

Bir Üniversite Hastanesinde Bir Yıllık Dönemde İzlenen İnvazif Fungal İnfeksiyonların Değerlendirilmesi

Nur Yapar¹, Alper Şener¹, Ziya Kuruüzüm¹, Mine Yücesoy², Ayşe Yüce¹

Özet: Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi hastanesinde bir yıllık dönemde immünoşüprese olan ve olmayan hasta gruplarında izlenen invazif fungal infeksiyonlar sunulmuştur. Ocak-Aralık 2003 tarihleri arasında tanı konup tedavi edilen invaziv fungal infeksiyonlar, "European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC/IFICG)" kriterlerine göre tanımlanmış, risk faktörleri ve etkenleri açısından irdelenmiştir. Toplam 32 hastada 33 infeksiyon atağı gözlemlenmiş olup, en sık etkenler sırasıyla *Candida albicans* (%63), *Aspergillus fumigatus* (%21) ve *Candida glabrata* (%12)'dir. Her iki grupta da *C. albicans* en sık etken olarak soyutlanırken, immünoşüprese hastalarda aspergilloz olguları daha fazla gözlemlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: İnvazif fungal infeksiyon, *Candida* spp, *Aspergillus* spp.

Summary: Evaluation of invasive fungal infections in a one-year period in a university hospital. In this study, invasive fungal infections observed in immunodeficient and immunocompetent patients in Dokuz Eylül University Hospital in a one-year period were presented. Invasive fungal infections were diagnosed according to the international consensus of European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group (EORTC/IFICG). In the study period, 33 attacks of invasive fungal infections were observed in 32 patients and the most common agents isolated were *Candida albicans* (63%), *Aspergillus fumigatus* (21%) and *Candida glabrata* (12%), respectively. While *C. albicans* was the most common microorganism isolated from patients in both groups, invasive aspergillosis was more frequent in immunodeficient group than the other group.

Key Words: Invasive fungal infections, *Candida* spp, *Aspergillus* spp.

Giriş

İnvazif fungal infeksiyon (İFİ), tanısı, tedavisi, önlenmesinde çok büyük güçlükler yaşanan, mortalitesi oldukça yüksek bir infeksiyondur. Günümüzde özellikle maligniteli hastaların tedavisinde sağlanan gelişmeler sonucunda bu grupta yaşam süreleri uzamış; ancak bu durum beraberinde fırsatçı infeksiyonların artışı getirmiştir. Başta kemik iliği maligniteleri olmak üzere tüm malign hastalıkların seyrinde, organ transplantasyonları sonrasında ve HIV ile infekte hastalarda ortaya çıkan immünoşüprezyon İFİ'ye zemin hazırlar (1-3). Ek olarak bağışık yetmezliği olmadığı halde uzun süredir hastanede yatan, invazif girişimler geçiren veya altta yatan kronik hastalığı olan bireylerde de fungal infeksiyonlar gözlemlenmektedir. Bu çalışmada ülkemizin üçüncü büyük kenti olan İzmir'de bir üniversite hastanesinde bir yıllık dönemde bağışık defektli olan ve olmayan hastalarda izlenen fungal infeksiyonlar "European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group EORTC/IFICG" önerilerine göre gruplandırılarak sunulmuş, olguların risk faktörleri ve etyolojik ajanları gözden geçirilmiştir.

Yöntemler

Bu çalışmada 1 Ocak-31 Aralık 2003 tarihleri arasında çeşitli hastane bölümlerinde izlenen İFİ'li hastaların ayrıntılı bilgilerine yer verilmiştir. İzlenen hastalarda yaş, cinsiyet, altta yatan kronik hastalığı, immünoşüprezyon durumu, infeksiyon bölgesi, saptanan etyolojik ajan, fizik bakı, rutin laboratuvar bulguları, radyolojik ve histopatolojik bulgular kaydedildi.

İFİ tanısında EORTC/IFICG tarafından ortaya konulan tanımlama kriterleri kullanıldı ve çalışmaya "kanıtlanmış (proven) İFİ" ve "yüksek olasılıklı (probable) İFİ" grubundaki olgular alındı (4). Kanıtlanmış İFİ'ler derin doku infeksiyonları ve fungemiler olarak iki grupta incelendi. Derin doku infeksiyonlarının tanısı için klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak biyopsi örneklerinde histopatolojik ya da sitopatolojik olarak maya veya küf hücrelerinin görülmesi veya steril vücut bölgelerinden alınan mikrobiyolojik örneklerde maya ya da küf üremesi anlamlı kabul edildi. Fungemi tanısı için de kan kültürlerinde en az iki kez maya veya küf izolasyonu (*Aspergillus* türleri ve *Penicillium marneffei* dışındaki *Penicillium* türleri hariç) ve etkene uygun klinik ve laboratuvar bulgularının olması anlamlı kabul edildi. Yüksek olasılıklı İFİ'lerin tanısı EORTC/IFICG tarafından tanımlanan konak faktörlerinden en az biri, mikrobiyolojik kriterlerden en az biri ve bir majör veya iki minör kriterin varlığı ile kondu.

Sonuçlar

Ocak-Aralık 2003 tarihleri arasında toplam 32 hasta, 33 İFİ atağı nedeniyle izlendi. Yöntem bölümünde belirtilen ta-

(1) Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

(2) Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İnciraltı-İzmir

Tablo 1. İmmünoşüprese Olmayan Gruptaki Hastaların Özellikleri ve Soyutlanan Etkenler

Yaş/Cinsiyet	Risk Faktörü	Fungal İnfeksiyon	Tanısı	Etken
70/Kadın	TPN*, diabetes mellitus	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
58/Kadın	TPN	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
81/Kadın	İleri yaş	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. glabrata</i>
7/Kadın	Büyük kardiyak cerrahi	Kanıtlanmış	Mediastenit	<i>C. albicans</i>
84/Erkek	İleri yaş, şant	Kanıtlanmış	SSS şant infeksiyonu	<i>C. albicans</i>
58/Kadın	Kolon cerrahisi	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
38/Erkek	Travma/splenektomi	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
58/Erkek	TPN	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. tropicalis</i>
77/Erkek	TPN	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
91/Kadın	TPN	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
33/Erkek	Yok	Kanıtlanmış	Sinüzit	<i>A. fumigatus</i>
83/Erkek	İleri yaş	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
55**/Kadın	Nekrotizan pankreatit, intraabdominal cerrahi	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i> ve <i>C. glabrata</i>
79	İleri yaş	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
44	Akciğer tüberkülozu	Kanıtlanmış	Akciğer infeksiyonu	<i>A. fumigatus</i>

* TPN: Total parenteral nütrisyon
** Aynı hastanın 2 fungemi atağı

nımlama kriterlerine göre 28 atak kanıtlanmış; 5 atak da yüksek olasılıklı İFİ olarak değerlendirildi. Düşük olasılıklı grup değerlendirilmeye alınmadı.

Tüm hastaların yaş ortalamaları 56 (20.67) olup (7-89 yaş arası), 19 hasta erkek (%59.3), 13 hasta (%40.7) kadındı. Hastaların 13'ü (%40) dahili birimlerde, 11'i (%39) cerrahi birimlerde ve kalan 7'si (%21) de yoğun bakım ünitesinde görüldü.

Altta yatan kronik hastalıklar gözden geçirildiğinde; 17 hastanın immünoşüprese olduğu saptandı. İmmünoşüprese olan grupta yaş ortalaması 51.53±17.62 (yaş aralığı 22-74) bulunurken immünoşüprese olmayan hastalarda ise 61.07±23.23 (yaş aralığı 7-91) olarak saptandı. Bu hastalardan 8'inde solid organ tümörü, 6'sında hematolojik malignite ve birinde ilaca bağlı nötropeni; bir hastada karaciğer, bir hastada kalp olmak üzere iki hastada transplantasyon ve buna bağlı immünoşüprese mevcuttu. İncelemeye alınan 32 hastadan 15'inde herhangi bir kanıtlanmış bağışıklık yetmezliği olmamakla beraber bu hastaların dördü majör cerrahi operasyonlar geçirmişlerdi, dördü 80 yaşın üstündeydi, 5 hasta total parenteral nütrisyon (TPN) almaktaydı. Altta yatan kronik hastalıklara göre, hastaların tanıları ve etkenler Tablo 1 ve 2'de görülmektedir.

İmmünoşüprese olan 17 hastadan altısında kandidemi, dördünde kandida özofajiti, üçünde *Aspergillus*'a bağlı sinüzit, ikisinde invazif pulmoner aspergilloz, birinde intraabdominal infeksiyon ve birinde kandida pnömonisi tanısı kondu. Beş hastada fungal infeksiyon tanısı yüksek olasılıklı, 12 hastada kanıtlanmıştı. özofajitli ve pnömonili hastaların kan kültürlerinde de kandida üremesi saptandı. İmmünoşüprese olmayan grupta ise 15 hastada 16 fungal infeksiyon atağı saptandı ve 12 hastada kandidemi, bir hastada mediastenit, bir hastada santral sinir sistemi şant infeksiyonu, bir hastada sinüzit ve bir hastada pulmoner aspergilloz izlendi. Bu gruptaki hastaların hepsin-

de tanı klinik ve laboratuvar olarak kanıtlandı.

Etkenler açısından değerlendirme yapıldığında toplam 21 atakta soyutlanan etken *Candida albicans* (%63), 4 atakta *Candida glabrata* (%12), 1 atakta *Candida tropicalis* ve 7 atakta da *Aspergillus fumigatus* (%21) oldu. Altta yatan immünoşüprese olan bireylerde etkenlerin dağılımı ise, 10 *C. albicans*, 5 *A. fumigatus* ve iki *C. glabrata*'ydı. Gerek immünoşüprese gerekse immünoşüprese olmayan grupta fungemisi olan hastaların hepsinde (18 hasta) idrarda da kandida üremesi oldu. Bu hastaların büyük bölümünde (10 hasta) öncelikle kandidüri gözlemlendi, ardından istenen kan kültürlerinde aynı etkenin görülmesi üzerine tanı konulup, tedavi başlandı. Tedavide; *C. albicans* kökenlerinde flukonazol, non-*albicans Candida* türlerinde amfoterisin B kullanıldı. Toplam 21 atakta flukonazol, 6'sında lipozomal amfoterisin B, 5'inde amfoterisin B deoksikolat ve bir hastada da kaspofungin kullanıldı.

İrdeleme

Tüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde son yirmi yıl içinde İFİ'lerin sıklığında belirgin bir artış göze çarpmaktadır (5). Özellikle transplantasyon cerrahisindeki gelişmeler, kemik iliği ve kök hücre nakillerinin yaygınlaşması ile bu grupta da fungal infeksiyonlar hayatı tehdit etmeye başlamıştır (1,3). İmmünoşüprese hasta grubu dışında özellikle ileri yaşta, uzun süredir hastanede yatmakta olan, travmalı veya büyük cerrahi girişimler geçirmiş, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyoterapi almış ve santral kateteri olup TPN uygulanan hastalarda da başta *Candida* infeksiyonları olmak üzere fungal infeksiyonlar siktir (6,7). Bu çalışmada hastanemizde gözlenen İFİ'lerin irdelemesi amaçlanmıştır. Bu infeksiyonların tanımlanmasında karşılaşılan güçlükler nedeniyle de EORTC tarafından önerilen tanımlama kriterleri hem immünoşüprese gruba hem de di-

Tablo 2. İmmüno-suprese Gruptaki Hastaların Özellikleri ve Soyutlanan Etkenler

Yaş/Cinsiyet	Altta Yatan Hastalık	Fungal İnfeksiyon	Tanısı	Etken
35/Kadın	Karaciğer transplantasyonu	Kanıtlanmış	İntraabdominal infeksiyon	<i>C. albicans</i>
57/Erkek	Prostat Ca (opere)	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
72/Kadın	Akciğer Ca (nötropeni)	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
65/Kadın	Multipl myelom	Kanıtlanmış	Pnömoni	<i>C. glabrata</i>
65/Erkek	Akciğer Ca (nötropeni)	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
59/Erkek	Mesane Ca (opere)	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. albicans</i>
72/Erkek	MDS* (nötropeni)	Kanıtlanmış	Sinüzit	<i>A. fumigatus</i>
41/Erkek	AML M5 (nötropeni)	Kanıtlanmış	Sinüzit	<i>A. fumigatus</i>
26/Erkek	ALL L2 (nötropeni)	Kanıtlanmış	Sinüzit	<i>A. fumigatus</i>
74/Erkek	Akciğer Ca (nötropeni)	Kanıtlanmış	Fungemi	<i>C. glabrata</i>
22/Erkek	Kalp transplantasyonu	Kanıtlanmış	Akciğer infeksiyonu	<i>A. fumigatus</i>
67/Erkek	Akciğer Ca (nötropeni)	Kanıtlanmış	Akciğer infeksiyonu	<i>A. fumigatus</i>
53/Erkek	Burkitt lenfoması (nötropeni)	Yüksek olasılıklı	Özofajit	<i>C. albicans</i>
22/Erkek	AML-M5 (nötropeni)	Yüksek olasılıklı	Fungemi	<i>C. albicans</i>
53/Kadın	Over Ca (nötropeni)	Yüksek olasılıklı	Özofajit	<i>C. albicans</i>
37/Erkek	İlacı bağlı nötropeni	Yüksek olasılıklı	Özofajit	<i>C. albicans</i>
54/Kadın	Özofagus Ca (nötropeni)	Yüksek olasılıklı	Özofajit	<i>C. albicans</i>

*MDS: Myelodisplastik sendrom

ğer hastalara uygulanmıştır. Bu kriterler her ne kadar immüno-suprese hasta grubu için tanımlanmış olsa da diğer hasta gruplarında da tanı yaklaşımı açısından oldukça yararlı bulunmuştur.

Hastanemizde 2003 yılı içinde izlenen hastalarda en sık gözlenen fungal infeksiyon kandidemi olarak saptandı. En sık soyutlanan etken de *C. albicans*'tı. Flukonazol direnci nedeniyle tedavisi sorun yaratan *C. albicans* dışı kandidalar yalnızca 5 hastadan elde edildi. *C. glabrata* ve *C. tropicalis* ile oluşan, biri immüno-suprese grupta biri diğer grupta olmak üzere, iki fungemik atak amfoterisin B tedavisi altında ölümcül sonuçlandı.

Beşi nötropenik hasta grubunda olmak üzere toplam 7 olguda invazif aspergilloz tanısı kondu. Altta yatan malign hastalık saptanmayan iki hastadan birinde aspergilloz akciğer tüberkülozu zemininde gelişmişti. Tüm aspergilloz olgularında alınan örneklerde *Aspergillus fumigatus* üremesi yanı sıra radyolojik ve histopatolojik olarak tanı desteklenerek, alınan biyopsi örneklerinde doku invazyonu gösterildi. Bu grupta tedavide amfoterisin B ve bir olguda kaspofungin kullanıldı. Sinüziti olan bir hasta tedavi sırasında kaybedildi, ancak altta yatan hastalığı nedeniyle derin nötropenik (ALL-L2) olan bu hastada ölüm nedeni yalnızca fungal infeksiyona bağlanamadı.

Bir hastada *C. glabrata*'ya bağlı akciğer infeksiyonu gözlemlendi. Multipl myelom tanısıyla izlenen hastada radyolojik olarak pnömonik infiltrasyon ve plevral sıvı gözlenmesi üzerine hastane kökenli pnömoni tanısıyla antibakteriyel tedavi başlanmış ancak yanıt alınmayınca bronkoalveoler lavaj, plevral ponksiyon ve biyopsi uygulandı. Kan kültürleri de dahil olmak üzere alınan tüm örneklerde *C. glabrata* üretilmesi ile tanı kondu. Tedavide amfoterisin B kullanıldı ve yanıt alındı.

İmmüno-suprese özellikle de hematolojik maligniteli hastalarda *C. albicans* yanı sıra non-*albicans* kandidaların da sıklıkla etken olduğu bildirilmektedir (3,6). Ancak olgularımızda

immüno-suprese grupla, olmayan grup etkenler açısından karşılaştırıldığında her iki grupta da en sık etkenin *C. albicans* olduğu görüldü ve diğer kandidalar açısından iki grupta belirgin fark gözlenmezken *Aspergillus* infeksiyonlarının belirgin olarak immüno-supresyonu olan grupta ortaya çıktığı saptandı. Hematolojik maligniteli hastalar ve kalp transplantasyonu başta olmak üzere transplant alıcılarında *Aspergillus* infeksiyonlarının sık olduğu önceki pek çok çalışmada da gösterilmiştir (8,9).

İnfeksiyon bölgelerine göre değerlendirilme yapıldığında; kandida infeksiyonlarının immüno-suprese olmayan grupta TPN, kateter kullanımı gibi kolaylaştırıcı faktörlere bağlı olarak kandidemi şeklinde gözlenmesine karşın, nötropenik hastalarda kandidemi yanı sıra özofajit ve pnömoni tanıları göze çarpmaktaydı. Bu hastalarda etkenin öncelikle kan kültürlerinden soyutlanması kan kültürlerinin önemini bir kez daha vurgulamasının yanı sıra nötropenik hastalarda kandan soyutlanan etkenin bir fungus olması durumunda diğer sistemlerin çok iyi gözden geçirilmesi gereğine de dikkat çekmelidir.

Kandidemi saptanan hastaların hepsinde aynı zamanda idrar kültürlerinde de etken kandida üretilirdi. Bu hastaların büyük bölümünde etken öncelikle alınan idrar kültürlerinde saptandı, ardından istenen kan kültürlerinde de aynı etkenin soyutlanması ile tanı kondu. Özellikle üriner kateteri olan bir hastada kandidüri sıklıkla kolonizasyonu göstermekle beraber bu hastalarda kan kültürleri ısrarla alınmalı ve başka bir mikotik infeksiyon odağının olabileceği unutulmamalıdır.

İmmüno-suprese olmayan hastalarda, TPN, diyabet, uzun süreli yoğun bakımda yatış, kateterizasyon, intraabdominal veya torakal büyük cerrahi girişim ve ileri yaş gibi kolaylaştırıcı faktörlerin olduğu gözlemlendi. Yalnızca *Aspergillus*'a bağlı sinüzit gelişen bir hastada bronşiyal astım dışında herhangi bir kronik hastalığa rastlanmadı; ancak bu hastanın aralıklı da olsa inhale steroid kullanımının kolaylaştırıcı olabileceği düşünüldü.

Toplam 33 ataktan 8'i ölümlle sonuçlandı, bu hastaların 4'ü immünoşüprese grupta 4'ü diğer gruptaydı. Ancak özellikle maligniteli hastalarda mortalitenin yalnızca fungal enfeksiyona bağlanması olası değildi.

Sonuç olarak; bir yıllık dönemde hastanemizde gözlenen İFİ'ler bu çalışmada ele alınmıştır. Her ne kadar nötroopenik ve maligniteli hastalar risk altında olsa da, ileri yaşta, uzun süredir hastanede yatan, TPN alan ya da büyük cerrahi girişim geçiren hastalarda da fungal enfeksiyonların geliştiği görülmüştür. Özellikle immünoşüprese grupta tanısı oldukça zor olan bu enfeksiyonların değerlendirilmesinde, hem immünoşüprese olan hem de olmayan grupta EORTC/IFICG kriterlerinden yararlanılmış ve bu kriterler her iki grupta da tanıyı standardize etmede son derece yol gösterici olmuştur. EORTC tanımlamalarının tedaviyi yönlendirmek açısından kullanılması önerilmediğinden özellikle maligniteli hastaların tedavisinde bu konuda kullanımda olan kılavuzlardan yararlanılmaktadır ve bu enfeksiyonların büyük bir kısmının tanısı düşük olasılıklı grupta kalmaktadır. Düşük olasılıklı İFİ grubu bu çalışmaya alınmamıştır. Her iki hasta grubunda mayalar açısından etken profili çok değişik saptanmamakla birlikte, etkenlerin yol açtıkları klinik tablolar birbirinden farklı saptanmıştır ve tanıyı koymada kan kültürlerinin önemine dikkat çekilmiştir.

Kaynaklar

1. Nicholson V, Johnson PC. Infectious complications in solid organ transplant recipients. *Surg Clin North Am* 1994; 9(4): 1223-41
2. Walter EA, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9(4): 823-47
3. Hadley S, Karchmer A W. Fungal infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9(4): 1045-74
4. Aşçıoğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
5. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 230-40
6. Clark Ta, Hajjeh RA. Recent trends in the epidemiology of invasive mycosis. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15: 569-74
7. De Pauw BE, Donnelly JP. Infections in the immunocompromised host: general principles. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 3079-90
8. Stevens DA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709
9. Marr AK. New approaches to invasive fungal infections. *Curr Opin Hematol* 2003; 10: 445-50