

Hastane Enfeksiyonları Açısından Fungusların Rolü ve Enfeksiyon Kontrolü

**Dr Beyza Ener
Uludağ Üniversitesi
Tıp Fakültesi**

Nosokomiyal İnvazif Fungal Enfeksiyonlar

- Artan yaşlı hasta sayısı
- Artan kanserli hasta sayısı
- Daha ağır kanser tedavi protokolleri
- Uzamış yoğun bakım süreleri
- Artan organ ve kemik iliği nakilleri

Fırsatçı Nosokomiyal Fungal Etkenler

- ✓ *Candida* türleri
- ✓ *Aspergillus* türleri
- ✓ *Mucorales* takımı
- ✓ Diğer nadir hiyalen küf mantarları
- ✓ Diğer nadir maya mantarları

İnvazif Fungal Enfeksiyonlara Sebep Olan Türlerin Dağılımı

Pathogen group	% Infections by clinical service (N)								Total
	GMED	HEME	SCT	HIV	NICU	SOT	ST	SURG	
	(3,640)	(1,010)	(377)	(263)	(54)	(886)	(863)	(1,906)	(6,031)
<i>Candida</i> spp.	81.7	42.6	31.6	32.7	96.3	57.2	89.2	91.2	75.0
<i>Cryptococcus</i> spp.	4.0	2.1	0.0	48.7	0.0	6.4	1.6	1.0	4.5
Other yeasts ^f	1.2	3.3	2.7	3.4	0.0	1.0	1.2	0.8	1.4
<i>Aspergillus</i> spp.	8.3	33.8	50.7	4.9	1.9	26.0	4.9	3.4	12.3
Zygomycetes	1.1	5.2	6.4	1.1	1.9	1.7	0.0	0.6	1.4
Other mould ^d	1.6	7.6	6.4	1.5	0.0	4.7	1.3	1.5	2.7
Endemic fungi	1.9	1.2	0.5	7.6	0.0	2.6	0.8	0.7	1.6

Nozokomiyal Fungal Enfeksiyonlar

- Tanı halen problemlili
- Erken tedavi mortaliteyi azaltıyor
- Proflaktik ve ampirik antifungal kullanımı yüksek
 - Maliyetleri ve hastanede kalış sürelerini yükseltmekte
 - Toksikite oluşturmakta
 - Direnç oluşumuna yol açmakta
- Nozokomiyal fungal enfeksiyonlardan korunma stratejileri
 - Endojen enfeksiyonlar (*Candida* türleri ve diğer mayalar)
 - Ekzojen enfeksiyonlar (*Aspergillus* türleri ve diğer küf mantarları)

Nozokomiyal Fungal Enfeksiyonlardan Korunma Stratejileri

- Rutin standart işlemler
- Hastane inşaatları sırasında yapılması gerekenler
- Salgınlarda yapılması gerekenler

İnvazif Fungal Enfeksiyonları Önleme

• Rutin Standart İşlemler

1. Antifungal yönetim programları olmalı

Chang CC et al. Internal Medicine Journal
2014 ; 44:1389-1397

- Antifungal yönetim programları olmalı
 - İlaçların kaliteli kullanımı, toksisite ve direncin azaltılması, ekonomik iyileştirme
 - Lokal epidemiyolojik veri ile oluşturulmalıdır
 - Antifungal kullanımı izlenmeli
 - ✓ Antifungal tedavinin rasyoneli (Ampirik antifungal kullanımı)
 - ✓ Terapötik ilaç düzeylerinin izlenmesi
 - ✓ Ampirik antifungal tedaviden de-eskalasyon
 - ✓ İntravenöz tedaviden oral tedaviye geçiş
 - ✓ Antifungal tedavinin sonlandırılması
 - ✓ İnsidansla antifungal ilaç harcamalarının karşılaştırılması
- Antifungal yönetim modelleri
 - Reçete öncesi
 - Reçete sonrası

İnvazif Fungal Enfeksiyonları Önleme

• Rutin Standart İşlemler

1. Antifungal yönetim programları olmalı
2. İmmun baskılanmış hastaların HEPA filtreli alanlarda tutulması

- Pozitif basınçlı HEPA filtreli oda (Sınıf P)
 - Hemapoetik kök hücre nakli yapılanlar
 - Diğer riskli hastalar
 - $\geq 2,5$ Pascal (basınç düştüğünde alarm)
 - Saat 12 hava değişimini sağlamalı
 - Otomatik açılır kapanır kapı (pencereli)
 - HEPA filtre etkinliği
 - %99,97
 - $\geq 0,3$ μm çaplı partiküller
 - Filtreler üretici firmanın önerilerine göre değiştirilmeli
- Pozitif basınçlı HEPA filtreli odanın periyodik kontrolü yapılmalı ve kayıt altında tutulmalı
- Odada asma tavan olmamalıdır
- Ayrıca daimi güç kaynağı olmalı elektrik kesintilerinden etkilenmemelidir

İnvazif Fungal Enfeksiyonları Önleme

• Rutin Standart İşlemler

1. Antifungal yönetim programları olmalı
2. İmmun baskılanmış hastaların HEPA filtreli alanlarda tutulması

- Taşınabilir HEPA filtreli hava temizleme cihazları
 - Hasta odalarının ortasına yerleştirilmelidir
 - Mantar sporlarının azalttığı gösterilmiştir
 - İnşaat işlemleri sırasında da kullanılabilir

İnvazif Fungal Enfeksiyonları Önleme

• Rutin Standart İşlemler

1. Antifungal yönetim programları olmalı
2. İmmun baskılanmış hastaların HEPA filtreli alanlarda tutulması
3. Çevreden örnekleme yapma

- Çevreden örnekleme yapma
 - Hava, su ve hastane yüzeyleri
 - Rutin önerilmiyor. Nozokomiyal IFE ile ilişkisi tartışmalıdır
 - Multidisipliner hazırlanmış yazılı bir protokollün olması gerekiyor
 - Çevreden mikrobiyolojik örnekleme pahalı ve zaman alıcıdır
 - Çok çeşitli örnekleme teknikleri vardır
 - Standart yok, sonuçların yorumlanması ?
 - Eşik değerler bulunmamaktadır
 - Korunmuş alanda $<5 \text{ CFU/m}^3$ *Aspergillus* spp
 - HEPA filtreli alan
 - » $<0,1 \text{ CFU/m}^3$ *Aspergillus* spp
 - » Tüm mantarlar $<15 \text{ CFU/m}^3$
 - Çevreden örnekleme yapmanın daha çok
 - Yeni bir klinik veya HEPA filtreli oda hazırlığı sırasında yeri vardır
 - Salgınlarda
 - İnşaat işlemleri sırasında
 - Özellikle salgınlarda izole edilen suşların uygun olarak saklanması gerekmektedir.

İnvazif Fungal Enfeksiyonları Önleme

• Rutin Standart İşlemleri

1. Antifungal yönetim programları olmalı
2. İmmun baskılanmış hastaların HEPA filtreli alanlarda tutulması
3. Çevreden örnekleme yapma
4. Hastaların eğitimi

Bağışıklığı baskılanmış hastalar hastalıkları hakkında bilgilendirilmeli ve eğitilmelidir. Hastane içi ve dışındaki aktiviteleri ve yeme ve içme alışkanlıkları sorgulanmalı ve düzeltilmelidir.

İnvazif Fungal Enfeksiyonları Önleme

- Rutin Standart İşlemleri
- Hastane inşaatları sırasında yapılması gerekenler

- Bağımsız risk faktörü
 - Hematoloji-Onkoloji
 - Yoğun bakımlar
 - Akciğer nakil üniteleri
- IFE risk oranını belirlemek kolay değil
 - %1,2'den %7,9 yükseliş
 - Weber SF et al. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11: 235–42
- Büyük veya küçük inşaat işlemleri sırasında olabilmekte
- En fazla *Aspergillus* türleri
- Enfeksiyon kontrol komitesi, başhekimlik ve mühendislerden oluşan bir grup oluşturulmalı
 - İnşaat aktivitesinin derecesi (A-D)
 - Risk gruplarının belirlenmesi
 - Düşük
 - Orta
 - Orta/Yüksek
 - Çok yüksek

Hastane İnşaat Çalışmaları Koruyucu İşlemler Listesi

- ✓ Yüksek riskli hastaların lokalizasyonunun listelenmesi
- ✓ Havalandırma sisteminin tipi ve özelliğinin belirtilmesi
- ✓ İnşaat çalışanlarını az toz çıkarma konusunda bilinçlendirme
- ✓ Enfeksiyon kontrol komite üyelerinin düzgün gözlemleri
- ✓ İçerden dışarıya veya tersi hareketliliği en aza indirilmesi
- ✓ Hasta ünitelerinin iyi bir şekilde kapatılması
- ✓ Yeni inşa edilen alanların çabuk temizlenmesi
- ✓ Temizleme esnasında sporların havalanmasının engellenmesi

Hastane İnşaat Çalışmaları

Intervention	Generic health facility building guidelines			Guidelines targeted to reducing infection risk in high-risk patients				
	Australia 2012 ⁸	United Kingdom 2013 ¹¹	Canada 2010 ⁹	CDC 2003 ⁶	HICPAC 2007 ⁷	Ireland 2002 ¹⁰	Tomblyn 2009 ¹²	Yokoe 2009 ¹³
Keep at-risk patient areas positively pressurised compared with outside/maintain negative pressure in the construction area		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Install and maintain filters properly				✓	✓	✓	✓	✓
Seal clinical areas from outside air effectively	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Carry out surveillance for active cases				✓	✓	✓	✓	✓
N95 masks for high-risk patients when outside of their protective environment			✓	✓	✓	✓	✓	✓
HEPA filter the air of high-risk patient rooms during construction				✓	✓	✓	✓	✓
Minimum air exchanges for high-risk patient rooms >12 per hour				✓	✓	✓	✓	✓

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; HEPA, high-efficiency particulate air; HICPAC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HSCT, haemopoietic stem cell transplants.

İnvazif Fungal Enfeksiyonları Önleme

- Rutin Standart İşlemleri
- Hastane inşaatları öncesi, sırası ve sonrasında yapılması gerekenler
- Salgınlar

- Lokal epidemiyolojik veri ile salgın belirlenmeli
- İnşaat işlemleri sırasında prospektif sürveyans yapılmalı
- Olgulardaki risk faktörleri, diğer olgularla karşılaştırılmalı
- Diğer riskli hastalar için antifungal profilaksi planlanmalı
- Çevre kültürleri yapılmalı ve kaynak aranmalı
- İzolatlar saklanmalı

Candida Türleri



Candida Türlerinin Oluşturdukları Hastalıklar

- Kutanöz enfeksiyonlar
 - Intertrigo
 - Onikomikoz vs
- Mukozal enfeksiyonlar
 - Orafaringeal kandidoz
 - Özofagus kandidozu
- Kronik mukokutanöz kandidoz
- Lokal enfeksiyonlar
- **Kandidemi ve invazif kandidoz**

Kandidemi ve İnvazif Kandidoz Risk Faktörleri

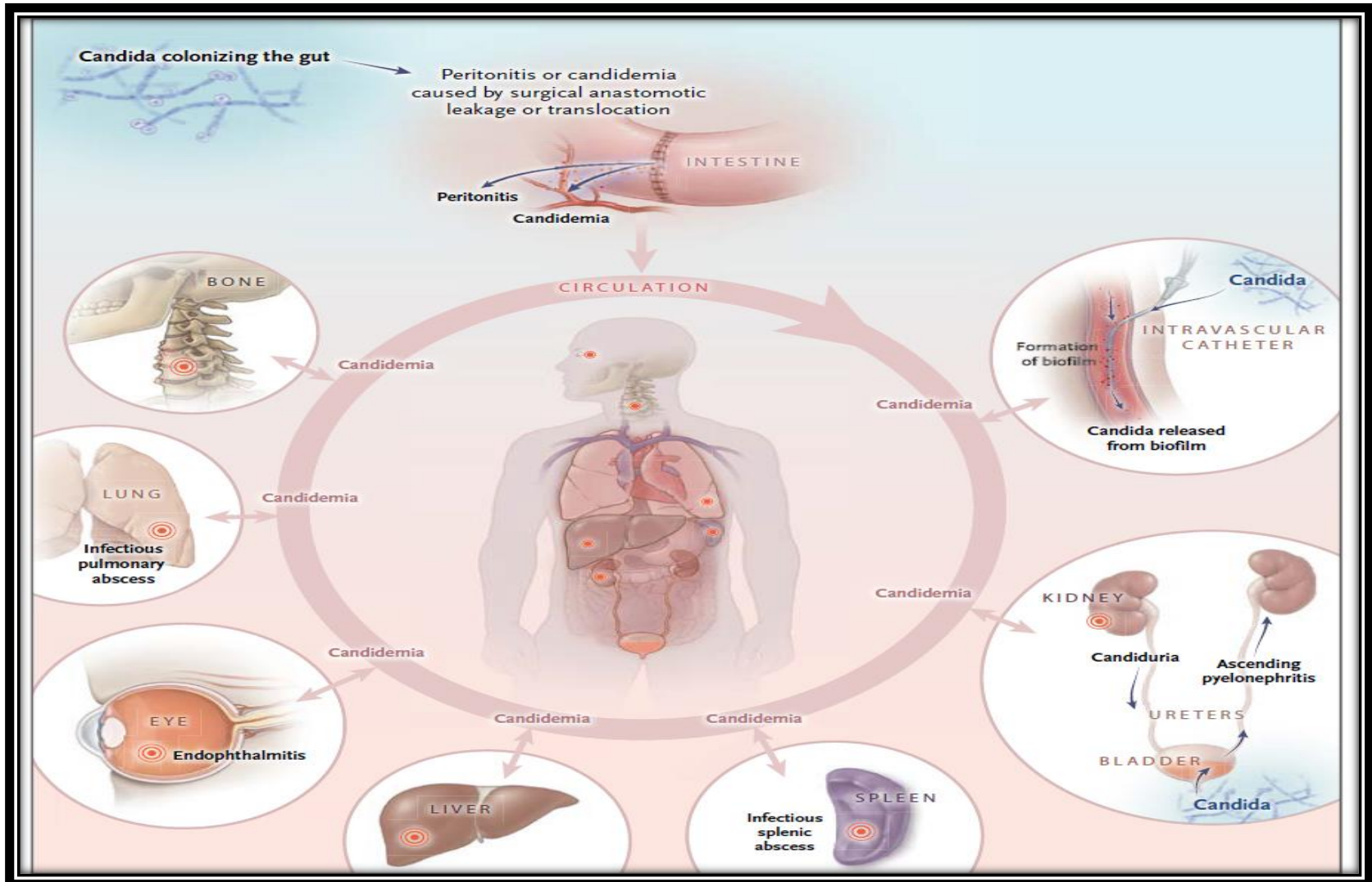
- Genel risk faktörleri

- Hematoloji-Onkoloji
- Nötropeni
- Abdominal cerrahi
- Solid organ nakli
- Premature olmak
- >70 yaş olmak

- Riski arttıran özellikler

- YBÜ >7 gün
- Santral venöz katater
- Diyaliz
- Çoklu antibiyotik kullanımı
- TPN
- **Kolonizasyon**

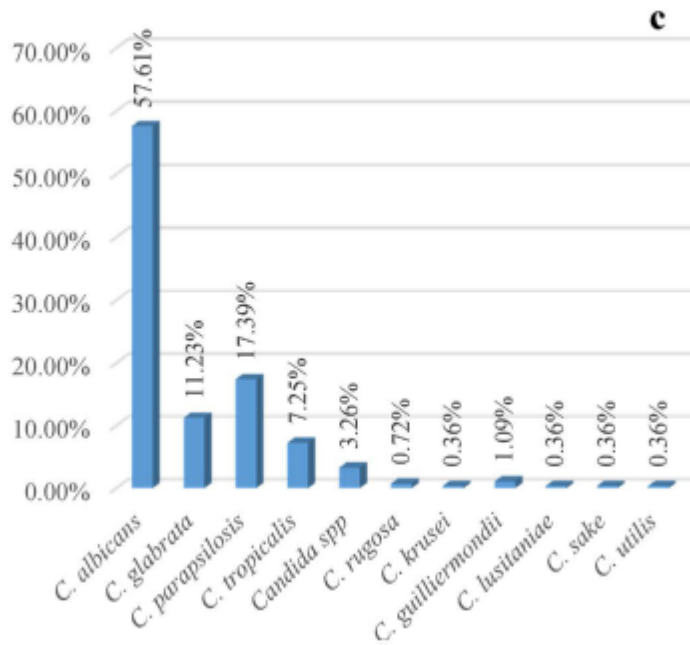
Kandidemi=Endojen Enfeksiyon



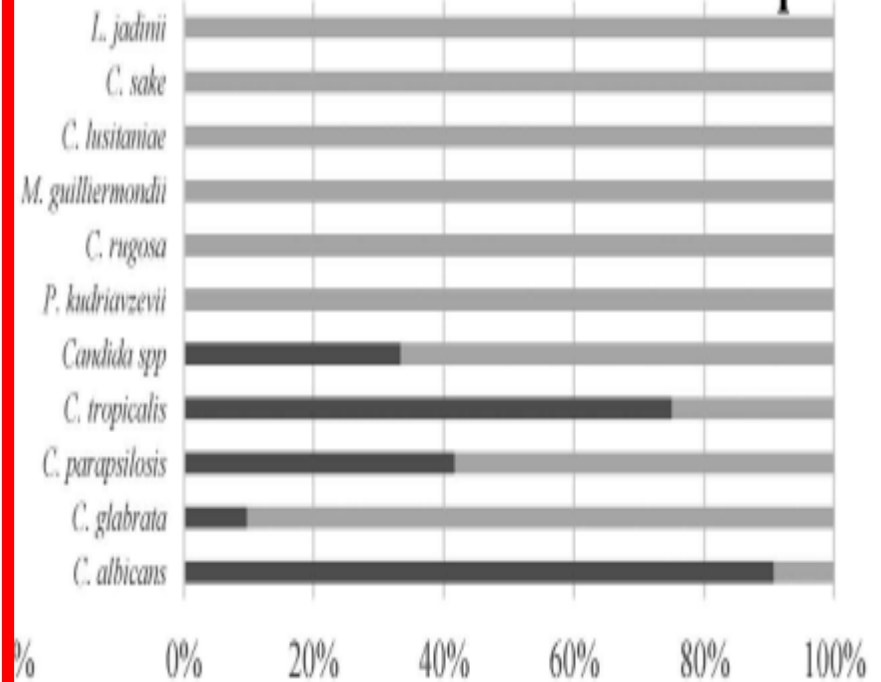
Exploring ecological modelling to investigate factors governing the colonization success in nosocomial environment of *Candida albicans* and other pathogenic yeasts

Laura Corte¹, Luca Roscini¹, Claudia Colabella¹, Carlo Tascini², Alessandro Leonildi², Emanuela Sozio³, Francesco Menichetti², Maria Merelli⁴, Claudio Scarparo⁵, Wieland Meyer⁶, Gianluigi Cardinali^{1,7} & Matteo Bassetti⁴

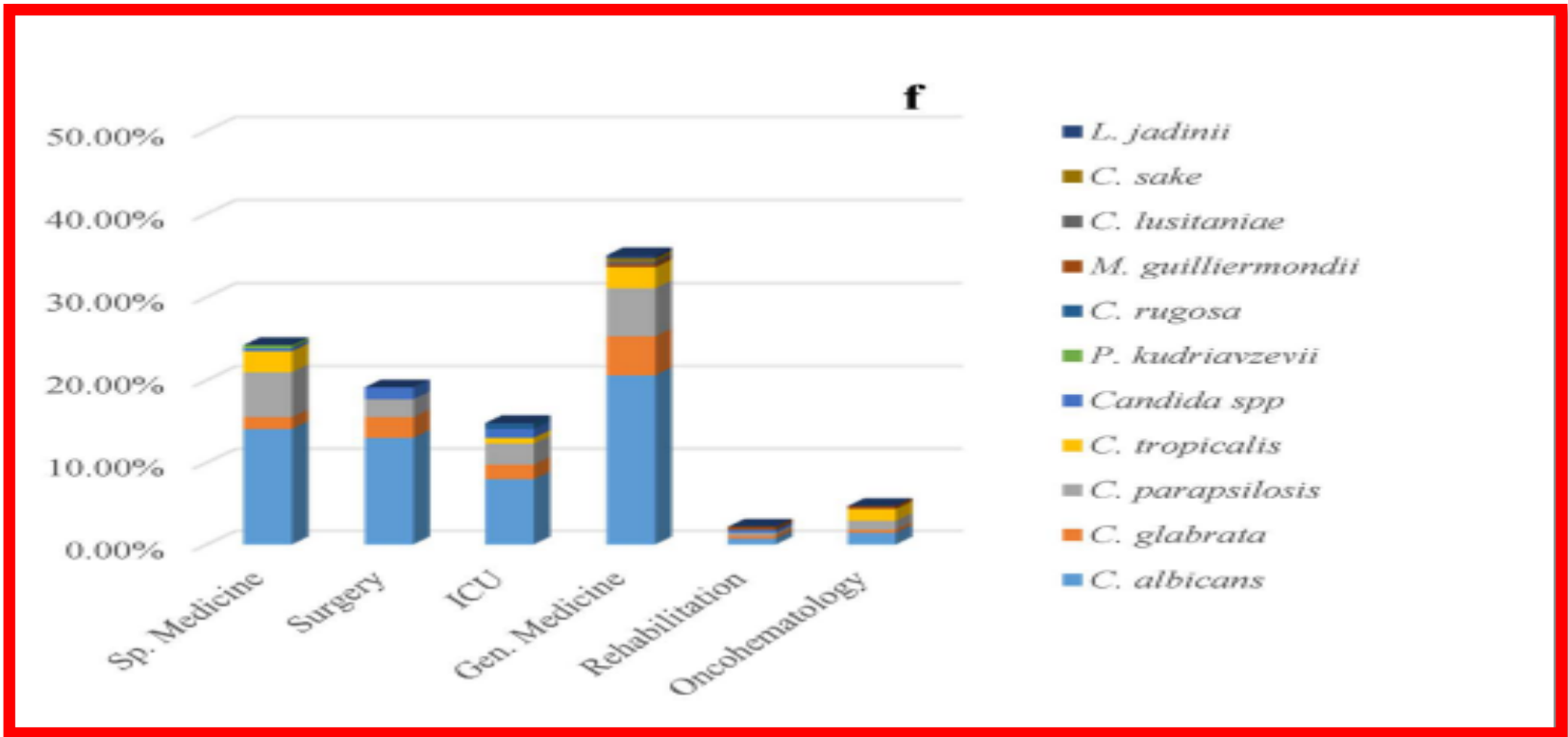
PISA & UDINE HOSPITALS



%93,5



Ca:%90; Ct:%75; Cp:%42; Cg:%10



- Türler kliniklerde rastgele izole edilmektedir.
- *C. tropicalis* hemato-onkoloji ve cerrahi kliniklerinden

- *Candida* türleri hastane ortamında kolonize olabiliyor. Kolonize olan ve uzun süre kalan türler genellikle biyofilm oluşturan türler
 - Hastanede yatan hastalarda *Candida* türleri ile kolonizasyon sık olmakta
- Uygun biyosidlerle hastane ortamında *Candida* türlerinin azaltılması kolonizasyonu azaltabilir

Popülasyona Dayalı İzlemde Kandidemi ABD (6-26/100 000)

• San Francisco	1992-1993	7,3
• Rees JR et al. CID 1998; 27:1138-1147		
• Atlanta	1992-1993	8,7
• Kao AS et al. CID 1999; 29: 1164-1170		
• San Francisco	1992-1993	7,1
• Kao AS et al. CID 1999; 29: 1164-117		
• Connecticut	1998-2000	7
• Hajjeh RA et al. JCM 2004; 42: 1519-1527		
• Baltimore	1998-2000	24
• Hajjeh RA et al. JCM 2004; 42: 1519-1527		
• Iowa	1998-2001	6
• Diekema DJ et al. JCM 2002; 40: 1298-1302		
• Atlanta	2008-2011	13,3
• Cleveland AA et al. CID 2012;55:1352-61		
• Baltimore	2008-2011	26,2
• Cleveland AA et al. CID 2012;55:1352-61		

Populasyona Dayalı İzlemde Kandidemi

1,9-11 /100 000

- | | | |
|---|-----------|------|
| • İzlanda | 1980-1999 | 2,85 |
| – Asmundsdottir LR et al. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland JCM 2002; 40: 3489-92 | | |
| • Norveç | 1991-2003 | 2,4 |
| – Sandven P et al. Candidemia in Norway, 1991 to 2003:results from a nationwide study. JCM 2006; 44:1977-1981. | | |
| • Finlandiya | 1995-1999 | 1,9 |
| – Poikonen E et al. Candidemia in Finland, 1995-1999. Emerg Infect Dis 2003; 9: 985-90. | | |
| • İspanya | 1997-1999 | 3,5 |
| – Peman J et al. Epidemiology and antifungal susceptibility of Candida species isolated from blood: results of a 2-year multicenter study in Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2005; 24:23-30. | | |
| • Barselona | 2002-2003 | 4,3 |
| – Almirante B et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, 2002 to 2003. JCM 2005; 1829-35. | | |
| • Danimarka | 2003-2004 | 11,0 |
| – Arendrup MC et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. JCM 2005; 43: 4434-40. | | |
| • İskoçya | 2005-2006 | 4,8 |
| – Odds FC et al. One year prospective survey of Candida bloodstream infections in Scotland. J Med Microbiol 2007; 56: 1066-1075 | | |
| • Danimarka | 2004-2009 | 8,6 |
| – Arendrup MC et al. National Surveillance of Fungemia in Denmark (2004 to 2009). JCM 2011; 49: 325-334. | | |

Kandidemi İnsidansı

Sentinal Çok Merkezli Sürveyans

(0,38-2,5/1000 yatış)

• ABD	1996-2003	1,9-2,4
• İspanya	2002-2003	0,53
	2008-2009	1,09
	2009-2010	0,92
• İtalya	1997-1999	0,38
	2009	1,19
• Latin Amerika	2008-2010	1,18
• Brezilya	2003-2004	2,49
	2008-2010	1,38

Kandidemi İnsidansı

Ülkemizde Tek Merkezli Sürveyans (0,3-2,09/1000 yatış)

• Samsun (OMU)	2009-2012	<u>0,3</u>
• Mersin (MÜ)	2004-2009	<u>2,09</u>
• İzmir (DEU)	2000-2003	0,56
• İstanbul (HNE)	2004-2007	0,42
• Bursa (UU)	1996-2012	1,8

- Çiçek B et al. Mikrobiyol Bul 2015; 49: 423-431
- Horasan EŞ et al. Mycopathologia 2010; 170:263–268
- Yapar N et al. Mycoses 2006; 49:134–138
- Erdem İ et al. Med Princ Pract 2010;19:463–467
- Kazak E et al. Mycoses 2014; 57:623-629.

Spesifik Popülasyonda İnsidans

- Neonatal yoğun bakımlarda
2,7-12,8 / 1000 başvuru
- Çocuk ve erişkin yoğun bakımlar
7,4 / 1000 başvuru

Kandidemi İnsidansı

- Nozokomiyal kan dolaşımı etkenleri arasında %8-10 oranında
- Etken olarak 2-4. sırada

Rank	Pathogen	% of isolates ^b
1	Coagulase-negative staphylococci	31.3
2	<i>Staphylococcus aureus</i>	20.2
3	<i>Enterococcus</i> spp.	9.4
4	<i>Candida</i> spp.	9.0
5	<i>Escherichia coli</i>	5.6
6	<i>Klebsiella</i> spp.	4.8
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4.3
8	<i>Enterobacter</i> spp.	3.9
9	<i>Serratia</i> spp.	1.7
10	<i>Acinetobacter baumannii</i>	1.3

1.	KNS	70
2.	<i>Klebsiella</i>	33
3.	<i>Acinetobacter</i>	31
4.	<i>E coli</i>	27
5.	<i>Candida</i> (%9.5)	27
6.	<i>S aureus</i>	25
7.	<i>Enterococcus</i>	18
8.	<i>Enterobacter</i>	13
9.	<i>Pseudomonas</i>	10

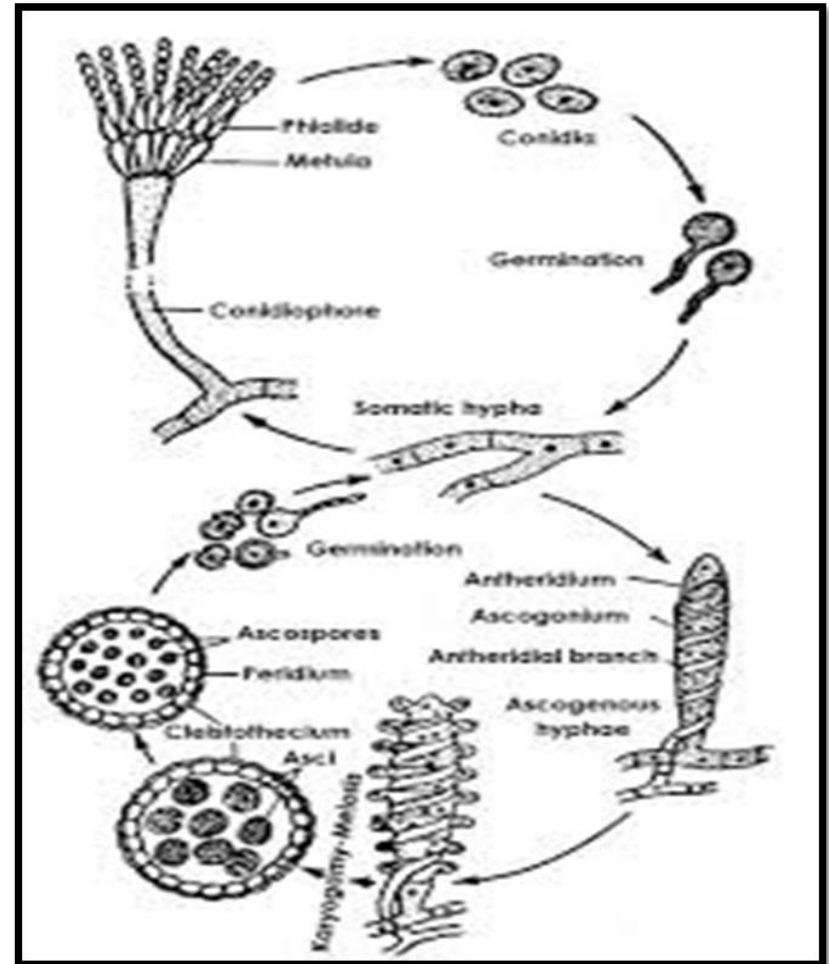
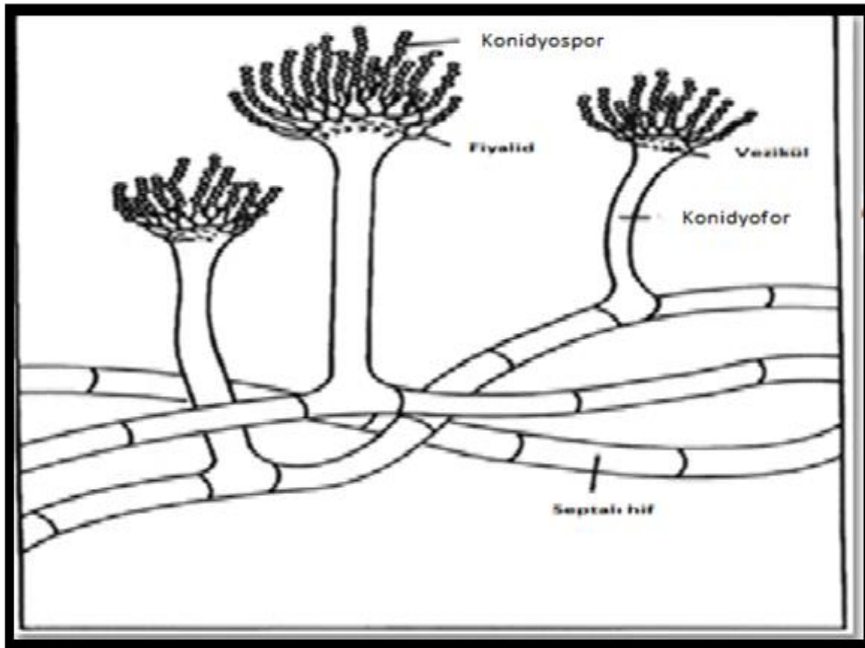
- Mortalite ve hastanede kalış süreleri uzar
- Maliyetlerde ciddi yükselmeye neden olur

Kandidemilerde Tür Dağılım

- Tür dağılımını risk gruplarına göre değişebilir
 - *C. glabrata* ve *C. krusei* azol proflaksisi yapılanlarda
 - *C. parapsilosis* yoğun bakımlar ve çocuk hastalar
 - *C. glabrata* >70 yaş
 - *C. tropicalis* hematoloji/onkoloji hastaları
- Tür dağılımını coğrafi bölgeye göre değişebilir
 - *C. glabrata* Kuzey Amerika ve Avrupa ülkeleri için sorun
 - *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* Latin Amerika ve Asya pasifik ülkeleri için sorun

Çalışma Dönemi	Merkez	CA	CP	CT	CG	CK
1995-2000	Ankara (Saraçlı ve ark)	42	32	10	-	4
1996-1998	Ankara (Bengisu ve ark)	48,2	24,2	2,3	4,6	6,9
1996-2000	Ankara (Tekeli ve ark)	65	16	4	1	3
2001-2010	Ankara (Alp 2015)	58,3	15,2	13,4	6,8	-
1996-2000	İzmir (Hilmioğlu ve ark)	31,8	-	36,7	-	-
2000-2003	İzmir (Yapar 2006)	57,7	12,3	20,2	3,8	1
2008-2009	Ege (Yapar 2011)	45,8	14,5	24,1	4,8	-
1996-2007	Bursa (Gürçüoğlu 2008)	45,1	26	6,8	3,5	7
1996-2012	Bursa (Kazak 2014)	43,8	26,5	8,4	5,5	5,8
1994-2000	İstanbul (Bakır ve ark)	37,2	32,2	12,2	5	0,7
2005-2008	Trabzon (aydın ve ark)	34,3	28,9	8,4	6,6	2,4

Aspergillus Türleri



Aspergillus türleri



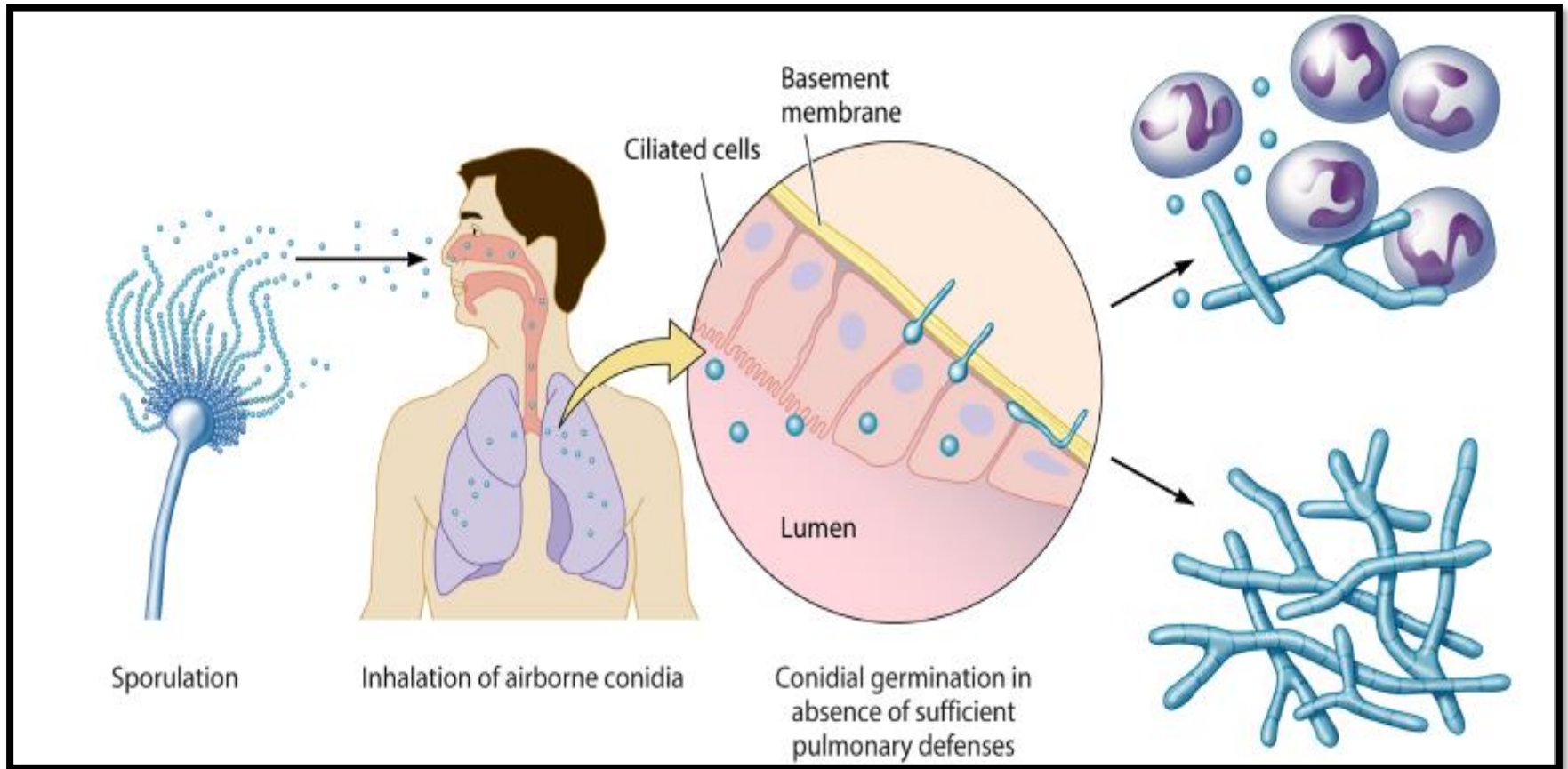
- Toprak
- Tohumlar
- Çayır/Çimen
- Hava
- Sular
- Kompost

- Havalandırma sistemlerinden
- İnşaat alanlarından
- Yiyeceklerden
- Saksı çiçeklerinden
- Halı ve benzeri yer döşemelerinden
- Su sistemlerinden

Aspergillus Türlerinin Yaptığı Hastalıklar

- Toksik hastalıklar
 - Mikotoksinler (ör. Aflatoksin)
- Alerjik hastalıklar (Atopik kişiler ve kistik fibroz gibi hastalığı olanlarda)
 - Alerjik sinüzit
 - Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA)
- Kronik nekrotizan akciğer aspergillozu (CNPA)
 - Yapısal akciğer hastalığı olanlarda (ör. Bronşektazi)
- Lokal enfeksiyonlar
 - Keratit, otit, protez, şant, yara ve cerrahi sonrası gelişen enfeksiyonlar
- Aspergilloma (Mantar topu)
 - Akciğer kavitelerinde
 - Sinüslerde
- İnvazif aspergilloz (Bağışıklığı baskılanmış hastalarda)
 - İnvazif pulmoner aspergilloz
 - İnvazif sinonazal aspergilloz
 - Yaygın (dissemine) aspergilloz

invazif Aspergilloz



Aspergillozda Tür Dağılımı

- *A. fumigatus* tür kompleksi
 - En sık karşılaşılan etken
 - Görülme sıklığı azalıyor
- *A. flavus* tür kompleksi
 - Sino-nazal aspergillozlarda daha fazla
- *A. terreus* tür kompleksi
 - Amfoterisin daha az etkili
- *A. nigar* tür kompleksi
 - Prognozun daha iyi olduğu tür
- *A. nidulans* tür kompleksi
 - Kronik granülomatöz hastalıkla ilişkili
- Nadir tanımlanması zor türler
 - Prognoz kötü

İnvazif Aspergillozda Risk Grupları

- Hematolojik maliniteler
- Kemik iliği nakli
 - Allojenik
- Solid tümörler
- Solid organ alıcıları
 - Akciğer nakli
- KOAH/Astma/Yapısal akciğer hastalığı olanlar
 - Klinik bulgular silik, mortalite yüksek
- Yoğun bakım hastaları

IA olgularının %76

- Nötropeni
- Kortikosteroid kullanımı
- *Aspergillus* kolonizasyonu
- CMV enfeksiyonu
- GvHD

İnvazif Aspergilloz Görülme sıklığı

Hematolojik Malinite	%5-24
Allojenik KIT	%5-10
Otolog KIT	%1-2
Solid organ nakli	%1-15
• Karaciğer nakli	• %1-9
• Böbrek nakli	• %0,7-4
• Akciğer nakli	• %4-23
• Kalp/Akciğer nakli	• 1-14
• Diğer grup (Yoğun bakım, KOAH vs)	%2-7

Lass-Flör C. Mycoses 2009; 52: 197–205

Ambasta A et al. Medical Mycology 2015; 0.1093/mmy/myv026

Pfaller MA et al. Critical Reviews in Microbiology 2010; 36:1-53

İnvazif Aspergillozda Sağ Kalım

%40-65

Solid organ alıcıları>Otolog KİT>Solid tümörler>Allo KİT>Hematolojik malinite

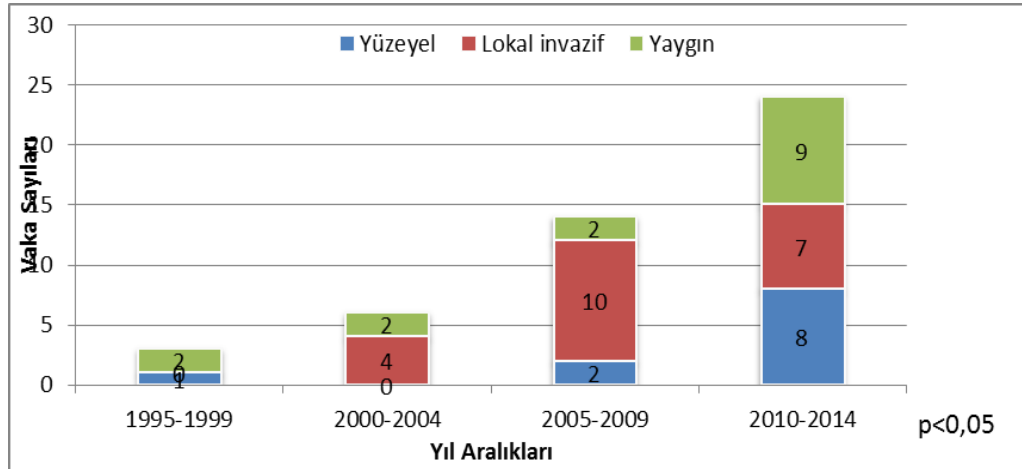
Lass-Flör C. *Mycoses* 2009; 52: 197–205

Ambasta A et al. *Medical Mycology* 2015; 0.1093/mmy/myv026

Pfaller MA et al. *Critical Reviews in Microbiology* 2010; 36:1-53

Diğer Türler

- *Mucorales* takımı
 - Hastalık seyri çok hızlı
 - Sinüsler, santral sinir sistemi, akciğer, deri, GIS
 - Hematolojik malinite, KIT, HIV, Ks kullanımı, diyabetik ketoasidoz, desferoksidin
- *Pneumocystis jirovecii*
 - HIV pozitif hastalarda
 - 3,9/1000 hasta
- *Fusarium* türleri



- Cilo BD, Al-Hatmi AMS, Seyedmousavi S et al. Emergence of fusarioses in a university hospital in Turkey during a 20-year period. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2015; 34:1683-91.

SONUÇ

- Nozokomiyal fungal enfeksiyonları iyi yönetmek için lokal epidemiyolojik verilerin bilinmesi gerekir
- Lokal epidemiyolojik verilere göre multidisipliner önleme programları oluşturulmalıdır
- Bu programların yazılı doküman şeklinde olması gerekir
- Her hastanenin bu çağda antifungalleri de içeren antimikrobik yönetim stratejisi olmalıdır
- Mümkün olduğunca kanıta dayalı tedavi stratejileri izlenmelidir