

## YOĞUN BAKIM ÜNİTELERİNDE FUNGAL İNFEKSİYONLAR

Murat AKOVA

*Fungal infections in intensive care units.*

Son 20 yıl içinde gelişen tıbbi teknoloji, yeni kemoterapötikler, kanser tedavi yöntemleri ve organ transplantasyonları sayesinde pek çok ciddi hastalığa bağlı mortalite ve morbidite önemli ölçüde azalmıştır. Ancak bu gelişmenin sağlanması hastalarda daha ağır immüno-supresyon oluşturma, daha çok invaziv işlem uygulama, protez ve intravasküler kateter gibi yabancı cisimlerin uzun süreli kullanımını gerektirmiştir. Sonuçta yaşam süresi uzayan, ama alta yatan ciddi hastalığı süren ve uygulanan tedavi yöntemleri nedeniyle immün sistemi ve diğer konakçı savunma mekanizmaları baskılanmış yeni bir hasta grubu ortaya çıkmıştır. Çoğu dahili veya cerrahi yoğun bakım ünitelerinde yatan bu hastalar birçok opportunistik infeksiyon etkenine karşı savunmasız durumdadırlar. Bakteriyel infeksiyonlar bu grup hastada hala en önde gelen infeksiyon etkeni ise de, özellikle son 10 yıl içinde fungal infeksiyonların sıklığının belirgin derecede arttığı saptanmıştır. A.B.D’de yapılan çalışmalarda tüm hastane infeksiyonu etkenleri içinde fungusların sıklığının % 8 civarında olduğu gösterilmiştir (6). Buna karşın akut lösemi gibi ağır immunosupresyonu olan hastaların yaklaşık % 20-40’ında fungal infeksiyon gelişmektedir (2).

*Candida* cinsi mantarlar infeksiyon etkeni funguslar içinde en sık rastlananlarıdır. Daha sonra sırasıyla *Aspergillus*, *Cryptococcus neoformans* ve *Zygomycetes* gelmektedir (2). Son yıllarda pek çok fungusun nozokomiyal infeksiyon etkeni olabileceği ortaya çıkmıştır (3,8,11). Bu fungal patojenler Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalarda infeksiyon etkeni funguslar.

En sık	Seyrek	Çok nadir
<i>Candida</i> cinsi	<i>Aspergillus</i> cinsi	<i>Curvularia</i>
<i>C. albicans</i>	<i>A. fumigatus</i>	<i>Bipolaris</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>A. flavus</i>	<i>Exserohilum</i>
<i>C. pseudotropicalis</i>	<i>Cryptococcus</i> cinsi	<i>Alternaria</i>
<i>C. guilliermondii</i>	Mucormycosis ajanları	<i>Fusarium</i>
<i>C. krusei</i>		<i>Scopulariopsis</i>
<i>C. parapsilosis</i>		<i>Pseudoallescheria</i>
<i>C. lusitanae</i>		<i>Trichosporon</i>
<i>C. rugosa</i>		<i>Rhodotorula</i>
<i>Torulopsis glabrata</i>		<i>Malassezia furfur</i>
		<i>Hansenula</i>
		<i>Microsporum canis</i>

**CANDIDA İNFEKSİYONLARI:** Nozokomiyal fungal infeksiyonların % 79’undan *Candida* sorumludur. Yoğun bakımda yatan hastalardan izole edilen infeksiyon etkenleri içinde sıklık bakımından 4. sırada yer alırlar (6). Halen bilinen 150’den fazla *Candida* cinsi mantardan sadece 10 kadarı insanda infeksiyon etkenidir. Bu mantarlar hastane çevresinde yaygın olarak bulunurlar. Ancak insanda hastalık oluşturan *Candida*’ların çoğu endojen floradan kaynaklanırlar (2).

**Risk faktörleri:** Yoğun bakımda yatan, postoperatif dönemde veya ciddi hastalığı olan kişilerde gastrointestinal mukozayı veya diğer organları tutacak şekilde dissemine kandidiasis gelişir. Hastalarda *Candida* infeksiyonlarının ortaya çıkmasını kolaylaştıran bazı risk faktörleri tanımlanmıştır (2,4,17). Bunlar toplu halde Tablo 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2. Dissemine kandidiaside risk faktörleri.

---

Hematolojik kanserler/nötropeni
Organ transplantasyonu
İntravasküler kateterler ve hiperalimentasyon
2 veya daha fazla antibiyotik kullanımı
Steroid tedavisi
Gastrointestinal cerrahi
Yanık
Azotemi
Hemodializ uygulaması
Uzun süreli üretral sonda kullanımı
Kandidüri

---

**Bulaşma yolları:** İntravasküler kateterler kullanım sürelerinin uzunluğu ile orantılı olarak % 2-8 sıklıkla *Candida* kolonizasyonu gösterirler. Kolonizasyonu takiben fungemi riski % 18 civarındadır (2). Ayrıca bu hastalarda septik flebit, lokal cilt infeksiyonu ve dissemine organ kandidiasisi de gelişebilir. Benzer şekilde pulmoner arter kateterleri, intraarteryel basınç ölçmede kullanılan kateterler de kolonize olarak infeksiyona neden olabirler (7).

Prostetik kalp kapakları, serebrospinal sıvı şantları, endotrakeal tüpler, eklem protezleri, transvenöz pacemaker'lar yerleştirilmeleri sırasında kontamine edildikleri takdirde infeksiyon kaynağı oluşturabilirler (2,7,13). Peritoneal dializ uygulanan hastalarda *Candida* peritoniti gelişebilir (2,13).

Yoğun bakımlarda görülen epidemik *Candida* infeksiyonlarının önemli nedenleri arasında kontamine infüzyon sıvıları ve sağlık personelinin elleriyle hastalara bulaştırması sayılabilir (2).

**Klinik infeksiyonlar:** En sık karşılaşılan tablo orofarinks veya özefagus mukozasında görülen *Candida* infeksiyonlarıdır. Gastrointestinal kolonizasyon aynı zamanda dissemine kandidiasis için de en önemli giriş yoludur. Dissemine kandidiasis hemen daima kandidemi ile birlikte dir. Bu durumda tüm organlarda infeksiyon gelişebilir. Bu infeksiyonlar arasında hepatosplenik kandidiasis, abdominal apseler, santral sinir sistemi infeksiyonları, endoftalmik, osteoartiküler kandidiasis, pnömoni, endokardit, peritonit, renal apseler sayılabilir.

**Tanı:** Kandidemi ve diğer invaziv *Candida* infeksiyonlarının tanısı oldukça güçtür. Kan kültürleri dışında idrar, gaita, balgam gibi örneklerden *Candida*'yı üretmek her zaman infeksiyona işaret etmez (5). Kültür sonuçları değerlendirilirken (tek bir kan kültüründe *Candida* üremesi dahil) mutlaka hastanın klinik durumu dikkate alınmalıdır. Yukarıda sayılan risk faktörlerinin bir ya da daha fazlasını taşıyan hastaların birden fazla vücut bölgesinden *Candida* üretilmesi anlamlı kabul edilmelidir. Benzer şekilde normalde steril olan vücut boşluklarından (plevra, periton sıvıları gibi) veya doku örneklerinden alınan kültürlerdeki üremeler de anlamlı kabul edilmelidir.

Dissemine kandidiasiste serolojik tanı güvenilir değildir. Ancak yakın zamanda tanımlanan serum kandida enolaz antijen tayininin, invaziv kandidiasis olan kanserli hastalarda % 85 duyarlılık ve % 64 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (15).

Kandidemi ve dissemine kandidiasis ciddi mortalite ile seyredir. Bu oran çeşitli serilerde % 40-60 oranında bildirilmiştir (9,16).

**ASPERGILLUS İNFEKSİYONLARI:** Özellikle inşaat yapımının olduğu hastanelerde solunum yoluyla bulaşan *Aspergillus* infeksiyonları, altta yatan ciddi hastalığı olan hastalarda önemli sorun teşkil eder. Kontamine havalandırma yoluyla özellikle kanserli, organ transplantı yapılmış veya diğer nedenlerle immun sistemi baskılanmış hastalarda invaziv *Aspergillus* infeksiyonları görülebilir. İnvaziv aspergillosis gelişimine eğilim oluşturan risk faktörleri Tablo 3'de gösterilmiştir (2,10).

Tablo 3. İnvaziv aspergillozde risk faktörleri.

---

Hastane havalandırma sisteminde kontaminasyon
Hastane içinde devam eden inşaat
Hematolojik kanserler/nötropeni
Organ transplantasyonu
Steroid tedavisi
Ciddi yanıklar
Kontamine bandaj materyali kullanımı

---

Klinikte en sık karşılaşılan infeksiyon türü pulmoner aspergillozistir. Fungusun karakteristik olarak damar invazyonu göstermesi nedeniyle lezyon bölgesinde tromboz, infarkt oluşumu ve kavitasyon gelişimi sık gözlenir. Angioinvazyon göstermesine karşın *Aspergillus* kan kültürlerinde pratik olarak hemen hiç bir zaman üretilmez (10). Tanı hemen daima dokuda fungusun gösterilmesi veya üretilmesiyle konur. Ancak invaziv kandidiasisin aksine, klinik bulguları uyumlu bir hastada burun boşluklarından yapılan sürüntü, balgam veya bronkoalveolar lavajla alınan sıvı kültürlerinde *Aspergillus*'un üretilmesi hastalığa işaret eder. Ancak negatif kültürlerin hastalığı ekarte ettirmediği unutulmamalıdır (10).

Pulmoner tutulum dışında en sık rastlanan *Aspergillus* infeksiyonu rinocerebral formdur. Paranasal boşluklardan başlayan infeksiyon yumuşak dokuları ve kemik yapıları harabiyete kafa tabanına kadar ilerleyebilir. Daha seyrek olarak vasküler graft, cilt infeksiyonları, osteomyelit gelişebilir (2).

**MUCORMYCOSIS AJANLARINA BAĞLI İNFEKSİYONLAR:** Bu gruptaki funguslar gerek yayılım, gerekse patogeneze ve klinik bulgular açısından aspergillus infeksiyonlarına çok benzerler. Mucormycosis gelişimi açısından hastalarda risk oluşturan faktörler Tablo 4'te gösterilmiştir (2,12).

Tablo 4. Mucormycosis'e eğilim oluşturan risk faktörleri.

---

Diabetes mellitus (özellikle ketoasidoz koması)
Hematolojik kanserler/nötropeni
Organ transplantasyonu
Ciddi yanık
Kontamine bandaj materyali kullanımı
Hemodializ ve deferoxamine kullanımı

---

En sık görülen infeksiyon türü rinocerebral formdur. Klinik bulgular aspergillozle benzerlik gösterir. Diabetik ketoasidozlu veya uzun süreli nütropenik kalmış kanserli bir hastada akut sinüzit bulgularının ortaya çıkması, ek olarak burun boşluklarının ön kısmında siyah renkte nekrotik materyal görülmesi, sert damakta benzer nekrotik lezyon saptanması ve direkt paranasal sinüs grafilerinde sinüzitle uyumlu bulguların saptanması halinde mutlaka rinocerebral mucormycosis veya aspergilloz akla gelmelidir. Bu durumda kompüterize tomografi ile kemik invazyonunun gösterilmesi tanıyı destekler. Ancak kesin tanı için mutlaka dokü örnekleri alınarak patolojik ve mikrobiyolojik inceleme gereklidir (12,14).

Gerek invaziv *Aspergillus* gerekse mucormycosis infeksiyonları antifungal tedaviye rağmen yüksek oranda mortaliteye neden olurlar. Rinocerebral formda antifungal tedaviyle birlikte mutlaka cerrahi debridman da gereklidir (12, 14).

**DİĞER FUNGAL İNFEKSİYONLAR:** Son yıllarda çok sayıda fungus immunosupresif hastalarda infeksiyon etkeni olarak tanımlanmıştır (3,8,11). Bu fungusların çoğu dissemine aspergillozise benzer şekilde klinik tablolar oluştururlar. Ancak çeşitli cinslerde bazı özgün farklılıklar mevcuttur. Örneğin *Fusarium* cinsi sık olarak cilt ve subkutan dokuda mavimor renkte nodüller lezyonlar oluşturur. Bu özelliği ile dissemine kandidiasise de benzer.

Öte yandan dissemine aspergillozisin aksine infekte hastalarda sıklıkla kan kültürlerinden izole edilebilir (2). *M. furfur* uzun süredir hastanede yatan immunosupresif hastalardan özellikle intravenöz hiperalimentasyon uygulanan ve bu yolla lipid solüsyonu verilenlerde sistemik infeksiyona neden olur (2).

**TEDAVİ VE PROFİLAKSİ:** Tüm invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde temel prensiplerin başında altta yatan hastalığın düzeltilmesi ve kolonize intravasküler ve diğer kateterlerin çıkartılması gelmektedir. Bunlar yapılmadan tek başına verilecek antifungal tedavinin etkinliği son derece düşüktür. Cerrahi debridman uygulanabilecek durumlarda nekrotik dokuların yaygın olarak uzaklaştırılması ihmal edilmemelidir (5,7,10,12,13).

Özellikle profilaktik amaçla uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından kaçınmak, çapraz infeksiyonları önlemek amacıyla sağlık personelinin el yıkama konusunda titiz davranması, intravasküler kateterlerin zorunlu kalınmadıkça takılmaması ve uzun süreli tutulmaması başlıca koruyucu önlemler arasındadır (2,13). Antifungal profilaksi bazı özel haller dışında (örneğin kemik iliği transplantasyonu gibi) uygulanmamalıdır. Bu tür bir uygulamanın yaygınlaşması dirençli mantar türleriyle daha ciddi fungal infeksiyonların ortaya çıkması riskini taşımaktadır (1,18).

#### KAYNAKLAR

1. Akova M, Akalin H E, Uzun Ö, Gür D: Emergence of *Candida krusei* infections after therapy of oropharyngeal candidiasis with fluconazole, *Eur Clin Microbiol Infect Dis* 10: 598 (1991).
2. Anaissie E, Bodey G P: Nosocomial fungal infections. Old problems and new challenges, *Infect Dis Clin North Am* 3: 867 (1989).
3. Anaissie E, Bodey G P, Rinaldi M G: Emerging fungal pathogens, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 323 (1989).
4. Bross J, Talbot G H, Maislin G, Hurwitz S, Strom B L: Risk factors for nosocomial candidemia: A case-control study in adults without leukemia, *Am J Med* 87: 614 (1989).
5. Crislip M A, Edwards J E Jr: Candidiasis, *Infect Dis Clin North Am* 3: 103 (1989).
6. Edwards J E Jr: Invasive candida infections. Evolution of a fungal pathogen, *N Engl J Med* 324: 1060 (1991).
7. Hamory B H: Nosocomial bloodstream and intravascular devicerelated infections, "R P Wenzel (ed): *Prevention and Control of Nosocomial Infections*" kitabında s. 283, Williams and Wilkins, Baltimore (1985).
8. Kiehn T E, Armstrong D: Changes in the spectrum of organisms causing bacteremia and fungemia in immunocompromised patients due to venous access devices, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 869 (1990).
9. Komshian S V, Uwatdah A K, Sobel J D, Crane L R: Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patients. *Rev Infect Dis* 11: 379 (1989).
10. Levitz S M: Aspergillosis, *Infect Dis Clin North Am* 3: 1 (1989).
11. Rinaldi M G: Emerging opportunists, *Infect Dis Clin North Am* 3: 65 (1989).
12. Rinaldi M G: Zygomycosis, *Infect Dis Clin North Am* 3: 19 (1989).
13. Sobel J D: *Candida* infections in the intensive care unit, *Crit Care Clin* 4: 325 (1988).
14. Sugar A M: Agents of mucormycosis and related species, "G L Mandell, R G Douglas Jr, J E Bennett (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*" kitabında s. 1962, Churchill Livingstone, New York (1990).
15. Walsh T J, Hathorn J W, Sobel J D, Merz W G, Sanchez V, Maret M, Buckley H R, Pfaller M A, Schaufele R, Sliva C, Navarro E, Lecciones J, Chandrasekar P, Lee J, Pizzo P A: Detection of circulating *Candida anolase* by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis, *N Engl J Med* 324: 1026 (1991).
16. Wey B S, Mori M, Pfaller M A, Woolson R F, Wenzel R P: Hospital-acquired candidemia: the attributable mortality and excess length of stay, *Arch Intern Med* 148: 2642 (1988).
17. Wey B S, Mori M, Pfaller M A, Woolson R F, Wenzel R P: Risk factors for hospital acquired candidemia. A matched casecontrol study, *Arch Intern Med* 149: 2349 (1989).
18. Wingard J R, Merz W G, Rinaldi M G, Johnson T R, Karp J E, Saral R: Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole, *N Engl J Med* 325: 1274 (1991).