

İNVAZİF MANTAR İNFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ: NEREDEN NEREYE ?

Sevtaç ARIKAN AKDAĞLI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
sevtap.arikan@gmail.com

ÖZET

İnvazif fungal infeksiyonlar, immün sistemi baskılanmış konakta önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmekte, bu infeksiyonlarda etken olan mantarların dağılımı ve görülme sıklığı yıllar içerisinde birçok faktöre bağlı olarak değişime uğrayabilmektedir. Bu değişime yol açan etmenlerin başlıcaları arasında, tedavi ve profilaksi yaklaşımları ve konak faktörleri sayılabilir. Etken dağılımı yönünden gözlenen başlıca değişimler ise, bazı merkezlerden bildirilen non-albicans Candida türlerindeki ve nadir etken olan bazı küf mantarlarının (Aspergillus, Fusarium, Scedosporium, vd.) görülme sıklığındaki artıştır. Bu değişimler merkezden merkeze farklılık göstermekte olup, invazif fungal infeksiyonlarda lokal epidemiyolojik verilerin izlemi büyük önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Aspergillus, Candida, epidemiyoloji, invazif fungal infeksiyon

SUMMARY

Changing Epidemiology of Invasive Fungal Infections

Invasive fungal infections remain as one of the significant causes of morbidity and mortality in immunocompromised patients. Based particularly on the treatment modalities, prevention strategies, and the host factors, the incidence and the epidemiology of these infections undergo significant changes. The epidemiology of invasive fungal infections has shifted in recent years in some centers, resulting in the increasing incidence of non-albicans Candida strains as compared to Candida albicans and the emergence and increasing significance of the rare mould pathogens such as Aspergillus, Fusarium and Scedosporium. However, these variations do demonstrate significant local variabilities and determination of the local epidemiological data is mandatory.

Keywords: Aspergillus, Candida, epidemiology, invasive fungal infection

Epidemiyolojideki değişim

İnvazif fungal infeksiyonlar (İFİ), son 20 yıl içerisinde özellikle hematopoetik kök hücre nakil olgularında ve hematolojik malignansi nedeniyle tedavi gören hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelmiştir. Bu gerçek değişmez bir şekilde devam ederken, bu infeksiyonlarda etken olan mantarların epidemiyolojisi çeşitli faktörlere bağlı olarak önemli değişikliklere uğramaktadır. Bu değişimden sorumlu olan en önemli faktörler, tedavi ve profilaktik tedavi rejimlerindeki, konak faktörlerindeki ve donör tiplerindeki değişikliklerdir. İFİ'ların epidemiyolojisini araştıran ve bildiren birçok çalışma, Avrupa ülkeleri ve Kuzey Amerika başta olmak üzere çeşitli bölgelerdeki merkezlerden yayınlanmıştır. Son yıllarda bu

konuyu araştıran çok merkezli süveyans çalışmalarının sonuçlarının da bildirilmiş olması, konu ile ilgili bilgileri artırmıştır⁽⁵⁾.

İFİ'ların gelişmesinde rol oynayan risk faktörleri

Fungal infeksiyon gelişiminde genelde rol oynayan başlıca risk faktörleri arasında hematolojik malignansiler, immünsupresif tedaviler, hematopoetik kök hücre ve solid organ nakli, antibiyotik kullanımı, mukozit, radyoterapi, malnütrisyon, total parenteral nütrisyon, hemodializ, kateter uygulamaları, gastrointestinal perforasyon, cerrahi, yanıklar ve yoğun bakım ünitelerinde hospitalizasyon sayılabilir^(3,9).

İFİ'lerde sık etken olan mantarlar

Candida türleri, İFİ'lerde geçmişten günümüze en sık etken olarak saptanan mantarlar olarak yerini almıştır. Diğer etkenler arasında *Aspergillus*, *Zygomycetes* sınıfı ve diğer küf mantarları (*Fusarium*, *Scedosporium*, vd.) ile nadir görülen mayalar (*Trichosporon*, *Cryptococcus*, vd.) sayılabilir. Bunların içerisinde, aşağıda da tartışılacağı gibi, *Aspergillus* türleri ve bazı diğer küfler (*Zygomycetes* sınıfı, *Fusarium*, *Scedosporium*) son yıllarda artan sıklıklarıyla önem kazanmışlardır⁽³⁾. *Aspergillus* türleri, akciğer transplant alıcıları gibi özel olgu gruplarında, en sık İFİ etkeni olarak da saptanmaktadır⁽¹⁰⁾.

İFİ'lerin görülme sıklığı

İFİ'lerin hem görülme sıklığını, hem de etken mantarların epidemiyolojik dağılımını birçok faktör etkilemektedir. Bu faktörler arasında, lokal (o merkeze özgü) faktörler (vasküler kateter, antibiyotik ve antifungal kullanım politikalarındaki farklılıklar), coğrafi faktörler, altta yatan hastalığın doğası ve hastaların demografik özellikleri ile ilgili farklılıklar sayılabilir^(3,9). Bu nedenlerle, farklı çalışmalarda rapor edilen İFİ görülme sıklıkları da önemli ölçülerde değişebilmektedir. Örneğin, İFİ sıklığı karaciğer transplant olgularında % 7 ile % 42, renal transplant olgularında ise % 1.4 ile % 14 arasında olmak üzere çok değişen oranlarda bildirilmiştir⁽⁹⁾. Belli bir mantar cinsine bağlı gelişen İFİ sıklığı, kullanılan antifungal ilaçların etki spektrumlarına göre de dinamik bir seyir izleyebilmekte ve değişebilmektedir. Örneğin 1980'li yıllardan itibaren, bazı merkezlerde allojeneik kök hücre alıcılarında invazif aspergilloz ve daha sonra da diğer küf infeksiyonlarının gelişme riskinde artış gözlenmiştir⁽⁶⁾.

Kandidemi görülme sıklığı ile ilgili olarak Avrupa ve Amerika'dan bildirilen veriler, kandidemi insidansının 1970'lerden 1990'lı yılların başlarına kadar artış gösterdiğini işaret etmektedir. Bazı merkezlerde, bundan sonraki dönemlere, 2000'li yıllara ait kandidemi insidansında artışa da işaret edilmiştir. Farklı Avrupa ülkelerinden 1000 başvuru başına bildirilen kandidemi insidansları önemli ölçüde farklılıklar (0.7-20/1000 başvuru) göstermektedir⁽¹⁴⁾. Yine Avrupa ülkelerinden farklı olgu grupları için

bildirilen invazif aspergilloz insidansları da % 0.8 ile % 23 arasında değişmekte ve önemli farklılıklar göstermektedir⁽³⁾.

Candida türleri ve değişen epidemiyoloji

1990'lı yıllardan bu yana *Candida* türlerinin infeksiyon etkeni olarak görülme sıralamalarında bazı değişiklikler meydana gelmiştir. 1990'lı yılların başlarında invazif *Candida* infeksiyonlarının 2/3'ünden *Candida albicans* sorumluyken, 1990'lı yılların sonlarında bu oran % 50'lere gerilemiştir. Aynı dönem içerisinde, *Candida glabrata* ve *Candida krusei* gibi daha mortal infeksiyonlara yol açan ve antifungal ilaçlara daha az duyarlı olan türlerde artış gözlenmiştir⁽¹⁵⁾. Bu türlere ek olarak, *Candida tropicalis* ve *Candida parapsilosis* infeksiyonlarının sıklığında da artış bildirilmiştir⁽¹⁴⁾. Yoğun Bakım Ünitesi izolatlarında da, *C. albicans* suşlarında diğer türlere göre azalma eğiliminden söz edilmektedir⁽¹³⁾.

"European Confederation of Medical Mycology" (ECMM) Avrupa kandidemi çalışmasında, infekte eden *Candida* türünün konak özellikleri ile de yakından ilişkili olduğu, non-*albicans Candida* türlerinin hematolojik malignansli olgularda daha sık gözleendiği saptanmıştır. Bu sürveyans çalışmasında ayrıca, olgunun yaşının da önemli bir etken olduğu, yaşla birlikte *C. parapsilosis* insidansının azaldığı, *C. glabrata* insidansının ise arttığı gözlenmiştir⁽¹⁴⁾.

Aspergillus ve değişen epidemiyoloji

İFİ'lerin değişen epidemiyolojisi ile önem kazanan mantar cinslerinin başında *Aspergillus* türleri gelmektedir. Avrupa'daki bazı merkezlerden, özellikle 1990'lı yılların sonlarından itibaren *Aspergillus* türlerinin etken olarak *Candida*'dan daha sık görülmeye başlandığına dair bazı veriler de bildirilmiştir⁽¹²⁾. *Aspergillus* türleri içerisinde en sık infeksiyon etkeni olan tür *Aspergillus fumigatus* olarak devam etmekte, ancak non-*fumigatus Aspergillus* türlerine (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus ustus*, vd.) eskiye oranla daha sık rastlanmaktadır⁽³⁾. Hematopoetik kök hücre nakli yapılan olgularda invazif aspergilloz gelişimi iki farklı döneme dağılım gösterebilmekle birlikte, geç dönem, invazif aspergillozun daha sık görüldüğü dönemdir^(4,7).

***Zygomycetes, Fusarium, Scedosporium* ve deęi- şen epidemiyoloji**

Geçtięimiz yıllarda dünyadaki bazı merkezlerden zigomikoz olgularında artış bildirilmiş⁽²⁾, bu merkezlerden bazılarında bu artışın vorikonazol kullanımına bağlı olabileceği öne sürölmüştür⁽⁸⁾. Zigomikoz, bazı merkezlerde artan sıklıkta görölen İFİ sınıfında yer alsa da, bu artış her merkezde gözlenmemektedir. Bu nedenle, diğer mantar infeksiyonlarının epidemiyolojisinde olduğu gibi, zigomikoz epidemiyolojisinde de lokal veriler önem taşımaktadır. *Fusarium*⁽¹⁾ ve *Scedosporium* türleri de^(1,4) nadir İFİ etkenlerindendir. Bir Avrupa surveyans çalışmasında, *Fusarium* türleri infeksiyonların % 0.1'inden sorumlu etken olarak saptanmıştır⁽¹²⁾. *Zygomycetes* sınıfında bulunan mantar cinslerine ve *Fusarium* ve *Scedosporium* türlerine bağlı infeksiyonların nadir de olsa İFİ spektrumunda mevcut olması, bu cinslerin (*Fusarium* ve *Scedosporium* için özellikle ve sırasıyla *Fusarium solani* ve *Scedosporium prolificans* türlerinin) antifungal ilaçlara göreceli olarak dirençli ya da az duyarlı olmaları nedeniyle klinik açıdan büyük önem taşımaktadır⁽¹¹⁾.

Sonuç

İFİ etkenlerinin epidemiyolojisi dinamik bir süreç izlemekte ve birçok faktöre bağlı olarak önemli değişimlere uğramaktadır. Doğada bulunan her mantarın uygun konak koşullarında infeksiyona neden olabileceği hatırlanırsa, etken spektrumunun teorik olarak ne kadar geniş olduğu tahmin edilebilir. İFİ epidemiyolojisine ait değişimlerle ilgili en önemli sonuç, bazı merkezlerden bildirilen potansiyel dirençli etkenlerdeki ve İFİ oranlarındaki artıştır. Bu açıdan, her merkezde lokal epidemiyolojinin izlenmesi, tedavi planında lokal epidemiyoloji verilerinin göz önüne alınması ve mümkün olduğunca hedefe yönelik antifungal yaklaşımların uygulanması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L, Macintyre CR, Isaacs D, Sorrell TC: Epidemiology of pediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukemia or post stem cell transplant, Br J Hematol 2010; Jan 8 [Epub ahead of print].
2. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV: Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center, Clin Infect Dis 2000;30(6):851-6.
3. Lass-Flörl C: The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe, Mycoses 2009;52(3):197-205.
4. Malani AN, Kaufmann CA: Changing epidemiology of rare mould infections: Implications for therapy, Drugs 2007;67(13):1803-12.
5. Marr KA: Fungal infections in oncology patients: update on epidemiology, prevention, and treatment, Curr Opin Oncol 2010;22(2):138-42.
6. 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(7):909-17.
7. Martino R, Subira M, Rovira M et al: Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients, Br J Haematol 2002;116(2):475-82.
8. Marty FM, Cosimi LA, Baden LR: Breakthrough zygomycosis after voriconazole treatment in recipients of hematopoietic stem-cell transplants, N Engl J Med 2004;350(9):950-2.
9. Maschmeyer G: The changing epidemiology of invasive fungal infections, Int J Antimicrob Agents 2006;27(Suppl):S3-6.
10. Neofytos D, Fishman JA, Horn Det al: Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients, Transpl Infect Dis 2010; Jan 25 [Epub ahead of print].
11. Nucci M, Anaissie E: Emerging fungi, Infect Dis Clin North Am 2006;20(3):563-79.
12. Pagano L, Caira M, Candoni A et al: The epidemiology of fungal infections in patients with hematological malignancies: The SEIFEM-2004 study, Haematologia 2006;91(8):1068-75.
13. Shoham S, Marwaha S: Invasive fungal infections in the ICU, J Intensive Care Med 2009; Dec 1 [Epub ahead of print].
14. Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R: Candidemia in Europe: epidemiology and resistance, Int J Antimicrob Agents 2006;27(5):359-66.
15. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A et al: Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Clin Infect Dis 1999;28(5):1071-9.