

İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYONLARDA EPİDEMİYOLOJİ

Buket ERTÜRK ŞENGEL

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
buket_erturk@hotmail.com

ÖZET

İnvazif fungal infeksiyonlar immün sistemi baskılanmış hastalarda oldukça sık olarak karşımıza çıkmakta ve yüksek mortalite ve morbidite ile sonuçlanmaktadır. Neden olan etkenler altta yatan hastalığa ve tedavi protokollerine göre değişkenlik göstermektedir. İnvaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojik olarak incelenmesi tedavi seçimi ve mortaliteyi önlemede büyük önem taşımaktadır.

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

SUMMARY

Epidemiology of Invasive Fungal Infections

Invasive fungal infections occur quite frequently and have high mortality and morbidity in immuno compromised patients. The underlying agent vary according to the primary disease and treatment approaches. Local epidemiological survey of invasive fungal infections is very important for the therapeutic strategy and also prevention of the mortality.

Keywords: *Aspergillus, Candida, epidemiology, invasive fungal infection*

İnvazif fungal infeksiyonlar (İFİ), ağır immün süpresyona maruz kalan hasta sayısının artması nedeniyle son 20 yıldır giderek artan oranda görülmektedir. Hematopoetik kök hücre ve solid organ nakli hastalarında daha etkili ve daha az toksik ilaçlar geliştirilmesi ve antifungal profilaksi uygulanmasına rağmen İFİ (özellikle invazif küf infeksiyonları) önlenememekte ve yüksek mortalite ile sonuçlanmaktadır⁽⁵⁾.

İFİ gelişmesini kolaylaştıran birtakım risk faktörleri mevcuttur ve bu risk faktörleri etkene göre değişiklik göstermektedir. Aspergillus infeksiyonu risk faktörleri arasında allojenik kemik iliği nakli, steroid kullanımı, "Graft Versus Host" hastalığı, yüksek doz sitozin arabinozid tedavisi sayılırken, invazif kandidiyaz risk faktörleri olarak total parenteral beslenme, santral venöz kateter varlığı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, gastrointestinal sistem perforasyonu, cerrahi ve Candida kolonizasyonu varlığı sayılmaktadır^(3,11). Yoğun bakım hastaları da İFİ, özellikle invazif kandidiyaz açısından oldukça yüksek riske sahiptirler. Çoğu yoğun

bakım hastasında total parenteral beslenme, santral venöz kateter, cerrahi ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gibi risk faktörleri mevcuttur.

İFİ'lerin epidemiyolojisini literatürden derlemek farklı tanımlamaların kullanılması, farklı risk grupları çalışılması ve merkezden merkeze değişiklik gösterdiğinden oldukça zordur. Şimdiye kadar hematopoetik ve solid organ nakli hastalarında İFİ konusunda, çok merkezli, en geniş kapsamlı epidemiyolojik surveyans çalışması Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) veri giriş portalıdır. TRANSNET, 23 transplant merkezinden 2001 ve 2006 yılları arasındaki hematopoetik ve/veya solid organ nakli hastalarının dahil edildiği oldukça geniş kapsamlı bir veri tabanı oluşturmaktadır. Bu çalışmada İFİ'lerin hasta gruplarına göre görülme sıklıkları ve İFİ'nin ortaya çıkış zamanı ve mortalite değerlendirilmesi yapılmıştır. Çalışmanın verileri değerlendirildiğinde aşağıda bahsedilen sonuçlara varılmıştır.

Hematolojik maligniteli hastalar ve kemik iliği nakli hastalarında invazif aspergilloz daha sık görülürken, solid organ nakli ve yoğun bakım hastalarında invazif kandidiyaz daha yüksek oranda görülmektedir.

İnvaziv aspergilloz hematolojik maligniteli hastalar ve kemik iliği nakli hastalarında en sık görülen İFİ'dur (% 43)⁽⁹⁾. En sık da *Aspergillus fumigatus* görülür. Enfeksiyon sıklıkla transplant sonrası geç dönemde (>100 gün) ortaya çıkar. Genellikle (% 58) indüksiyon kemoterapisi esnasında karşılaşılır⁽⁸⁾. Kemik iliği nakli hastalarında invaziv aspergilloz açısından en riskli grup "unrelated" ve "mismatch related" donörlerden nakil yapılanlardır⁽⁴⁾. Solid organ nakillerinde ise invazif aspergilloz % 18.8 oranında görülür ve en sık olarak da akciğer transplantasyonu sonrasında ortaya çıkar (% 44)⁽⁹⁾. Bu hasta grubunda görülen İFİ'ların neredeyse yarısı invazif kandidiyaz şeklinde ortaya çıkmaktadır. (% 52.9). Genellikle post transplant erken dönemde (<100 gün) görülmektedir. Yoğun bakım hastalarında da invazif kandidiyaz giderek artan oranda görülmekte ve oldukça yüksek mortalite ile sonuçlanmaktadır. Yoğun bakım hastalarında *Candida* dördüncü en sık enfeksiyon etkeni ve en mortal olanıdır⁽²⁾. Etken olan *Candida* türleri içerisinde en sık % 50.4 oranında *Candida albicans* görülmektedir, diğerleri sırasıyla % 17.5 *C.glabrata*, % 15.1 *C.parapsilosis* ve % 10.5 *C.tropicalis*'tir⁽¹⁰⁾. Yapılan çalışmalarda; yıllar içinde *C.albicans* vakaları azalırken, *C.glabrata* vakalarında artış olduğu görülmektedir⁽¹⁾.

Literatürde rapor edilen İFİ oranları Tablo'da görülmektedir⁽⁵⁾. Zigomikoz vakaları yıllar içinde artış göstermiştir. 2001 yılında bir yıllık insidans 1.7/1000 hasta iken 2004 yılında bu oran 6.2/1000 hastaya yükselmiştir. Bu artışın vorikonazol kullanımındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir⁽⁶⁾.

Zigomikoz ve diğer küf enfeksiyonları kemik iliği nakli sonrası geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Sıklık olarak invazive aspergilloz ve invazive kandidiazis'ten sonra 3. sırada yer almaktadır⁽¹¹⁾. İnvazif aspergillozlu kemik iliği nakli alıcılarında 6 haftalık sağ kalım invazive kandidiazis, zigomikoz ve diğer küf enfeksiyonlarına göre önemli ölçüde daha iyidir (p<0.001). İnvazif kandidiazis ve invazive aspergillozlu hastaların büyük bir kısmının uygulanan tedaviye iyi yanıt verdiği, zigomikoz ve diğer küf mantarlarına bağlı İFİ'a sahip hastaların ise takipte klinik kötüleşme gözlemlendiği rapor edilmiştir⁽⁷⁾. Bu durum zigomikoz ve diğer küf mantarlarına bağlı İFİ'ların mortalitesinin daha yüksek olması ile paralellik göstermektedir.

Sonuç olarak İFİ'lerin epidemiyolojisi oldukça değişkenlik göstermekte ve altta yatan hastalığa, kullanılan antifungal ajana ve merkezden merkeze değişkenlik göstermektedir. Epidemiyolojik veriler gözönüne alınarak tedavi protokollerine yön verilmekte ve mevcut yüksek mortalite en aza indirilmeye çalışılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades, *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;73(1):45-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001> PMID:22578938
2. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis, *Clin Infect Dis* 1999;29(2):239-44. <http://dx.doi.org/10.1086/520192> PMID:10476719
3. Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G et al. Management of invasive candidiasis and candide-

Tablo. İnvaziv fungal enfeksiyonların literatürde rapor edilen oranları.

	İnvaziv Aspergilloz	Zigomikoz	İnvaziv Kandidiyaz	Diğer
Kemik iliği nakli	% 43	% 8	% 28	% 15
Solid organ nakli	% 18.8	% 2.3	% 52.9	% 19
Hematolojik malignite	% 33-69	-	% 13.5-44	-
Yoğun bakım hastası	% 11	-	% 79	% 10

- mia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: part I. epidemiology and diagnosis, *Intensive Care Med* 2009;35(1):55-62.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1338-7>
 PMid:18972101
4. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database, *Clin Infect Dis* 2010;50(8): 1091-100.
<http://dx.doi.org/10.1086/651263>
 PMid:20218877
 5. Kriengkauykiat J, Ito JI, Dadwal SS. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections, *Clin Epidemiol* 2011;3:175-91.
 PMid:21750627 PMCid:3130903
 6. 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.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200402263500923>
 PMid:14985500
 7. Neofytos D, Horn D, Anaissie E et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry, *Clin Infect Dis* 2009;48(3):265-73.
<http://dx.doi.org/10.1086/595846>
 PMid:19115967
 8. Pagano L, Girmenia C, Mele L et al. Infections caused by filamentous fungi in patients with hematologic malignancies. A report of 391 cases by GIMEMA Infection Program, *Haematologica* 2001;86(8):862-70.
 PMid:11522544
 9. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET), *Clin Infect Dis* 2010;50(8):1101-11.
<http://dx.doi.org/10.1086/651262>
 PMid:20218876
 10. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009), *Int J Antimicrob Agents* 2011;38(1):65-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2011.02.016>
 PMid:21514797
 11. Rex JH, Walsh TJ, Nettlesman M et al. Need for alternative trial designs and evaluation strategies for therapeutic studies of invasive mycoses, *Clin Infect Dis* 2001;33(1):95-106.
<http://dx.doi.org/10.1086/320876>
 PMid:11389501