisinde fungal enfeksiyonlar gittikçe artan bir öneme sahiptirler. Son 2 dekatta YBÜ enfeksiyon etkenleri arasında kandida türleri en sık 4. sıraya yerleşmiş bulunmaktadır^[1-4]. Kandida türleri arasında da *Candida albicans* en sık YBÜ enfeksiyon etkeni olan mantardır. Ancak, son yıllarda nonalbicans türleri de gittikçe önem kazanmaktadır. Bu değişimin nedenlerinden birisi, geniş spektrumlu antifungal ilaçların çok yaygın kullanımınıdır. Kandidalardan başka *Aspergillus*'lar ve *Cryptococcus neoformans* da önemli YBÜ enfeksiyon etkenlerindedir. Bu enfeksiyonlar diğer nozokomiyal etkenlere oranla daha fazla mortalite ve morbiditeye yol açmaktadırlar. Mantar enfeksiyonları hastaların hastanede kalış süresini belirgin olarak uzatmakta ve hastane personelinin iş yükünü arttırmaktadırlar. Bu nedenlerden dolayı YBÜ'de gelişen fungal enfeksiyonlarla daha ciddi mücadele edilmelidir^[5-7].

Epidemiyoloji

Amerika Birleşik Devletleri'nde birçok hastaneyi kapsayan "National Nosocomial Infecti-

ons Surveillance System" çalışmasında tüm nozokomiyal enfeksiyon etkenleri arasında fungal enfeksiyonların 6. sıklık sırasında olduğu görülmektedir^[4,5]. Uluslararası SENTRY çalışmasında dolaşım sistemi enfeksiyonlarının %7-8'inin kandida türleri ile olduğu görüldü. Nonalbicans kandidalardan *C. parapsilosis* infantlarda ve *C. glabrata* da erişkin nüfusta daha sık görülmektedir^[6].

YBÜ hastalarında en sık görülen fungal enfeksiyonlardan biri kandidemidir. Toplam kandidemi olgularının en az %75-80'i nozokomiyaldir ve bunların %50'sinden fazlası da YBÜ enfeksiyonudur. Amerikan Ulusal Mikozy Sürveyans Programı'nda cerrahi YBÜ'lerde izole edilen kandidaların %50'sini *C. albicans*, %25'ini *C. glabrata* ve kalan %25'ini de diğer *Candida* türleri oluşturmaktaydı. *C. parapsilosis* 3. sıklık sırasındadır. *C. albicans*'ın annele- rin vajen mukozasında kolonize olduğu ve yenidoğanlarda enfeksiyonlara yol açabildiği bilinmektedir. *C. parapsilosis* özellikle yenidoğan YBÜ'de personelin ellerinden hastalara bulaşmaktadır. 1952 yılından beri yapılan çalışma-

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Salih HOŞOĞLU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DİYARBAKIR

lar karşılaştırıldığında *C. albicans*'ın görülme oranının değişmediği, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata*'nın gittikçe arttığı, buna karşılık *C. tropicalis*'in azaldığı görülmektedir. *C. tropicalis* olgularının Güney Amerika gibi gelişmekte olan ülkelerde daha sık olduğu kabul edilmektedir^[1,4-6].

Bir pediatrik YBÜ'de yapılan çalışmada, her 100 başvuruya karşın 0.69 invaziv kandida infeksiyonu bildirildi^[8]. Bir cerrahi YBÜ'deki çalışmada ise, yatan hastaların %2.8'inde kandida kolonizasyonu, %3.1'inde de kandida infeksiyonu görüldü^[9]. YBÜ infeksiyonları arasında kandidalar dışındaki mantarların öneminin gittikçe arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır.

Çevreden bulaşabilen *Aspergillus* ve *Fusarium* gibi diğer mantarlardan yoğun bakım hastalarının korunması oldukça güçtür. Bunların bulaşma yollarıyla ilgili daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır. Özellikle inhale edilen *Aspergillus* sporlarının inhalasyonu ile oluşan akciğer infeksiyonları önemlidir. *Aspergillus*'lar; nötropenik, kanserli ya da transplantasyon yapılan hastaların yattığı YBÜ'lerin içinde ya da yakınında inşaat varsa salgınlara yol açabilmektedir. Aynı risk çoğunlukla YBÜ şartlarında takip edilen son dönem AIDS hastaları için de geçerlidir. Bu hastalarda akciğer yerleşimine sekonder olarak hematogen yayılım ve sebrebral aspergilloz, endokardit ve osteomyelit gibi diğer organ yerleşimleri görülebilir^[11-13].

C. neoformans immünyetmezlikli hastalarda sporadik infeksiyon yapan bir mantardır. Ancak son 20 yılda AIDS hastalarının önemli bir ölüm nedeni olmuştur. Bu hastalar her zaman yoğun bakım hastaları değildir. YBÜ şartlarında predispoze hastalarda da görülebilmektedir. En sık görülen klinik formları akciğer tutulumu, menenjit ve osteomyelitir.

KLİNİK FORMLAR

Fungemi ve Sepsis

YBÜ infeksiyonlarının önemli bir kısmını kandidemiler oluşturmaktadırlar. Uzun süre YBÜ'de kalan hastalarda sıklıkla primer kolonizasyonu takiben karşılaşılan bir klinik tablodur. Olguların hemen tamamında etken *Candida* türleridir. Yedi yıllık bir sürveyans çalışmasında nozokomiyal fungemilerin %74'ünün YBÜ'de geliştiği gözlemlendi. Yenidoğan YBÜ ve

erişkin dahili/cerrahi YBÜ'lerinin herbiri bu oranın %21'ini oluşturmaktaydı. Olguların sadece %7'si nötropenik ve %14'ü de malignite veya immünsüpresyonu olan hastalardı^[14].

YBÜ'de gelişen fungemilerde *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae* ve *C. tropicalis* en sık görülenleridir. Bunların yanında *C. guilliermondii* ve *C. krusei* de görülmektedir. *Torulopsis glabrata* ve diğer *Torulopsis* türleri, *Trichosporon* türlerinden *T. capitatum*, *T. beigelii*, *Cryptococcus* türlerinden *C. neoformans* ve *Aspergillus* türleri etken patojenlerdir. *Aspergillus* türleri arasında en önemlileri *A. fumigatus*, *A. flavus* ve *A. terreus*'tur. Bu infeksiyonlar bazen salgınlar şeklinde görülmektedir. Katetere bağlı sepsis olgularında nonalbikans kandidaların yanında *Hansenula anomala* ve *Malassezia* türleri gibi nadir fungusların da izole edildiği bildirilmektedir. *Fusarium* türlerinden *F. solani*, *F. moniliforme*, *F. dimerum* ve *F. oxysporum* bildirilmiştir^[4-7].

Üriner Sistem İnfeksiyonları

En sık YBÜ infeksiyonlarından biri üriner sistem infeksiyonlarıdır. Kandida türleri hemen hemen tüm üriner fungal infeksiyonların etkenidir. En ciddi klinik problem, kandidürinin bir üriner infeksiyon göstergesi mi yoksa sadece geçici bir kolonizasyon veya kontaminasyon mu olduğuna karar vermektir. Üriner infeksiyon semptomlarının varlığı ve idrar kültüründe izole edilen mantar yoğunluğu hastaların akıbetini etkilemez^[13].

Kandidüri, sağlıklı kişilerde nadirdir ancak hastanede yatan hastalarda sık görülebilir. Üçüncü basamak hizmeti veren hastanelerde yatan hastalarda hastaların yaklaşık %10'unun idrarından fungal patojen izole edilmektedir. YBÜ'de kandidal üriner sistem infeksiyonları son 2 dekatta belirgin bir şekilde artmıştır. Üriner girişimlerin artışı ve uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının oluşturduğu baskının en önemli etken olduğu kabul edilmektedir. Genellikle uzun süre üriner kateterli, yoğun antibiyotik kullanılan hastalarda ortaya çıkan kandidüri tablosu kandidemi ve osteomyelit gibi başka komplikasyonlara da yol açabilir.

Risk Faktörleri

Fungal infeksiyonlar için en ciddi risk faktörleri; cerrahi girişim, yanık, hematolojik ma-

lignensi, kemik iliği baskılanması, solid organ tümörleri, nötropeni, damar içi kateter varlığı, paraneural besleme, ciltte hasar, gastrointestinal cerrahi, infant yaş grubunda olma, antimikrobiyal tedavi, kortikosteroid kullanımı ve travma olarak görülmektedir. Bu risk faktörlerini taşıyan hastaların çoğu YBÜ'lerde takip ve tedavi edilmektedir. Bundan dolayı enfeksiyonların çoğunluğu YBÜ enfeksiyonu olarak tespit edilmektedir. Risk grupları arasında immünyetmezlikli hastalar ve < 1 yaş ile > 65 yaşta kişiler önemlidir. Rodriguez-Nunez'in çalışmasında, YBÜ'de gelişen fungal enfeksiyonlarda alta yatan en önemli hastalıklar hematolojik hastalıklar ve maligniteler idi^[8].

Mortalite

YBÜ hastalarında gelişen fungal enfeksiyonlarda mortalite oranları diğer hastalara göre daha yüksek olarak beklenir. Mortalite nedeni primer hastalık olabileceği gibi bu hastalarda sıklıkla gelişen fungal enfeksiyon dışındaki ek bir komplikasyon da olabilir. Bundan dolayı bu hastalarda kaba mortalite hızının yanında doğrudan fungal enfeksiyonun sorumlu olduğu mortalite de hesaplanmalıdır. Kaba mortalite hızı esas alındığında *Candida* türlerinin etken olduğu enfeksiyonlarda %40 oranında mortalite görülmektedir. Bir çalışmada, toplam mortalite %22 olmasına karşın, bunun yaklaşık %5'inde doğrudan *Candida* enfeksiyonu sorumluydu^[8]. Cerrahi YBÜ'de yapılan bir çalışmada ölenlerin %3.6'sından kandidemi sorumluydu^[9]. Bir çalışmada da düşük antikor düzeyi olan hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu görüldü^[10].

Tanı

Fungal enfeksiyonlara tanı koymak her zaman kolay değildir. Çünkü bu hastalarda başlangıçta bakteriyel enfeksiyonların etken olduğu düşünülür. Bu bakteriyel hastalıklar ortadan kaldırılmaya çalışılmakta ve bunun için yoğun antibiyotik kullanılmaktadır. Klinik tabloyla tanı koymak adeta imkansızdır. Ancak risk faktörlerinin varlığı fungal enfeksiyonlardan şüphelendirebilir ve buna yönelik araştırmalara yoğunlaşmayı sağlayabilir. Hastaların kilo kaybı subkonjunktival peteşilerinin varlığı, eritematöz lezyonlar tarzında cilt döküntüleri görülebilir. Kardiyak valv replasmanından birkaç gün ile birkaç ay arasında gelişen fungemi olguları bildirilmiş. Klinik bulguların ya-

nda gaita, idrar, balgam, yara/fistül akıntısı/sürüntüsü ve steril vücut sıvılarından (kan, beyin omurilik sıvısı, plevral mayi, kateter uç kültürleri vb.) yapılan kültürlerde mantar izolasyonu tanıda esastır. Ayrıca, biyopsi incelemesi YBÜ hastalarında kandidiyaz tanısında yardımcı olabilir.

Fungemi tanısında en temel yaklaşım hastaların kan kültürlerinden mikroorganizmanın izole edilmesidir. Kültürlerin antifungal tedavi uygulamasından önce alınması ve daha sonra sonuçlar negatif ise uygun aralıklarla tekrarlanması önerilir. Otomatize kan kültür yöntemleriyle fungusların izolasyonu için yapılan çalışmalarda oldukça iyi sonuçlar alınmaktadır. Bu sistemler fungusların izolasyonunu kolaylaştırdı ve izolasyon oranını arttırdı. Karaciğer daha yoğun olmak üzere, akciğer, çizgili kaslar ve böbreklerin fungusları kandan temizlediği bilinmektedir. Bundan dolayı özellikle periferik venlerden fungus izolasyonu güçleşmektedir. Arteriyel kan alınarak yapılan kültürlerde ve lizis sentrifugasyonu ile fungusların kan kültürlerinden izolasyonu daha kolay olmaktadır.

Günümüzde hematojen diseminasyon fungemilerde yaygın kullanılan serodiagnostik testler geliştirilmiştir. Bunlardan lateks yönteminin duyarlılığı düşüktür. Serumda dolaşan kandidal enolazın gösterilmesine dayanan immünyasay yöntemi de yalancı pozitif ve negatifleri çok olan bir yöntemdir. Fungal elementlerdeki kitin ve selüloza olan afiniteye dayalı nonspesifik başka teknikler geliştirildi ve birçok mikrobiyoloji laboratuvarında kullanıma girdi. En son teknikler olarak DNA propları ve PCR kullanımı fungal enfeksiyonların erken tanısı ve epidemiyolojik araştırmalar için yoğun olarak kullanıma girmiş bulunmaktadır. Bir çalışmada nötropenik olmayan YBÜ hastalarında indirekt hemagglütinasyon (IHA) ve indirekt immünofloresan antikor (IFA) testlerinin antikor ve antijen aramada değeri araştırıldı. Sistemik kandidiyazda bu testlerin antikorlar için duyarlılığı %37, özgüllüğü %78, antijenler için ise duyarlılığı %0 ve özgüllüğü %90 olarak bulundu^[10,15].

Tedavi

YBÜ'de gelişen fungal enfeksiyonların en ciddi ve tedavisi acil olanı kandidemi olgusudur. Bu olguların tedavisinde IV amfoterisin B veya oral flukonazol kullanımı önerilir. Flusi-

tozin çok ciddi olgularda bu ilaçlardan biriyle beraber verilmelidir. Kandidemi şüphesi olan ateşli hastalarda da aynı tedavi uygulanmaktadır. Birden fazla nonsteril alandan kandida izolasyonu, diğer risklerden birden fazlasının bulunması (uzun süre antibiyotik kullanımı, CVP kateterinin varlığı, hiperalbuminasyon, bağırsak cerrahisi ve uzun süre YBÜ'de kalma) ve ateşi açıklayacak başka bir neden bulunmaması invaziv kandidiyaz tedavisini gerektirir. Nötropenik olup ateşi olup antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi devam eden hastalarda da antifungal tedavi çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle nötropenik olmayan hastalarda mevcut CVP kateterinin çıkarılması önerilmektedir. Ancak nötropenik hastalarda kaynağın daha çok bağırsak olduğu düşünüldüğünden bu işlemin faydasına pek inanılmaz. *C. parapsilosis* hemen her zaman kateterle beraber olduğu için bundan istisnadır^[16].

Tedavi seçiminde hastanın durumu ve duyarlılık test sonuçları önemlidir. Son zamanlarda azol tedavisi almamış bir hastaya flukonazol tedavisi (> 6 mg/kg/gün) önerilir. Henüz tiplendirilmemiş bir türle infekte olan ve stabil olmayan bir hastada flukonazol oldukça başarılı olsa bile amfoterisin B tercih edilmelidir. Yenidoğanda amfoterisin B öncelikle tercih edilir. Tedavi sonucunda kandan ve diğer vücut bölgelerinden kandidaların klinik olarak temizlenmesi, semptomatik iyileşme, kandida endoftalmitine bağlı retinal bulgularının ortadan kalkması ve takiplerde lokal kandida infeksiyon bulgularının görülmemesi tedavinin başarısını gösterir. Yapılan çalışmalarda, flukonazol 400 mg/gün veya amfoterisin B 0.5-0.6 mg/kg/gün dozunda verildiğinde aynı klinik başarıyı göstermektedir^[17-19].

Kronik dissemine kandidiyaz (hepatosplenik kandidiyaz) tedavisinde aynı dozda amfoterisin B veya flukonazolle beraber dirençli olgularda flusitozin verilebilir. Burada hayatı tehdit eden bir infeksiyon olmadığı ve uzun süreli kullanılacağı için toksisitesi en az olan kombinasyon seçilmelidir.

Üriner kandidiyaz tedavisinde amaç idrarın kandidalardan temizlenmesi, üriner sistem semptom ve bulgularının ortadan kaldırılması ve muhtemel dissemine infeksiyonların önlenmesidir. Kandidürili olguların %20'sinde kateteri değiştirmek, %40'ında ise tamamen çıkar-

mak kandidüriyi sonlandırmaya yeter. Sadece kandidürisi olan semptomsuz hastaların tedavisi gereksiz ve faydasızdır. Kandidüri; hastalar semptomatikse, hasta nötropenikse, düşük doğum ağırlıklı bebeklerse, renal allograftı varsa ve ürolojik enstrümantasyona gidecekse tedavi edilmelidir. Tedavide iv veya oral flukonazol veya iv amfoterisin B, 7-14 gün süreyle kullanılır. Amfoterisin B ile mesane irrigasyonu yapılması, mesanenin yukarıdaki infeksiyonlarda başarısızdır.

Son zamanlarda *Candida* türlerinin antimikrobiyal duyarlılığının belirlenmesi ve tedaviyi buna göre yönlendirmek önem kazanmış görünmektedir. Bunun nedeni de bazı türlerde mevcut antifungal ilaçlara karşı hızla gelişen duyarlılık azalması ve direnç gelişimidir. Öte yandan son zamanlarda sık kullanılmaya başlanan bir kavram da doza bağlı-duyarlı [susceptible-dose delivery (S-DD)] kavramıdır. Flukonazolün S-DD vakalarında başarıyla tedaviyi sağladığı insan ve hayvan deneylerinde görülmektedir^[19,20].

Korunma

Fungal infeksiyonlardan korunmada hasta-ne infeksiyon kontrol kurallarına uyulması ve antibiyotik kullanımının rasyonel olması önemlidir. Risk grubunda olan kişilerde kemoprofilaksi önerilmektedir. Korunmada amaç; risk süresince risk altındaki hastaların fungal infeksiyonlarına karşı korunmasıdır. HIV ile infekte hastalarda, akut miyelositik lösemi, allojenik kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılanlar veya yüksek riskli otolog KİT yapılanlarda nötropeni süresince flukonazol 400 mg/gün dozunda uygulanmalıdır. Solid organ transplantasyonu yapılanlarda yüksek risk grubunda olanlara kemoprofilaksi verilmelidir. Flukonazol 400 mg/gün, amfoterisin B deoksikolat (10-20 mg/gün) veya lipozomal amfoterisin B (AmBisome, 1 mg/kg/gün) kandida türleri ile kolonizasyon ve ciddi kandida infeksiyonu gelişme riskini azaltmaktadır. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalardan yüksek risk taşıyanlar profilaksi almalıdır^[20-25].

KAYNAKLAR

1. Edwards JR Jr. Invasive candida infections. Evolution of a fungal pathogen. N Engl J Med 1991; 324:1060-2.

2. Beck-Sague CM, Jarvis WR. The National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
3. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.
4. Fisher-Hoch SP, Hutwagner L. Opportunistic candidiasis: An epidemic of the 1980s. *Clin Infect Dis* 1995;21:897-904.
5. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, et al. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: Frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE program. SCOPE Participant Group. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30:121-9.
6. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al. Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:747-51.
7. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1995;20:1526-30.
8. Rodriguez-Nunez A. Incidence and mortality of proven invasive *Candida* infections in pediatric intensive care patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001;22:(477-).
9. Motycka V, Sakra L, Mencl K, Havlicek K. Occurrence of yeast infections at a surgical intensive care unit. *Rozhl Chir* 2001;80:320-3(abstract).
10. Ibanez-Nolla J, Torres-Rodriguez JM, Nolla M, et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses* 2001;44:47-53.
11. Chryssanthou E, Broberger U, Petrini B. *Malassezia pachydermatis* fungaemia in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr* 2001;90:323-7.
12. Dorko E, Kmetova M, Dorko F, et al. Prevalence of *Cryptococcus neoformans* in clinical specimens. *Folia Microbiol (Praha)* 2000;45:369-72 (abstract).
13. Kujath P, Klempien I, Muhl E, Kammerer R. Invasive aspergillosis on a surgical intensive care unit. *Mycoses* 2000;43(Suppl 2):23-7.
14. Taylor GD, Buchanan-Chell M, Kirkland T, McKenzie M, Wiens R. Trends and sources of nosocomial fungaemia. *Mycoses* 1994;37:187-90.
15. Hoşoğlu S. Nozokomiyal fungemiler. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 1998;2:224-9.
16. Fisher JF, Newman CL, Sobel JD. Yeast in the urine: Solutions for a budding problem. *Clin Infect Dis* 1995;20:183-9.
17. Bodey G. The emergence of fungi as major hospital pathogens. *J Hosp Infect* 1988;11(Suppl A):411-26.
18. Solomon SL, Khabbaz RF, Parker RH, et al. An outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in patients receiving parenteral nutrition. *J Infect Dis* 1984;149:98-102.
19. Gray J, Gossain S, Morris K. Three-year survey of bacteremia and fungemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:416-21.
20. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
21. Boogaerts J, Michaux JL, Bosly A, et al. Pharmacokinetics and safety of seven days of intravenous (IV) itraconazole followed by two weeks oral itraconazole solution in patients with haematological malignancy [abstract A87]. In: Program and Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1996.
22. Vandewoude K, Vogelaers D, Decruyenaere J, et al. Concentrations in plasma and safety of 7 days of intravenous itraconazole followed by 2 weeks of oral itraconazole solution in patients in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2714-8.
23. Karchmer AW, Samore MH, Hadley S, Collins LA, Jenkins RL, Lewis WD. Fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1994;106:38-48.
24. Collins LA, Samore MH, Roberts MS, et al. Risk factors for invasive fungal infections complicating orthotopic liver transplantation. *J Infect Dis* 1994;170:644-52.
25. Sobel JD. Practice guidelines for the treatment of fungal infections. *Clin Infect Dis* 2000;30:652.