



Yoğun Bakım Ünitesinde Gelişen Fungal İnfeksiyonlar

Fungal Infections in Intensive Care Units

Büşra ERGÜT SEZER¹, Dilek ARMAN²

¹ SB Balıkesir Atatürk Devlet Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Balıkesir, Türkiye
Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Balıkesir Atatürk State Hospital, Balıkesir, Turkey

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Gazi, Ankara, Turkey

ÖZET

Fungal mikroorganizmalar yoğun bakım ünitelerinde hayatı tehdit eden infeksiyon etkenlerindedir. Bu etkenler arasında *Candida* spp. önemli yer tutarken son yıllarda yapılan araştırmalar bazı özel hasta gruplarında *Aspergillus* spp.'ninde önemini ortaya koymaktadır. *Candida* spp. infeksiyonları mortalite ve morbiditede artış, hastanede kalış süresinin uzaması ve yüksek maliyet ile ilişkilidir. Yoğun bakım ünitesinde *Candida* infeksiyonu sıklığı "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" sisteminde %31 oranında saptanırken, ülkemizde yapılan çalışmalarda %5-12 oranında bildirilmiştir. Yoğun bakım ünitesinde görülen kandidemi olgularında mortalite oranları %5-71 arasında değişmektedir. *Candida* spp. infeksiyonları endojen veya ekzojen kaynaklı olabilir. *Candida albicans* en sık izole edilen tür olmakla birlikte, son yıllarda *C. albicans* dışı türlerin etken olduğu kandidemi olgularında artış görülmektedir. Yoğun bakım ünitesinde kandidemi için en önemli risk faktörleri; geçirilmiş abdominal cerrahi, intravasküler kateterler, akut böbrek yetmezliği, parenteral beslenme, geniş spektrumlu antibiyotikler, uzun süreli yoğun bakımda kalış ve steroid kullanımıdır. Son yıllarda, çeşitli çalışmalar yoğun bakım ünitesinde *Candida* spp. kolonize hastaların invaziv kandidiyaz için daha yüksek risk altında olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Yoğun bakım ünitesi, Fungal infeksiyonlar.

Geliş Tarihi: 08/03/2010 • Kabul Ediliş Tarihi: 14/03/2010

ABSTRACT

Fungal microorganisms are common causes of life-threatening infections in intensive care units. Though *Candida* species are predominant among these microorganisms, recent studies also show the important role of *Aspergillus* spp. as an etiologic agent in some special patient populations. *Candida* infections are associated with increased mortality and morbidity and longer duration of hospital stay, and increase the cost of medical care. The frequency of candidal infection in the intensive care unit was determined at a rate of 31% by the National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system, and is 5-12% in our country. Episodes of candidemia acquired in the intensive care unit are associated with mortality rates ranging from 5-71%. *Candida*



spp. infections may have an endogenous or an exogenous origin. While Candida albicans is the most frequently isolated species, in recent years a growing proportion of episodes of candidemia have been caused by Candida species other than albicans. The most important risk factors predisposing to candidemia in intensive care unit patients include prior abdominal surgery, intravascular catheters, acute renal failure, parenteral nutrition, broad-spectrum antibiotics, prolonged intensive care unit stay, and corticosteroids use. In recent years, several studies have shown that intensive care unit patients with Candida spp. colonization are at higher risk for invasive candidiasis.

Key Words: Intensive care unit, Fungal infections.

Received: 08/03/2010 • Accepted: 14/03/2010

Mortalite ve morbiditesi yüksek olan fungal infeksiyonlar yoğun bakım ünitelerinde (YBÜ) giderek artan oranlarda saptanmaları nedeniyle önem kazanmaktadır (1). Yoğun bakım ünitesinde *Candida* infeksiyonu sıklığı "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" sisteminde %31 oranında saptanırken, ülkemizde yapılan çalışmalarda %5-12 oranında bildirilmiştir (2-5). Medikal tedavilerdeki gelişmelere bağlı olarak yaşam sürelerinin uzaması, daha geniş cerrahi prosedürlerin uygulanması, immünsüpresif olmayan kritik hastalarda invaziv girişim sayısının artması, hastanede kalış süresinin uzaması, immünsüpresif tedavi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı artışın en önemli sebebidir (6-8).

Candida spp. ve *Aspergillus spp.* morbidite ve mortalitesi yüksek, invaziv mikoza neden olan en sık fungal etkenlerdir. YBÜ'de invaziv fungal infeksiyonların %70-90'ından sorumlu olan *Candida spp.*'dir. *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Rhizopus spp.* %10-20'sinden sorumlu tutulmaktadır (8,9).

CANDİDA İNFEKSİYONLARI

Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Candida spp. YBÜ'de görülen dördüncü en sık etken olup, yapılan çalışmalarda hastanede yatış süresini 30 gün daha uzattığı, mortalite oranlarını %47'ye yükselttiği gösterilmiştir (1,10-13).

NNIS sisteminin verilerine göre 1980-1990 yılları arasında nozokomiyal fungal infeksiyon sıklığı her 1000 hasta başına 2.0'dan 3.8'e yükselmiş, en büyük artış cerrahi hastalarında (%124) izlenmiştir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada YBÜ'ye her 1000 kabulde 9.8 invaziv kandidiyaz olgusu görülürken, Fransa'da YBÜ'ye her 1000 kabulde üç invaziv kandidiyaz olgusu tespit edilmiştir (14,15). Pfaller ve arkadaşları hastane kökenli infeksiyonların %8-10'undan

Candida spp.'nin sorumlu olduğunu ve YBÜ'ye 1000 kabulde 0.5-10 infeksiyon oranının olduğunu bildirmişlerdir (16). Playford ve arkadaşlarının YBÜ'de yaptıkları üç yıllık çalışmada YBÜ'ye her 1000 kabulde ortalama 2.06 oranında kandidemi atağı tespit edilmiştir (6,17). Türkiye'deki veriler de Amerika ve Avrupa verileri ile benzer olup; Yapar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada her 1000 hastaneye kabulde 0.56 oranında kandidemi atağı tespit edilirken, Bakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nozokomiyal kan dolaşım infeksiyonlarının %20'sinde kandidemi atağı tespit edilmiştir (18,19).

YBÜ'de gelişen fungal infeksiyonlar arasında en sık kan dolaşımı infeksiyonları ve üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) görülmektedir (20). Kandidemilerin %75-80'i hastane kökenli olup, bunların da %25-50'si YBÜ'de ortaya çıkmaktadır (21). Özellikle yanık ve travma hastalarında, kardiyak cerrahi girişim geçirenlerde ve genel cerrahi hastalarında artış görülmektedir (22,23).

YBÜ'de kandidemi olguları arasında en sık etken %40-59 oranında *Candida albicans*'tır (15,19,24-29). Ancak son yıllarda YBÜ'de *Candida glabrata* ve *Candida parapsilosis* gibi *C. albicans* dışı etkenlere bağlı infeksiyonların arttığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (24,25,30,31). YBÜ'deki kandidemi olgularının incelendiği NNIS sistemi verilerine göre, en sık etken *C. albicans* (%40-59) tespit edilirken, ikinci sırada *C. glabrata* (%12-15), üçüncü sırada *C. parapsilosis* (%11-23) yer almaktadır (31). Birçok ülkede azol kullanımındaki artışa bağlı olarak *C. glabrata* infeksiyonlarında %15-20 oranında artma olmuştur (11). Pfaller ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, Türkiye'den de bazı merkezlerin dahil olduğu çalışmada 1999-2001 yılları arasında kan kültürlerinde elde edilen izolatlar incelenmiş ve en sık *C. albicans* (%55.9), sonra sırası ile;

C. glabrata (%16.2) ve *C. parapsilosis* etken olarak tespit edilmiştir (16). Türkiye’de yapılan diğer çalışmalarda da en sık *C. albicans* (%37-60) saptanırken, *Candida tropicalis* ve *C. glabrata* ikinci sırada saptanmıştır (19,26-28). Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde 2001-2005 yılları arasında YBÜ’de görülen maya türlerinin %53-54’ünün *C. albicans*, %15.8’inin *C. tropicalis*, %12-14’ünün *C. glabrata* olduğu belirlenmiştir (32). Yine aynı hastanede 2002-2007 yılları arasında kan kültür örneklerinden elde edilen *Candida* spp.’nin %53’ünü *C. albicans*, %18’ini *C. parapsilosis*, %12’sini *C. tropicalis*’in oluşturduğu tespit edilmiştir (24). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesinde 2008 yılında YBÜ’de gelişen infeksiyonların %9.27’sinde *C. albicans*, %10.24’ünde *C. albicans* dışı türler etken olarak tespit edilmiştir (Gazi Hastanesi İnfeksiyon Kontrol Komitesi Hastane İnfeksiyonları Sürveyansı Sonuçları Kitapçığı 2008).

YBÜ’de gelişen fungal infeksiyonlardan sıklıkla endojen flora ve invaziv işlemler sorumlu tutulmaktadır (1). Normal sağlıklı insanda gastrointestinal kanal, cilt ve genitouriner sistemin normal flora üyesi olarak bulunan *Candida* spp., altta yatan ciddi hastalık varlığı, tekrarlayan gastrointestinal sistem (GİS) cerrahileri, uzun süre antibiyotik tedavisi gibi durumlarda endojen flora değişikliklerine bağlı olarak mukoza yüzeylerine yapışır ve burada çoğalır. Sırası ile kolonizasyon ve infeksiyon gelişir. Aynı şekilde bağırsak mukozasının bütünlüğünün bozulması sonucu GİS’te kolonizasyon ve daha sonra translokasyon ve infeksiyon gelişmesine neden olmaktadır (33).

YBÜ’de sağlık çalışanlarının elleri aracılığı ile çapraz kontaminasyon sonucu ekzojen bulaşma görülmektedir (8,24). Ekzojen kaynaklar olarak sağlık personelinin elleri dışında, kontamine biyomateriyaller, sıvılar, hastane havası ve suyu ile hastane ortamında bulunan araç ve gereçler de sorumlu tutulmaktadır (24).

İnvaziv fungal infeksiyonlar duyarlı kişilerde belirli risk faktörleri varlığında ortaya çıkmaktadır. İnvaziv infeksiyonu hazırlayıcı en önemli risk faktörü deri ve mukozaların *Candida* spp. ile kolonizasyonu ve doğal konak savunmasının (intravas-küler veya üriner kateterin takılması, cerrahi girişim ile cilt bütünlüğünün bozulması) bozulması-

dır (11,34). Nötropeni, lenfosit defektleri, fagosit anormallikleri, immünsüpresif ilaç kullanımı, invaziv girişimler, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, YBÜ’de takip edilen hastalarda destekleyici medikal tedaviler ve yatış sürelerinin uzun olması yoğun bakımda fungal infeksiyon gelişimine neden olan diğer faktörlerdir (Tablo 1). İnvaziv kandidiyaz olgularında hemen hepsinde bir veya daha fazla risk faktörü mevcuttur.

Klinik

Candida spp. ile çeşitli klinik tablolar gelişmektedir. YBÜ’de takip edilen ve immünyetmezliği olmayan hastalarda invaziv *Candida* infeksiyonlarının neden olduğu hastane kökenli infeksiyonların başında kandidemi ve ÜSİ’ler gelmektedir (20). Bunu pnömoni, kardiyovasküler sistem infeksiyonları, sinüzit izlemektedir (24). YBÜ’de yapılan bir çalışmada kandidemi olgularının %10.2’sinde, ÜSİ’lerin %25’inde *Candida* spp. izole edilmiştir (35). EPIC çalışmasında kan dolaşım infeksiyonlarının %9’unda, ÜSİ’lerin %21’inde, pnömonilerin %14’ünde, diğer solunum sistemi infeksiyonlarının %9’unda fungal infeksiyon tespit edilmiştir (36).

Kandidemi; invaziv kandidiyazın en sık (%50-70) görülen şeklidir (8,37). YBÜ’de %33-55 oranında görülmektedir (21,31,38,39).

Kandidemi tanısı, klinik infeksiyon belirtileri olan hastalarda en az bir kan kültürü örneğinde *Candida* türünün izole edilmesi ile konulur (40). Ateş ya da hipotermi, üşüme ve titreme, hiperventilasyon, taşikardi, deri lezyonları ve şuur değişikliği en sık rastlanan klinik belirti ve bulgulardır. Sıklıkla sepsis veya organ disfonksiyonu ile birlikte seyreder. YBÜ’de takip edilen hastalarda hiperventilasyon ve respiratuar alkaloz fungemi veya sepsisin ilk belirtisi olabilir. Santral sinir sistemi tutulumu olmadan mental değişiklikler de kandidemili hastalarda önemli bir bulgudur (41).

Kandidemi olgularında eş zamanlı yaygın kandidiyaz ve organ tutulumları görülebilir. En sık beyin, böbrek, miyokard ve göz tutulur (42). Kandidemi gelişen hastalarda endoftalmit, osteomyelit, artrit, osteoartrit, menenjit, pnömoni, piyelonefrit, endokardit, septik tromboflebit, hepatosplenik kandidiyazdan her zaman şüphelenilmeli ve ona yönelik tetkikler yapılmalıdır (41).

Tablo 1. Yoğun bakım ünitesinde invaziv *Candida* infeksiyonları için risk faktörleri*

İnvaziv işlemler <ul style="list-style-type: none"> • Santral venöz kateter • Cerrahi girişim (özellikle gastrointestinal sistem duvarı bütünlüğünün bozulması, operasyonun uzaması veya tekrarlanması) • Hemodiyaliz • Endotrakeal tüp 	Gastrointestinal sistem kolonizasyonu <ul style="list-style-type: none"> • Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı • İleus antiasit ve/veya H₂ reseptör blokeri kullanımı
Sistemik konak savunmasının bozulması <ul style="list-style-type: none"> • Kortikosteroid tedavisi (30 gün boyunca 20 mg/kg gün prednizon tedavisi) • Nötropeni • Sitotoksik ilaç kullanımı sonrası mukozal bariyer bütünlüğünün bozulması • Diabetes mellitus • Böbrek yetmezliği • İmmünsüpresif tedavi • Kanser ve kemoterapi • Yanık hastaları 	Total parenteral nütrisyon
	Transplantasyon
	Uzun süreli hastanede kalış
	Mekanik ventilasyon
	Yüksek APACHE II skoru
	Ağır akut pankreatit
	Farklı bölgelerde <i>Candida</i> spp. kolonizasyonu
	Yenidoğan <ul style="list-style-type: none"> • Prematürite • Düşük doğum ağırlığı • Düşük APGAR skoru • Şok • H₂ blokerlerin kullanımı • Gastrointestinal hastalıklar • Konjenital malformasyonlar

* 8,11,14,15,30,43,44 ve 45 no'lu kaynaklardan derlenmiştir.
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II.

YBÜ'de kandidüri oranları da giderek artmaktadır (%19-44) (15). En sık izole edilen etken *C. albicans*, ikinci sırada *C. glabrata* yer almaktadır (15). Kandidüri; kontaminasyon, üriner kateter kolonizasyonu, sistit veya piyelonefrit veya sistemik kandidiyaz varlığında saptanabilir (46). Kandidüri için risk faktörleri; kadın cinsiyet, ileri yaş, diyabet, üriner kateter varlığı, nefrostomi, antibiyotik kullanımı, kortikosteroid kullanımı, immün sistemi baskılayan ilaçların kullanımı, radyoterapi, nötropeni, mukozit, YBÜ'de yatış, total parenteral nütrisyon (TPN) ve mekanik ventilasyondur (9,15,24). Yapılan bir çalışmada YBÜ'de takip edilen hastalarda kandidüri için tek bağımsız risk faktörü üriner kateterizasyon olarak tespit edilirken, Alvarez-Lerma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kandidüri için tek bağımsız risk faktörü daha önceden antifungal tedavi kullanımı olduğu belirtilmiştir (15,47). Harris ve arkadaşları ise YBÜ'de yatış öyküsünün *C. albicans* ve *C. glabrata* kandidürisi için bağımsız risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (48). Fungal üriner infeksiyonlar sıklıkla asemptomatik ve kateter kullanımı ile ilişkilidir. Tedavi başlamadan önce kolonizasyon infeksiyon ayırımının iyi yapılması gerekmektedir (46).

Üriner sistem kaynaklı kandidemi olguları çok nadirdir. Ancak ürolojik girişim yapılan, TPN alan %10 hastada komplikasyon olarak kandidemi saptanabilir (15,48).

YBÜ'de takip edilen hastaların çoğunda solunum yolu ve orofarenkste *Candida* kolonizasyonu mevcuttur. Nadir olarak *Candida* spp. solunum yolu infeksiyonuna neden olur. Yapılan çalışmalarda YBÜ'deki hastaların balgam ve bronkoalveoler lavaj (BAL) kültüründen izole edilen *Candida* spp.'nin pnömoni tanısında özgülüğünün çok düşük olduğu gösterilmiştir (46). Çoğunlukla immünsüprese hastalarda sistemik hastalık sırasında hematogen yol ile veya orofarenkste kolonize mikroorganizmaların aspirasyonu ile oluşur (8,46).

Tanı

Semptomlarının belirsiz olması, etkenin kan kültür örneklerinde geç üremesi veya başka bir bakteriyel infeksiyon varlığında güç üremesi, erken ve hızlı tanı konulamaması önemli problemlerdir (8). İnvaziv kandidiyazlı olguların ancak %50'sinde kan kültür örneği pozitifliği mevcuttur (12,15,41,45). Kan ve diğer steril vücut bölgeleri

dışındaki kültür örnekleri özgül değildir (49). Bronkoskopik yöntemlerle alınan örneklerde üreyen *Candida* spp. çoğu zaman anlamlı değildir. Nadiren beraberinde pnömونيye ait bulgu ve belirtiler varsa etken olarak kabul edilir (8).

İnvaziv kandidiyaz tanısında mayaların ve hif formlarının dokuda gösterilmesi ve etkenin kültür örneklerinde üretilmesi altın standart olarak kabul edilmektedir (50).

Candida antikorları indirekt hemaglutinasyon testi ve indirekt germ tüp immünfloresan testi yanlış pozitiflik (normal kişiler veya kolonize olanlarda) ve yanlış negatiflik (invaziv enfeksiyonlarda düşük antikor) nedeni ile kullanımı kısıtlıdır (51,52).

YBÜ'de invaziv aspergilloz tanısı ile takip edilen hastaların BAL sıvısında galaktomannan çalışılmış, duyarlılığı %88, özgüllüğü %87 olarak tespit edilmiştir (53). Ancak yoğun bakım hastalarında kullanımı ile ilgili daha fazla çalışmaya gereksinim vardır. İnvaziv kandidiyaz tanısında ise diğer mantar enfeksiyonları ile ayırıcı tanı yapılması için kullanılmaktadır (51,54).

1,3 beta-D-glukan, invaziv aspergilloz, invaziv kandidiyaz, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Saccharomyces* ve *Acremonium* gibi enfeksiyonlarda pozitifleşir. Risk altındaki hastalar için tarama veya ön tanı testi olarak kullanılmaktadır (51). YBÜ'de kullanımı ile ilgili ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Etkenin kültür örneklerinde üremesinin dışında klinik örneklerde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile *Candida* spp. DNA'sının belirlenmesi veya ELISA ile antijenlerinin tanımlanması da önemlidir (41).

Candida Kolonizasyon İndeksi

YBÜ'de *Candida* spp. ile kolonizasyon sık görülmektedir. *Candida* spp. steril olmayan anatomik bölgelerde, sıklıkla ağız, deri, bağırsak ve genital bölgede kolonize olmaktadır (55,56). Cerrahi YBÜ'de yapılan bir çalışmada en sık orofarenks (%63), üriner sistem (%25) ve bağırsaklarda (%11) kolonizasyon tespit edilmiştir (57). Bunun dışında sonda veya kateter gibi invaziv aletlerin lümeninde de kolonizasyon olabilmektedir. Kolonizasyon, YBÜ'de yatışın uzaması, antibiyotik kullanımı ve

üriner kateter kullanımı ile artmaktadır (13). Kolonizasyon sonucunda enfeksiyon gelişir (35). YBÜ'de yatan hastalarda ortalama altı-dokuz gün içinde *Candida* kolonizasyonu, 9-15 gün içinde ise enfeksiyon gelişmektedir (55). İnvaziv *Candida* enfeksiyonlarında izole edilen türlerle kolonizasyona neden olan türlerin önemli ölçüde aynı olduğu gösterilmiştir (14,56). *Candida* kolonizasyonunun enfeksiyonun belirlenmesinde bir gösterge olarak kullanılabilmesi unutulmamalıdır. *Candida* kolonizasyonu ile ilgili yapılan birçok çalışmada kandidemi gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (58-61). İlk kez Pittet ve arkadaşları tarafından tanımlanan *Candida* üremesi olan anatomik bölge sayısının, alınan kültür örnek sayısına oranı olarak tanımlanan *Candida* kolonizasyon indeksinin cerrahi YBÜ'de invaziv kandidiaz gelişimi için önemli bir belirteç olduğu gösterilmiştir (50). Pozitif prediktif değeri %66 olarak saptanmıştır.

YBÜ'de takip edilen hastalarda invaziv kandidiaz tanı güçlüğü göz önünde bulundurularak, *Candida* kolonizasyon indeksi iyi bir tanısal belirteç olarak görünmektedir. Diğer risk faktörleri ile birlikte *Candida* kolonizasyon indeksinin ≥ 0.5 olduğu durumlarda preemtif antifungal tedavinin başlanmasının *Candida* enfeksiyonuna bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği öngörülmektedir.

Tedavi

Tedaviye başlamadan önce hastanın yakın zamanda azol grubu antifungal tedavisi kullanıp kullanmadığı, bulunduğu klinikteki antifungal duyarlılık durumu, eşlik eden hastalık varlığı, hemodinamik açıdan durumu, organ tutulumunu destekleyen bulgu varlığı, antifungal ilacın farmakokinetik durumunu etkileyen organ yetmezliği varlığı göz önünde bulundurulmalıdır (13). Tedavi seçiminde *Candida krusei*'nin flukonazole dirençli olduğu, *C. glabrata*'da doz bağımlı flukonazol direnci görülebileceği, *Candida lusitanae*'de amfoterisin B direnci olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (13). Kateterli hastalarda kandidemi varlığında ilk basamak kateterin çıkarılmasıdır. Kan kültür örneklerinde *Candida* spp. üremesi varlığında dissemine kandidiyaz açısından dikkat-

li olunmalıdır. Tekrarlayan kan kültür örnekleri alınmalıdır. Göz, cilt veya kemik tutulumu açısından fizik muayene tekrarlanmalıdır.

Hasta klinik olarak stabil, daha önce triazol kullanımı öyküsü yok ise duyarlılık sonucu çıkana kadar flukonazol tedavisi başlanmalıdır. Flukonazol tedavisine yanıt veren, metastatik komplikasyonu olmayan hastalarda *Candida* eradike edildikten sonra iki hafta tedaviye devam edilmelidir (29).

İnvaziv kandidiyazın başlangıç tedavisi olarak flukonazol veya ekinokandin (kaspofungin veya anidilafungin) tedavisi önerilmektedir. Daha önceden azol profilaksisi alan, *C. glabrata* veya *C. krusei* infeksiyon riski olan ve ciddi infeksiyon varlığında, hastalara ekinokandin tedavisi ilk tercih olmalıdır (62).

Diğer antifungallerin kullanılmadığı durumlarda amfoterisin B (0.5-1.0 mg/kg) veya liposomal amfoterisin B (3-5 mg/kg) başlanabilir (62).

DİĞER MANTAR İNFEKSİYONLARI

Aspergillus infeksiyonları özellikle hematolojik malignite, kök hücre ve solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda görülse de son yıllarda YBÜ'de de görülme oranı artmıştır (13,63). *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus terreus* fungemiye en sık neden olan *Aspergillus* spp.'dir (41).

Hematolojik hastalıklar dışında mekanik ventilasyon yapılan veya kronik akciğer hastalığı olup kortikosteroid tedavisi alan yoğun bakım hastalarında artan oranlarda görülmektedir (8,11,64). %70'inde malignite tanısı bulunmayan 1850 medikal yoğun bakım hastasında %6.7 oranında *Aspergillus* spp. tespit edilmiş, bu olguların mortalite oranları %80 olarak bildirilmiştir (63). İnhalasyon bulaşmadaki en önemli yoldur. Çevrede *Aspergillus* spp.'nin bulunması nozokomiyal aspergilloz için önemlidir (8).

Uygun tedavi sonrası bile relapslar sık görülmektedir. Günümüzdeki mevcut tedaviye yanıt ancak %34 oranındadır (63).

Malassezia, *Trichosporon*, *Fusarium*, *Acremonium*, *Scedosporium* spp., *Paecilomyces lilacinus*, *Pseudallescheria boydii*, *Zygomycetes* sınıfı üyeleri (*Mucor*, *Absidia* ve *Rhizopus*) ve *Dipodascus capitatus* spp. ile de fungemiler bildirilmiştir (8).

Ülkemizde Kuştimur ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada YBÜ'de *Trichosporon asteroides*'e bağlı fungemiler bildirilmiştir (62).

KAYNAKLAR

1. Leon C, Alvarez-Lerma F, Ruiz-Santana S, Leon MA, Nolla-Salas J, Jorda R, et al. Fungal colonization and/or infection in non-neutropenic critically ill patients: result of the EP-CAN observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:233-42.
2. Beck-Sague CM, Jarvis WR. The National Nosocomial Infections Surveillance System: secular trends in epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
3. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, Turgut H, Tomatir E, Cetin B, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2 year survey. *Intensive Care Med* 2003;29:1482-8.
4. Meriç M, Wilke A, Çağlayan Ç, Tokar K. Intensive care unit-acquired infections: incidence, risk factors and associated mortality in a Turkish university hospital. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:297-302.
5. Palabıyıkoglu İ, Tulunay M, Oral M, Bengisun JS. Bir reanimasyon ünitesinde gözlenen hastane infeksiyonları: Risk faktörleri, etkenler ve antibiyotik direnci. *Hastane İnfeksiyonları Dergisi* 2000;4:150-5.
6. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:87-9.
7. Peres-Bota D, Rodriguez-Villalobos H, Dimopoulos G, Melot C, Vincent JL. Potential risk factors for infection with *Candida* spp. in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:550-5.
8. Akalın H. Nozokomiyal fungal infeksiyonlar. Willke TA, Söyletir G, Doğanay M (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:616-24.
9. Arman D. Yoğun bakım ünitesinde gelişen fungal infeksiyonlar. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). *Fungal Enfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006:141-6.
10. Mean M, Mrchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Critical Care* 2008;12:204-13.
11. Pappas PG. Invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:485-506.
12. Wenzel RP. Nosocomial candidiasis: risk factors and attributable mortality. *Clin Infect Dis* 1995;20:1531-4.
13. Alvarez-Lerma F, Palomar M, Leon C, Olechea P, Cerda E, Bermejo B; Grupo de Estudio de Infección Fúngica. Fungal colonization and/or infection in intensive care units. Multi-center study of 1562 patients. *Med Clin (Barc)* 2003;121:161-6.

14. Blumberg HM, Jarwis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care units patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001;33:177-86.
15. Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002;17:168-75.
16. Pfaller MA, Diekema DJ. International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole susceptibility of blood stream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl 1):S11-S23.
17. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans *Candida* spp. *Crit Care Med* 2008;36:2034-9.
18. Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish university hospital. *Mycoses* 2006;49:134-8.
19. Bakir M, Cerikcioglu N, Brton R, Yagci A. Epidemiology of candidemia in a Turkish tertiary care hospital. *APMIS* 2006;114:601-10.
20. Bognoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, Group CS. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* 2008;34:292-9.
21. Rangel-Frausto S, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NE- MIS): variation in rates of candida blood stream infection in seven surgical ICUs and six neonatal ICUs. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8.
22. Tennant I, Harding H, Nelson M, Roye-Green K. Microbial isolates from patients in an intensive care unit, and associated risk factors. *West Indian Med J* 2005;54:225-31.
23. 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.
24. Yucesoy M. Hastane enfeksiyonları ve funguslar. Yüce A, Çakar N (editörler). *Hastane Enfeksiyonları*. 2. Baskı. İzmir: İzmir Güven Kitabevi, 2009:228-37.
25. Sims CR, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. *Arch Med Res* 2005;36:660-7.
26. Ener B, Sınurtaş M, Akalın H. Nozokomiyal kandidemi etkenlerin retrospektif analizi. *Enfeksiyon Derg* 1998;12:85-8.
27. İnci R, Hilmioğlu S. Nozokomiyal fungal enfeksiyonlara yaklaşım. *Klimik Dergisi* 2000;13:28-31.
28. Yucesoy M, Yuluğ N. Kan kültürlerinden soyutlanan *Candida* spp.'nin anti-fungal ajanlara in-vitro duyarlılıkları. *ANKEM* 2000;14:71-8.
29. Hsueh PR, Graybill JR, Playford EG, Watcharananan SP, Oh MD, Ja'lam K, et al. Consensus statement on the management of invasive candidiasis in intensive care units in the Asia-Pacific region. *Int J Antimicrob Agent* 2009;34:205-9.
30. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006;6:21.
31. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. The 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.
32. Yucesoy M, Yiş R, Ergon C. Yoğun bakımlar ile diğer servislere yatan hastalardan soyutlanan maya suşlarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2006;40:141-2.
33. Tabak F. Yoğun bakım enfeksiyonları: Tanımlar ve epidemiyoloji. Köksal İ, Çakar N, Arman D (editörler). *Yoğun Bakım Enfeksiyonları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005:45-51.
34. Picazzo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel JF. Candidemia in the critically ill patient. *Int J Antimicrob Agent* 2008;32:83-5.
35. Leblebicioglu H, Rosenthal VD, Arikian OA, Ozgultekin A, Yalcin AN, Köksal I, et al. Device-associated hospital-acquired infection rates in Turkish intensive care units. Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). *J Hosp Infect* 2007;65:251-7.
36. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicholas-Chanoine MH, et 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;274:639-44.
37. Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrobiol Agent* 2009;33:554e1-e7.
38. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005;43:1829-35.
39. Di Nubile MJ, Lupinacci RJ, Strohmaier KM, Sable CA, Kartsonis NA. Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from randomized clinical trial. *J Crit Care* 2007;22:237-44.
40. Walsh TJ, Merz WG. Pathologic features in the human alimentary tract associated with invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol* 1986;85:803-8.
41. Yalçın AN. Fungemiler. Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö (editörler). *Fungal Enfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006:117-30.
42. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell, Bennett, Dolin. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Churchill Livingstone, 2005:2938-57.
43. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63.
44. Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of *Candida* in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:533-7.



45. Cruciani M, Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2005;31:1479-87.
46. Esen Ş. Yoğun bakımda fungal enfeksiyonlar. Arman D, Odabaşı Z (editörler). *Fungal İnfeksiyonlar ve Tedavisi*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2009:125-35.
47. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, Leon C, Palomar M, Jordai R, Carasco N et al; the EPCAN Study Group. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* 2003;29:1069-76.
48. Harris D, Castro J, Sheppard DC, Crmelli Y, Smore MH. Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* 1999;29:926-8.
49. Azap ÖK, Arslan H. Tanı yöntemleri. Arman D (editör). *Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal Enfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008;19-26.
50. Pittet D, Monad M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8.
51. Ibanez-Nolla J, Torres-Rodríguez JM, Nolla M, León MA, Méndez R, Soria G, et al. The utility of serology in diagnosing candidosis in non-neutropenic critically ill patients. *Mycoses* 2001;44:47-53.
52. Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:465-84.
53. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27-34.
54. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:44-69.
55. Olechea P, Palomar M, Leon C, Alvarez-Lerma F, Jorda R, Nolla-Salas J, et al. The EPCAN Study Group. Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:323-30.
56. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* 2005;31:393-400.
57. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
58. Leon C, Ruiz Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (*Candida* sore) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-7.
59. Leon C, Ruiz Santana S, Saavedra P, Galvan B, Blanca A, Castro C, et al. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2009;37:1624-33.
60. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:499-511.
61. Vardakas KZ, Michalopoulos A, Kriakidou KG, Siampali EP, Samonis G, Falagas ME. Candidemia: incidence, risk factors, characteristics and outcomes in immunocompetent critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;15:286-95.
62. Kuştimur S, Kalkancı A, Çağlar K, Dizbay M, Aktaş F, Sugita T. Nosocomial fungemia due to *Trichosporon asteroides*: firstly described blood stream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;43:167-70.
63. Baykam N. Epidemiyoloji ve risk faktörleri. Arman D (editör). *Yoğun Bakım Ünitesinde Fungal Enfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008:9-17.
64. Alhambra A, Catalan M, Moragues MD, Brena S, Ponton J, Montejo JC, et al. Isolation of *Aspergillus lentulus* in Spain from a critically ill patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Iberoam Micol* 2008;25:246-9.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Beşevler, Ankara-Türkiye

E-posta: darman@gazi.edu.tr

