

Yoğun Bakım Ünitelerinde Mikroorganizma Profilineki Değişim

Yoğun Bakım Ünitelerinde Mantar Etkenleri Profilineki Değişim

Ahmet KALKAN*

* Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ

Son 20 yılda mantar infeksiyonları insidansında önemli bir artış olmuş ve fırsatçı mantarlar giderek önemli patojenler olmaya başlamıştır. *Candida* ve *Aspergillus* türleri en sık etkenler olup, tüm dünyada yaygın olarak bulunur. İnsanların yaşadıkları bahçeler, oyun sahaları, konutlar, otel ve hastaneler gibi fizik alanlar ile sağlam ya da hasta kişilerin deri ve mukozaları mantarların bulunabilecekleri alanlardır. Normal koşullarda, gastrointestinal epitel ve solunum sistemi mukosilyer epitel mantar hücreleri ve sporların konağa girişini önler. Bu mekanik bariyerlerin bozulması durumunda mantarların konağa invazyonu kolaylaşır. Bu nedenlerle invaziv mantar infeksiyonları etkenleri tipik olarak fırsatçı patojenler olarak adlandırılır. Transplantasyon ve onkoloji üniteleri, AIDS klinikleri ve yoğun bakım üniteleri (YBÜ) mantar infeksiyonları yönünden riskli kliniklerdir.

İmmün sistemin baskılanması ve anatomik bariyerlerin bozulması maya ve filamentöz mantar infeksiyonları için majör risk faktörleri olarak bilinmektedir. *Candida* spp. hastanın kendi florası ya da ekzojen kaynaklı olabilir. Değişik çalışmalarda YBÜ'lerdeki hastaların %60-70'inin *Candida* spp. ile kolonize olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, YBÜ çalışanlarının %58'inin el taşıyıcısı olduğu gösterilmiştir. İnvaziv *Candida* spp. infeksiyonları için risk faktörleri konak ilişkili, tedavi ve bakımla ilişkili olmak üzere iki grupta ele alınabilir. YBÜ'de kalma süresi, duyarlılık artışı, diyabet, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter (SVK), parenteral beslenme, immünsüpresif ajanlar, kanser ve kemoterapi, "High Acute Physiology Assessment and Chronic Health Evaluation (APACHE) II" skoru, şiddetli akut pankreatit, birden fazla alanda *Candida* spp. kolonizasyonu, cerrahi girişim [özellikle abdominal ve daha çok üst gastrointestinal sistem

Yazışma Adresi: Prof. Dr. Ahmet KALKAN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ELAZIĞ
e-mail: akalkan61@hotmail.com

(GİS)] ve transplantasyon *Candida* spp. infeksiyonları için genel risk faktörleri olarak sayılabilir. Uzun süre YBÜ'de kalmak bağımsız risk faktörüdür. Diğer yandan *Candida* spp. kolonizasyonu (özellikle kolonize olan alan sayısının artması) invaziv kandidiyaz için prediktif değeri yüksek önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Cerrahi YBÜ'lerde "National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS)"in saptadığı bağımsız risk faktörleri şunlardır; cerrahi girişim öyküsü, akut böbrek yetmezliği, parenteral beslenme ve üç lümenli kateter kullanımı. *Aspergillus* spp. infeksiyonları için risk faktörleri ise; altta yatan akciğer hastalığının olması, uzun süreli nötropeni, immünsüpresif tedavi, kortikosteroid kullanımı, allojeneik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT), greft-versus-host hastalığı (GVHH) ve bununla ilişkili tedavi olarak sayılabilir.

Son yıllarda medikal tedavilerdeki gelişmeler, invaziv girişim uygulanan hasta sayısının artması, geniş spektrumlu antibiyotikler ve hayat kurtarıcı tedavilerin yaygın olarak uygulanmasıyla birlikte özellikle YBÜ'lerdeki duyarlı konak sayısı önemli ölçüde artmıştır. Yaşam sürelerindeki artış prematürelere artık yeni bir risk grubu yapmıştır. Tüm bu gelişmelere paralel olarak maya ve filamentöz mantar infeksiyonları insidansında artışlar kaydedilmeye başlanmıştır. Mantar infeksiyonları insidansındaki artışın bakteriyel infeksiyonlara bağlı mortalitedeki düşüş ile korele olduğu görülmektedir. Günümüzde maya ve küf mantarları artık en sık izole edilen ilk 10 patojen arasında yer almaya başlamıştır. Febril atakların yaklaşık %7'sinin mantara bağlı olduğu görülmektedir. 1980'li yıllardan itibaren *Candida* spp. giderek artış göstermekte, özellikle yenidoğan ve cerrahi YBÜ'ler için ciddi bir sorun olmaktadır. Hastanelerde kan akımı infeksiyonlarının %25'inden mantarlar sorumludur. *Candida* spp. nozokomiyal kan akımı infeksiyonları içerisinde dördüncü, YBÜ'lerde üçüncü sırada yer almaktadır. YBÜ'lerdeki prevalans cerrahi ve dahili kliniklere göre 10 kat daha fazladır. Önceleri ciddi *Candida* infeksiyonları için majör risk grupları nötroopenik hastalar, transplant alıcıları, steroid veya sitotoksik ajan alan hastalar iken, günümüzde artık YBÜ'lerde de ciddi *Candida* infeksiyonları görülmektedir.

1970'li yıllardan bu yana *Candida* spp. infeksiyonları insidansında azalma, buna karşın *Aspergillus* spp. infeksiyonlarında ciddi bir artış görülmektedir. Son 20 yıldır kemik iliği, karaciğer transplantasyonu ve diğer bazı durumlarda standart olarak flukonazol profilaksisi uygulanmaktadır. Bu uygulama *Candida albicans* infeksiyonlarında azalmaya neden olurken, non-*albicans* türler ve filamentöz mantarların insidansında artışa neden olmuştur. Diğer yandan flukonazol profilaksisi alanlarda azol dirençli *Candida* infeksiyonları gelişmeye başlamıştır. Daha şaşırtıcı ve can sıkıcı olanı, bu hastalarda küf mantarlarıyla gelişen infeksiyonların insidansının artmasıdır.

Birçok sürveyans çalışmasında, 1980'li yılların başında *Candida* spp. infeksiyonlarının %75'ten fazlasının *C. albicans* ile geliştiği bildirilmiştir. Günümüzde *Candida* spp. infeksiyonları epidemiyolojisindeki en önemli değişiklik, *Candida* türlerindeki dramatik değişimdir. *C. albicans* halen en sık patojen olmakla birlikte (olguların %40-60'ı), ikinci kuşak azollerin 1980'li yıllarda kullanıma girmesiyle, non-*albicans* türlerin prevalansında önemli artışlar olmuş ve invaziv infeksiyonlu olguların %40-60'ından non-*albicans* suşlar rapor edilmeye başlanmıştır. Bu durum özellikle *Candida glabrata* ve *Candida krusei* için önemlidir. *C. glabrata* için giderek artan bir trend söz konusudur. Bu artışın coğrafya, yaş, çalışılan popülasyon ve flukonazol kullanımı gibi değişik nedenleri vardır. Kan akımı infeksiyonlarından en sık izole edilen türler *C. albicans*, *C. glabrata*, *Candida tropicalis* veya *Candida parapsilosis*'tir. Bu türler biyofilm oluşturmaları nedeniyle kateter ve damar içi uygulamalarla ilişkilidir. *C. krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii* veya *Candida rugosa* daha az sıklıkta izole edilmektedir.

Başta immüdüskün hastalar olmak üzere, YBÜ'lerde *Candida* spp. dışı mayalar ile de infeksiyonlar gelişebilmektedir. *Rhodotorula* türleri, *Trichosporon* spp. (*T. asahii*, *T. mucoides*) dissemine hastalığa neden olabilmektedir. *Trichosporon beigeli* ile derin infeksiyonlar giderek sık görülmeye başlamıştır. Özellikle yenidoğan YBÜ'leri olmak üzere *Malassezia* spp. (*M. furfur* ve *M. pachydermatis*) giderek artan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Gerek erişkin gerekse yenidoğanlarda SVK yoluyla lipid ve-

rilmesi *M. furfur* fungemisi için önemli bir risk oluşturur. *Malassezia* spp. hastadan hastaya el-ler aracılığıyla bulaştırılabilir.

YBÜ'lerde filamentöz mantarlarla gelişen infeksiyonlar *Candida* infeksiyonlarına göre daha az sıklıktadır. En sık etken, *Aspergillus* türleridir. Akciğer hasarı ve immüdüşkönlük infeksiyona zemin hazırlar. İnvaziv aspergilloz genellikle *Aspergillus fumigatus* ile gelişir. Daha az sıklıkta *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* sorumludur. *A. terreus* oranındaki artışın değişik nedenleri olabilir. Bunlar iyileşen laboratuvar koşullarıyla birlikte bu suşun daha sık identifiye edilmeye başlanması, *Fusarium* ve *Scedosporium*'a göre kan kültürlerinden izole edilme olasılığının daha yüksek olması şeklinde özetlenebilir. Daha önemli bir neden ise amfoterisin B ile tedaviye başlamadan önce vücut mikrofloralarının değişmesi olabilir. *A. terreus* amfoterisin B'ye dirençli olup, tedavi sırasında seçilebilir. İleri derecede immüdüşkönlü hastalarda birden fazla türlerle gelişen *Aspergillus* infeksiyonları bildirilmektedir.

Aspergillus türleri dışında *Zygomycetes*, *Fusarium*, *Scedosporium* ve *Acremonium* türleri günümüzde giderek daha sık karşılaşılan diğer filamentöz mantarlardır. *Zygomycetes* (*Rhizopus*, *Mucor*, *Absida* ve *Rhizomucor*) türlerindeki artış, çevresel rezervuarlardaki değişiklikler ve kişilerin zaman içerisinde duyarlılıklarının artmasıyla açıklanmaktadır. *Zygomycetes* türleri vorikonazol tedavisi almakta olan hastalarda direnç nedeniyle "breakthrough" infeksiyonlara neden olabilmektedir. *Fusarium* solunum yolu, onikomikoz nadi- ren de kateter aracılığıyla kazanılır. SVK'lı hastalarda prevalans yüksektir. En sık izole edilen türler *Fusarium solani complex*, *Fusarium oxysporum* ve *Fusarium moniliforme*'dir. *Scedosporium apiospermum* (telemorf *Pseudoallescheria*) ve *Scedosporium prolificans* özellikle ileri derecede immüdüşkönlü hastalarda dissemine infeksiyonlara neden olmaktadır. Laboratuvar olanaklarındaki gelişmeler sonucu mu, yoksa duyarlı konak sayısındaki artışa bağlı olarak mı giderek daha sık oranlarda *Scedosporium* türlerine rastlandığını söylemek bugün için pek mümkün değildir. Ancak duyarlı konak sayısındaki artışın sorumlu olabileceği yönündeki kanıtlar vardır.

Endemik mantarlar (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*) dünyanın belirli bölgelerine sınırlıdır. Günümüzde, giderek artan sıklıkta fırsatçı infeksiyonlara neden oldukları söylenebilir. Endemik bölgeler dışında, bu bölgelere seyahat edenlerde de sorun olmaya başladıkları söylenebilir. *H. capsulatum*, *C. immitis* ve *B. dermatitidis*'in hücrel immünitesi bozuk hastalarda sessiz infeksiyonun reaktivasyonu şeklinde gelişen pnömonilere neden olduğu bildirilmektedir. YBÜ'lerde bu etkenlerle gelişen infeksiyonlar nadirdir.

İnvaziv mantar infeksiyonlarında sistemik olarak kullanılan dört grup antifungal bileşik vardır. Yaklaşık 30 yıldan beri tüm invaziv mantar infeksiyonları için amfoterisin B tercih edilen antifungaldir. Flukonazol esas olarak *Candida* spp. ve *Cryptococcus neoformans* infeksiyonlarında tercih edilmektedir. Aspergillozun standart tedavisinde vorikonazol artık kendine yer bulmuş durumdadır. Ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin) *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp. ile gelişen infeksiyonlarda etkilidir.

Azol direnci öyküsü tipik olarak AIDS hastalarında oral ve özofagiyal kandidiyaz tedavisinde uzun süreli ve tekrarlar şeklinde azol kullanılmasıyla başlamıştır. Günümüzde AIDS olguları dışında, farklı birimlerden de giderek artan oranlarda dirençli suşlar bildirilmeye başlanmıştır. Flukonazolün yaygın olarak kullanılmaya başlanmasıyla birlikte duyarlı suşların minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri yükselmeye başladı. Flukonazol tedavisi sırasında gelişen kandidemi (breakthrough infeksiyon) dirençli suş gelişmesiyle ilişkili olabilir. Özetle son 10 yılda flukonazol nötropenik hastalarda yaygın olarak kullanılmış, invaziv kandidiyaz olgularında önemli bir azalma sağlanmıştır. Fakat bu uygulama, suşların seçimi sonucu duyarlı suşlardan daha az duyarlı suşlara doğru bir kayışı da beraberinde getirmiştir. *C. glabrata* birçok ülkede ciddi bir fungemi nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Diğer yandan kazanılmış dirençli *C. albicans* suşları gelişmiştir.

Candida türlerinin non-*albicans* türler yönünde değişmeye başlaması doğal olarak ampirik tedavi ya da etkene dayalı tedavilerde antifungal seçimini önemli ölçüde etkilemiştir. Bi-

lindiği gibi, bazı non-*albicans* türlerin flukonazol duyarlılığı düşüktür. Bazıları ise intrensek olarak flukonazol dirençlidir. Daha önemli ve ümit kırıcı olan durum ise flukonazol duyarlı suşların giderek direnç kazanmaya başlamalarıdır. *C. albicans* bunlardandır. Kandidemilerin ampirik tedavisinde bu durum dikkate alınmalı ve *C. glabrata* olasılığı göz ardı edilmemelidir. *C. glabrata* genellikle flukonazole duyarlı olmakla birlikte, bu suşlarda özellikle önceden flukonazol profilaksisi veya tedavisi alanlarda kolaylıkla kazanılmış direnç gelişebileceği unutulmamalıdır. *C. krusei* intrensek olarak flukonazole dirençlidir. *C. rugosa*'nın amfoterisin B, nistatin ve flukonazol duyarlılığı düşüktür.

Yoğun bakım hastalarında kür şansının azaldığı bir evre ile yüzleşmekten kaçınmak için antibakteriyel tedaviye yanıt alınamayan ateşli olgularda sıklıkla ampirik antifungal tedavi önerilmektedir. Son yıllarda YBÜ'lerde flukonazol kullanımı artmıştır. Flukonazol tanımlanmış infeksiyonların tedavisinden ziyade ampirik veya profilaktik olarak kullanılmaktadır. Ancak ampirik kullanımda flukonazolün yararlı olmayabileceği unutulmamalıdır. Zira ölüm oranı, YBÜ'de ve hastanede kalma süresi flukonazol alanlarda artmış olarak bulunmuştur. Bu hastalarda flukonazol kullanımından sonra dirençli bakteri ve flukonazol dirençli *Candida* spp. oranlarının arttığı bildirilmektedir. Kandidemilerin tedavisinde flukonazol tercih edilmektedir. Ancak *C. glabrata*'ya etkinliğinin düşük, *C. krusei*'ye ise etkili olmadığı unutulmamalıdır. Ampirik tedavilerde, hastanenin kandidemi ile ilişkili epidemiyolojik verileri dikkate alınmalı ve dirençli suş oranları bilinmelidir. Epidemiyolojik verilere göre kandidemilerin çoğundan *C. albicans*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* sorumlu ise flukonazol ilk tercih edilen ajan olmalıdır. İzole edilen suşların %15-20'sinden fazlasından *C. glabrata* sorumlu ise ilk tercih olarak flukonazol tercih edilmemeli, tüm *Candida* türlerine etkin olan kaspofungin kullanılmalıdır.

Aspergillus ve amfoterisin B'ye dirençli filamentöz mantar infeksiyonları insidansındaki artış, uygun tedavi seçimi için bu etkenlerin hızla ve kesin bir biçimde tanınmasını çok önemli kılmaktadır. *Aspergillus*, *Scedosporium* ve *Fusarium* türleri hiyalen mantarlardır. Do-

kularda hifleri renksiz olup septalı, dallı, açılı yapılanma gösterirler ve birbirlerinden ayrımları oldukça zordur. Diğer yandan laboratuvar örneğinde küf mantarı veya *Aspergillus* spp. üredi şeklinde bildirim yeterli değildir. *Aspergillus* türleri ve non-*Aspergillus* olanların en azından cins düzeyinde tanımlanmaları gerekir. Çünkü, bu ayrımı yapmak antifungal tercinde önemlidir. Küf mantarları ile gelişen infeksiyonların tedavisi son zamanlarda değişmiştir. Önceleri amfoterisin B ve itrakonazol yegane antifungal idi. Ancak *Aspergillus* dışı mantarların çoğunun bu ajanlara dirençli olması önemli bir sorundu. Günümüzde invaziv *Aspergillus* için vorikonazol tercih edilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda amfoterisin B'ye üstün bulunmuştur. Vorikonazol *Scedosporium*, *Fusarium* ve diğer küf mantarlarına da etkilidir. Ancak *Zygomycetes* spp. vorikonazol dirençli olup bu olgular amfoterisin B ile tedavi edilmelidir. Ekinokandinler aspergilloz tedavisinde yararlıdır.

YBÜ'lerde *Candida* infeksiyonu olasılığı yüksek olan riskli hastalar tanımlandığında profilaksi yapılmalıdır. Bu ünitelerde uygulanan profilaksi immüdüşkün hastalarda uygulanan farklıdır. Genel önlemler olarak kateter bakımı ve uygulamalarına dikkat edilmesi, antibiyotikler uygun kullanılmalı, bağırsak fonksiyonları korunarak mantarların aşırı üremesine engel olunmalıdır. Antifungal ilaçlarla bağırsak kolonizasyonu engellenerek *Candida* ve diğer mantarların yoğunluğu azaltılmalıdır. Mantar rezervuarların azaltılması amacıyla polien grubu antifungallerin önemli bir kısmı (amfoterisin B, nistatin) imidazoller (ketokonazol, itrakonazol ve klotrimazol) kullanılmış ve kolonizasyonu azaltmada etkili bulunmuştur. Ancak profilaksi sonuçları ile ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Diğer yandan yoğun bakım hastalarında antifungallerin toksik etkilerinin dikkatle izlenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Aller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:287-91.
2. Clark TA, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses. Curr Opin Infect Dis 2002;15:569-74.

3. De Pauw BE, Donnelly JP. Prophylaxis and aspergillosis has the principle been proven? *N Engl J Med* 2007;25:409-11.
4. De Pauw BE. Increasing fungal infections in the intensive care unit. *Surg Infect* 2006;7(Suppl 2):93-66.
5. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.
6. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005;41:1455-60.
7. Hedderwick SA, Lyons MJ, Liu M, Vazquez JA, Kauffman CA. Epidemiology of yeast colonization in the intensive care unit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:663-70.
8. Kauffman CA. Fungal infections. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:35-40.
9. 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.
10. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63.
11. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56(Suppl 1):5-11.
12. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, Patterson JE, Rangel-Frausto S, Wiblin RT, Blumberg HM, Pfaller M, Rinaldi M, Edwards JE, Wenzel RP, Jarvis W; National Epidemiology of Mycoses Study Group. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1119-24.
13. Sarosi GA. Fungal infections and their treatment in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:464-9.
14. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: Predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* 2001;33:1692-6.
15. Soni N, Wagstaff A. Fungal infection. Focus on critical care: Antibiotics and ICU. *Curr Anesth Crit Care* 2005;16:231-41.
16. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP; National Nosocomial Infections Surveillance System Hospitals. 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.