

Transplantasyon ve Fungal Enfeksiyonlar



Yrd.Doç.Dr. Betil Özhak Baysan
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji AD.

- Fırsatçı mikozlar, immünsistemi baskılanmış olgularda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir.
- Normal floramızda ya da doğada bulunan mantarlar immünsistem baskılandığında, hastalık etkeni olarak karşımıza çıkarlar.

Fungal Enfeksiyon Riski

Organ transplant alıcılarında enfeksiyon riski dört faktörün etkileşimi ile belirlenir:

Net immünsüpresyon düzeyi

Çevresel karşılaşım

Teknik veya anatomik anormallikler

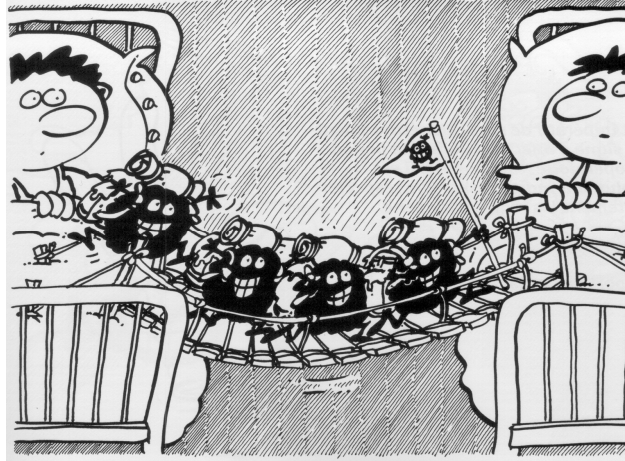
Darwin faktörleri

Net immünsüpresyon düzeyi

- Bir dizi faktör tarafından belirlenen kompleks bir durumdur.
- En önemli bileşeni **verilen immünsüpresif tedavinin düzeyi**dir.
- Nötropeni
- Protein kalori malnütrisyonu (PEM)
- Metabolik bozukluklar: üremi, hiperglisemi
- İmmümodülatör viruslar: CMV, EBV, HHV-6, HBV, HCV, HIV
- İmmün yanıt genleri

Çevresel karşılaşım

- Dış çevreden veya hastane ortamından
- Toplumda yapı, bahçe, çiftlik çalışmaları sırasında oluşan aerosollerin inhalasyonu ile
- Hastanede hastanın yattığı oda veya çeşitli işlemler için hastanın transferi sırasında olabilir.



Çevresel karşılaişım

- Özellikle transplant alıcılarında immünsüpresif tedavi sırasında, fungal doku invazyonuna karşı oluşan hücre aracılı yanıt azalmaktadır.
- İçme suyu ve havada bulunan yüksek miktardaki enfeksiyöz partiküller invaziv hastalığa yol açabilmektedir.

Çevresel karşılaşım

- Son yıllarda giderek artan bir problem, azol dirençli *Candida albicans* ve non*C.albicans* türleri ile enfeksiyonun kişiden kişiye eller ile bulaşmasıdır.



Teknik veya anatomik anormallikler

- Teknik veya anatomik anormalliklere bağlı drenajın olmaması sonucu
- kan, idrar, safra, lenf gibi vücut sıvılarının atılımı için kateterlerin uygulanması, mukokütanöz bariyer bütünlüğünü bozarak enfeksiyonlar için risk oluşturur.
- Cerrahi komplikasyonlar, İV kateterler ve uzun süreli solunum desteği almak da enfeksiyon riski oluşturur.

Darwin faktörleri

- Darwin faktörlerinin enfeksiyonların patogeneze önemli katkıları olduğu kabul edilmektedir.
- Bu fenomenin en önemli örneği: Anatomik bir sorun varsa geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi verilse de sorunun çözülmemesidir.

Transplantasyon sonrası ilk ay

Bu dönemde enfeksiyonun 3 ana nedeni bulunmaktadır:

1. Transplantasyon öncesi alıcıda bulunan enfeksiyon eradike edilememiştir.

Sonuçta cerrahi ve transplantasyon sonrası immünsüpresyon ile alevlenmiştir.

Transplantasyon sonrası ilk ay

Her hasta tx öncesi aktif enfeksiyon varlığı açısından dikkatle taransa da **tx öncesi immüsupresif tedavi** alan hastalara özellikle dikkat edilmelidir.

(kronik kortikosteroid tedavisi alan; Crohn hastalığı, primer biliyer siroz, kardiyomiyopatili hastalar *Pneumocystis* veya *Cryptococcus* ile enfekte halde iken transplantasyon uygulanabilmektedir.)

- Bu enfeksiyonlar erken posttransplantasyon dönemde major problem olabilmektedir.

Transplantasyon sonrası ilk ay

2. Donördeki kan dolaşım enfeksiyonu sonucu allogreft enfekte olabilir.

Parankimal enfeksiyon genellikle *Histoplasma capsulatum* veya diğer endemik mantarlarla oluşur.

Transplantasyon sonrası ilk ay

3. Bu dönemde en sık görülen enfeksiyonlar normal konakta cerrahi operasyon sonrası görülen enfeksiyonlarla benzer olarak

yara yeri

pulmoner

vasküler kateter enfeksiyonlarıdır.

Önemli olan uygulanan cerrahi teknik, beceri ve postoperatif bakımdır.

Transplantasyon sonrası ilk ay

- Bu dönemde *Aspergillus* sp. gibi fırsatçı mantar enfeksiyonları nadirdir.

Görüldüğünde;

**Çevreden bulaş
(Hava, Su)**



epidemiyolojik incelemeler yapılmalıdır.

Transplantasyon sonrası 1-6 aylık dönem

immünsüpresif
tedavi

immünmodölatör
viruslar

belirgin immünsüpresyon

- Yoğun temas olmasa da *Aspergillus* sp. enfeksiyonları beklenir.

Transplantasyon sonrası 1-6 aylık dönem

- İmmünsüpresyon mantarlar, *Listeria* ve *Nocardia* türleri ile enfeksiyon için zemin hazırlar.
- Bu dönemde görülen ateşin en sık nedeni CMV ve HHV-6 gibi Herpes grubu viruslardır.

Transplantasyon sonrası 1-6 aylık dönem

- CMV tanısı konduğunda beraberinde mantarlar, *Listeria* ve *Nocardia* türleri ile enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır.

Transplantasyon sonrası 6 ay ve üzeri dönem

- allograft fonksiyonu **İYİ**
- Viral enfeksiyon **YOK**
- İmmünsüpresyon **KONTROL ALTINDA**

Vakaların %80'ini oluşturur.

- yoğun çevresel karşılaşım yoksa **invaziv fungal enfeksiyon riski çok azdır.**
- Mukokutanöz kandida enfeksiyonları,
- *Cryptococcus neoformans'a* bağlı asemptomatik pulmoner nodüller görülebilir.

Transplantasyon sonrası 6 ay ve üzeri dönem

- Allogreft fonksiyonu **KÖTÜ**
- Sıklıkla kronik veya tekrarlayan viral enfeksiyonu **VAR**
- Yoğun akut ve kronik **immünsüpresyonu olan**

Transplantasyon sonrası durumu kötü hastalar

- Yaygın kriptokokkal enfeksiyon,
- invaziv aspergillozis,
- endemik bölgelerde sistemik mikozlar için **yüksek risk taşırlar.**

Solid organ tx sonrası fungal enfeksiyon insidansı

	İnvaziv fungal enfeksiyon	Aspergillozis	Kandidiyazis
Böbrek	%1.4-14	%0-10	%90-100
Kalp	%5-20	%77-91	%8-23
KC	%7-42	%9-34	%35-91
AC/Kalp	%15-35	%25-50	%43-72
İnce Barsak	%40-59	%0-3.6	%80-100
Pankreas	%18-38	%0-3	%97-100

İFi oluşma zamanı

- Önceleri ;Vakaların büyük bölümünün ilk 3 ayda oluştuğu
- Son çalışmalarda ise;
 - *Vakaların %55'inin >3 ay
 - ** Vakaların %43'ünün >3 ay oluştuğu raporlanmıştır.

*Gabardi S, Transplant Int , 2007.

** Singh N, CID, 2000.

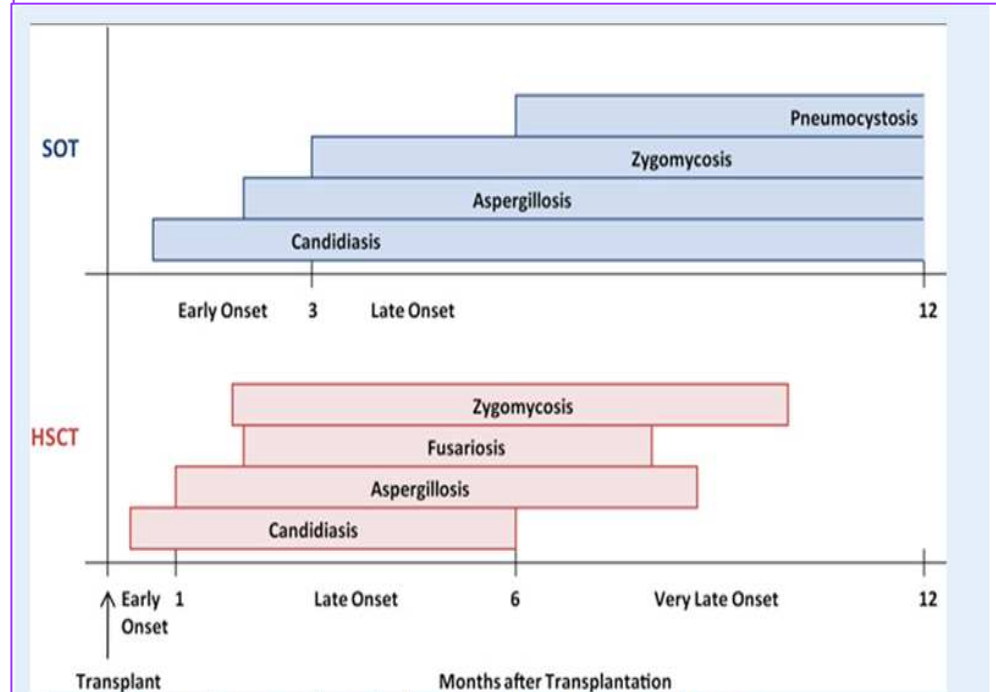


Figure 1. Timing of invasive fungal infections after organ transplantation

Solid-organ transplantation (SOT) figures are based on the US Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) data from 2001 to 2006 [6]. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) figures are based on US TRANSNET data from 2001 to 2006 [7].

Fırsatçı mantar enfeksiyonları:

Aspergillozis

Kandidiyazis

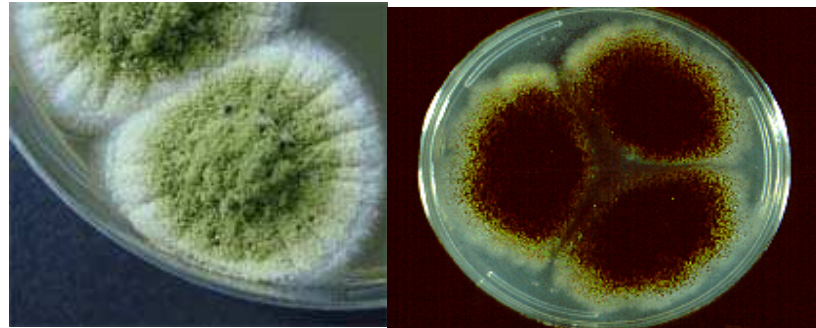
Kriptokokkozis

Zigomikozis

Kontaminant mantar enfeksiyonları

Fırsatçı mantar enfeksiyonları: Aspergillozis

- 200'den fazla *Aspergillus* türü arasında klinik enfeksiyonların %95'inde etkenin 4 tür olduğu saptanmıştır:
- ***A. fumigatus*** (en sık), ***A. flavus***, ***A. niger***, ***A. terreus*** (Amfoterisin B dirençli, mortalitesi fazla)
- *A. nidulans*, *A. oryzae*, *A. versicolor* (nadir)



Aspergillus spp.

- Enfeksiyöz aerosollerin inhalasyonunu takiben çeşitli klinik sendromlara yol açarlar:
- Hipersensitivite sendromları
- Kolonizasyon sendromları
- Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
- İnvaziv Aspergillozis



Hipersensitivite sendromları

- Astım
- Ekstresek allerjik alveolitis

Kolonizasyon sendromları

- Sıklıkla pulmoner kavite ve bronşiektazi alanlarında, mantar topu ve miçetoma oluşur.
- Mantar topu irritasyon ve inflamasyona yol açar.
- Yaşamı tehdit eden hemorajiler oluşabilir.

Allerjik Bronkopulmoner Aspergillozis

- Trakeabronşial ağaçta kolonizasyon
- İritasyon öksürüğü
- Balgamda kahverengi lekeler
- Geçici pulmoner infiltrasyonlar
- Kortikosteroidlere %80 yanıtla karakterizedir.

İnvaziv Aspergillozis (İA)

- Steroidler ve nütropeni ile şiddetlenir
- Sadece ciddi immünsüpresyonu olan ve/veya yoğun çevresel maruziyeti olan bireylerde görülür.
- Bu hasta grubunda İA'un sonuçları (hemoraji, infarkt, metastaz) vasküler invazyona bağlıdır.
- Transplant hastalarında *Aspergillus* kolonizasyonu, ardından invazyon riskini anlamlı ölçüde artırır.

İA

- En sık akciğer tutulumu şeklinde karşımıza çıkar.
- Akciğer tutulumu:
 1. Primer enfeksiyon
 2. Süperenfeksiyon (Bakteri veya viral enfeksiyon sonrası ya da pulmoner infarktüs sonrası) şeklinde olabilir.
- Tanı konduğunda vakaların % 50'sinde metastaz oluşmuştur.

İA Tanı

Test	Solid organ alıcıları
Kültür duyarlılık	%40-50
Kültür özgüllük	%5-16
GM antijenemi duyarlılık	%22-60
Beta glukan	Veriler yetersiz
PCR	Veriler yetersiz
Antikorlar (presipitin)	?
Görüntüleme yöntemleri	Konsolidasyon ve nodüller

İA tanısında Galaktomannan antijeni

- 1996-2005 yılları arasında yapılmış 27 çalışmayı içeren metaanalizde:

Hasta grubu	Duyarlılık %	Özgüllük %
Hematolojik malignensi	70	92
KİT	82	86
Pediyatrik KİT+malignensi	89	85
SOT	22	84

Kandida Enfeksiyonları

- Tx hastalarını en sık etkileyen fungal enfeksiyondur.
- Kandidemi, peritonit, ampiyem, endoftalmit, özafajit, üriner sistem enfeksiyonu, akciğer tx'lerde trakeobronşit gibi klinik tablolarla karşımıza çıkabilir.



Kandida Enfeksiyonlarının Patogenezi

- Üç dönem bulunmaktadır:
 1. GIS, mukokütanöz yüzeyler ve kadın genital sisteminde kandidaların çoğalması
- Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi ve kontrol altına alınmamış diyabette artan glikoz üreme faktörü görevi görür.

Kandida Enfeksiyonlarının Patogenezi

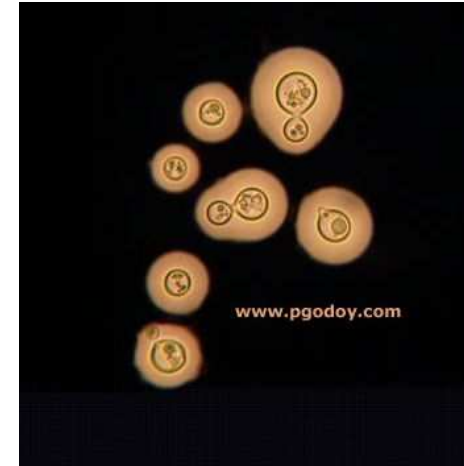
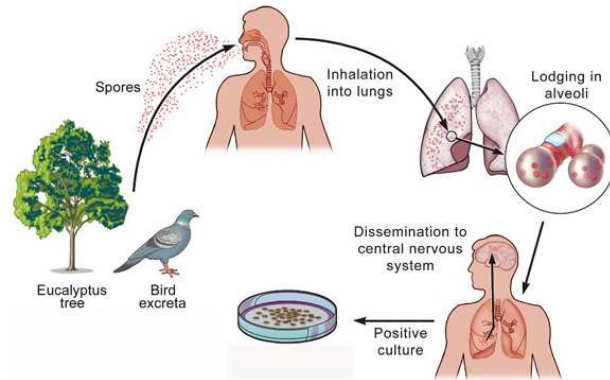
2. Mukokutanöz bütünlüğün bozulması ile kan dolaşım sistemi enfeksiyonları oluşur.
3. İnvazyon sonrası konak savunmasında anahtar faktörler: yeterli sayıda normal fonksiyonlu PNL ve sağlam hücresel immün sistem varlığı

Kandida Türleri

- *En sık enfeksiyon etkenleri C. albicans ve C. tropicalis'tir.*
- Ancak hastane personelinin elleri ile kişiden kişiye bulaşta, oluşan enfeksiyonlarda anatomik bozukluk düzeltilmeden flukonazol ile tedavi sonrası gelişen reenfeksiyonlarda *C. glabrata, C. krusei* ve diğer dirençli türler etken olabilir.

Kriptokokkozis

- Doğada yaygın bulunan ve solunum yolu ile bulaşan bir mantardır.
- Pulmoner hastalık sık görülür, minimal semptomla seyreder ve tedaviye iyi yanıt verir.
- Akciğer bulguları asemptomatik nodülden pnömoniye kadar değişebilir.



Kriptokokkozis

- Primer enfeksiyon sonrası kan yolu ile meninksler ve beyin parankimine yayılabilir.
- Santral sinir sistemi enfeksiyonu en önemli klinik formudur.
- Sellülit yaygın enfeksiyonun ilk belirtisi olabilir.
- Vakaların büyük bölümü tx sonrası 6 aydan sonra görülür.

Zigomikozis

- Hızla ilerleyen, doku infarktına yol açan fungal enfeksiyondur. 3 klinik formu vardır:
 1. Travmatize deri bölgesinde primer enfeksiyon
 2. Primer pulmoner enfeksiyon
 3. Rinoserebral zigomikoz



Zigomikozis gelişiminde risk faktörleri

- Diyabetik ketoasidoz
- Yoğun immünsüpresyon
- Steroid kullanımı
- Debride edilmemiş enfekte doku varlığı

İmmünsüprese hastalarda İFİ ve tedavisi

Fungal Patojenler	Hastalık	Primer antifungal ilaçlar
<i>Candida sp.</i>	Nonnötropenik+kandidemi Nötropenik+kandidemi	flukonazol+ekinokandin ekinokandin+L-AmB
<i>Aspergillus sp.</i>	İA	vorikonazol
<i>Fusarium sp.</i>	İnvaziv fusariozis	vorikonazol+L-AmB
<i>Scedosporium sp.</i>	İnvaziv scedosporiozis	vorikonazol
Zigomikozis	İnvaziv zigomikozis	L-AmB

Chian-Yong Low and Coleman Rotstein F1000 Reports 2011, 3:14

- Hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HSCT) yapılan, hematolojik maligniteli (akut lösemi) nötropenik hastalarda invaziv aspergillozis (İA) başta olmak üzere invaziv küf infeksiyonları artmaktadır.

Chian-Yong Low and Coleman Rotstein F1000 Reports 2011, 3:14

- Yapılan çalışmalarda:

HSCT hastalarında invaziv fungal infeksiyon (İFİ) insidansı;

İA %43, invaziv kandidiyazis %28

Kontoyiannis DP, et. al. CID 2010;50:1091-1100.

Solid organ transplant (**SOT**) hastalarında;

kandidiyazis %53, IA %19, kriptokokkozis %8, diğer küf mantarları %8, endemik mikozlar %5, zigomikozis %2 olarak bulunmuştur.

Akciğer transplant hastalarında en yaygın fungal infeksiyon *Aspergillus* türleri ile oluşmaktadır.

Peter G. Pappas, et. al. CID 2010;50:1101-1111

Anna K. Person, et.al. Infect Dis Clin North Am. 2010 June 24(2):439-459.

- İnvaziv kandidiyaziste en sık *C.albicans* etken olmakla beraber, non *C.albicans* (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*) türlerinin insidansı artmaktadır.

Hastane kaynaklı kandidemilerde azol dirençli izolatların arttığı bildirilmiştir. Flukonazol direnç oranları sırasıyla *C. glabrata* (%7.7), *C. parapsilosis* (%5.8), *C. tropicalis* (%3.3).

C. tropicalis Flukonazol+vorikonazol R (%2.2)

C. glabrata Flukonazol+micafungin R

posakonazol ve anidulafungine direnç bildirilmemiştir.

- Hematolojik maligniteli hastaların İA tedavisinde vorikonazol kullanımının artması ile invaziv zigomikozis insidansı ve vorikonazol direnci artmaktadır.

Sonuç

- İnvaziv fungal enfeksiyonlar transplant alıcılarında önemli sorundur.
- Oluşturdukları pnömoni ve dolaşım sistemi enfeksiyonları mortalitenin ve morbidite artışı yanında maliyet artışına yol açmaktadır.
- Ayırıcı tanıda fungal enfeksiyonların düşünülerek erken tanı ve tedavinin başlanması gereklidir.

TEŐEKKÜRLER



Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET)

Background. Invasive fungal infections (IFIs) are a major cause of morbidity and mortality among organ transplant recipients. Multicenter prospective surveillance data to determine disease burden and secular trends are lacking.

Methods. The Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) is a consortium of 23 US transplant centers, including 15 that contributed to the organ transplant recipient dataset. We prospectively identified IFIs among organ transplant recipients from March, 2001 through March, 2006 at these sites. To explore trends, we calculated the 12-month cumulative incidence among 9 sequential cohorts.

Results. During the surveillance period, 1208 IFIs were identified among 1063 organ transplant recipients. The most common IFIs were invasive candidiasis (53%), invasive aspergillosis (19%), cryptococcosis (8%), non-Aspergillus molds (8%), endemic fungi (5%), and zygomycosis (2%). Median time to onset of candidiasis, aspergillosis, and cryptococcosis was 103, 184, and 575 days, respectively. Among a cohort of 16,808 patients who underwent transplantation between March 2001 and September 2005 and were followed through March 2006, a total of 729 IFIs were reported among 633 persons. One-year cumulative incidences of the first IFI were 11.6%, 8.6%, 4.7%, 4.0%, 3.4%, and 1.3% for small bowel, lung, liver, heart, pancreas, and kidney transplant recipients, respectively. One-year incidence was highest for invasive candidiasis (1.95%) and aspergillosis (0.65%). Trend analysis showed a slight increase in cumulative incidence from 2002 to 2005.

Conclusions. We detected a slight increase in IFIs during the surveillance period. These data provide important insights into the timing and incidence of IFIs among organ transplant recipients, which can help to focus effective prevention and treatment strategies.

Peter G. Pappas, et. al. CID 2010;50:1101-1111.