

ASPERGİLLUS

Doç.Dr.Paşa GÖKTAŞ

HNH İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniği

Toplu Yaşam Ortamlarındaki Mantarlar

Tıbbi önemi olan mantarlar: Küfler ve mayalardır.

Optimal üreme için : Uygun nem ve ısı

25 °C ısıda:

En düşük relatif nem: % 75

% 15 nem altında üreyemezler

Toplu Yaşam Alanlarında Bulunan Küf Mantarları

Penicillium

Aspergillus

Cladosporium

Alternaria

Stachybotrys

Küfler Nerelerde Bulunur ?

Nemli Ortam Koşullarında:

Kumaş, halı, deride, odunsu yapılarda, sıvalarda, insan vücudunda (ayaklarda, kulak içi, sinüsler, akciğerler) koloni oluşturacak şekilde ürerler.

Yaşam Alanında Bulunmasına İzin Verilen Mantar Yüğü:

Tek bir tür için < 50 koloni / m³

Karışık kültürlerde < 150 koloni / m³

Ev İçi Havasından Soyutlanan Toksin Yapan Küfler

Türler

Aspergillus flavus

Aspergillus fumigatus

Aspergillus versicolor

Penicillium türleri

(Pek çok tür)

Stachybotrys chartarum

Trichoderma viridie

Toksinler

Aflatoksin

Fumiklavinler, fumigatoksin, fumigillin
funitrem, gliotoksin

Sterigmatosistin, versikolorin,
asperkolorin, averufin, siklopiazonik asit

Brevianamid A, mikofenolik asid,
sitrinin, penisillik asid, PR toksin,
gliotoksin, patulin, spinulosin,....

Boridin E, satratoksin H, sporidesmin G

Gliotoksin, T-2 toksin, trikodermin,
trikodermol, viridiol

Türkiye’de Toplu Yaşam Alanı ve Dış Ortam Mantar Florası

Ev içi havası mantar florası

Penicillium (%44-91)

Aspergillus (%22-40)

Cladosporium (%35)

Alternaria

Helmintosporium

Rhizopus (%13)

Mucor (%21)

Mycelia steria

Absidia...(%)7)

Dış ortam havası mantar florası

Penicillium (%46-84)

Aspergillus (%22-51)

Cladosporium (%37)

Alternaria (%15)

Helmintosporium

Rhizopus

Mucor

Mycelia steria (%13)

Phoma (%6)

Fusarium

Not: Yukarıdaki tablo çeşitli çalışmaların ortalamasıdır.

Mantarların Sağlık Üzerine Etkileri

Allerjik reaksiyonlara bağlı hastalıklar

Hasta bina sendromu belirtileri

(Mukoza irritasyonu, halsizlik, başağrısı, nefes darlığı)

(En sık etken *Aspergillus versicolor* ve *S.chartarum*)

Mikotoksinlere baęlı belirtiler

Kombine klinik durumlar

Mikotoksinler

Küfler tarafından oluşturulan toksik bileşiklerdir.

300'den fazla mikotoksin belirlenmiştir.

Aflatoksinler, okratoksin A, ergot alkaloidleri, fusarium insan ve hayvan sağlığını direkt etkiler.

Düşük molekül ağırlığında kimyasal bileşikler

Antijen olarak algılanmazlar

Akut veya kronik toksisite gösterirler.

Akut KC ve böbrek toksisitesi, Mss, deri ve endokrin sistem belirtileri

Kanserojen, teratojen ve mutajenik etkiler

Hepsi sitotoksiktir.

RNA, DNA ve protein sentezi üzerine etki

Aspergillus'a Baęlı Mikotoksinler

Mikotoksin

İnfekte Gıdalar

Aflatoksinler

Sert kabuklu meyveler, mısır, yerfıstığı, incir, kırmızı biber, baharat, süt ve süt ürünleri, pirinç kepeği

Sterigmatoksin

Tahıllar, peynir

Siklapiazonik asit

Tahıl ve baklagiller, sert kabuklu meyveler, peynir

Okratoksin A

Kahve, tahıllar, şarap, üzüm suyu, bazı şifalı bitkiler

Parulin

Elma suyu, meyveler

Aflatoksinler

En çok bilinen mikotoksinler

En riskli besinler yer fıstığı, diğer sert kabuklu meyveler, yağlı tohumlar, mısır, kırmızı toz ve pul biber, incir

Hedef organ karaciğer

Kanamalar, karaciğer dejenerasyonu, KC kanseri, nekroz, siroz.

Ölümlerle sonlanabilir.

Akut ve kronik toksik etkiler

Sterigmatoksin kronik kanserojen bir bileşiktir.

Solunum Sistemi Üzerine Etkiler

Direkt mantar ve toksin etkisi:

Hafif: Rinit, öksürük, konjesyon

Ağır: Alveolit, bronşektazi, akciğer fibrozu

Asthma: allerjik bronkopulmoner

aspergilloz, aşırı duyarlılık pnömonisi, amfizem,
akciğer fibrozu, AC hemosiderozu

Organik toksik toz sendromu: Düzelebilen, yoğun toksik toz etkileşimiyle sağlıklı kişilerde ortaya çıkan, PNL ağırlıklı

A.niger, Fusarium, Penicillium sık

SSS Etkileri

Nörolojik ergotizm: Kas spazmı

Havale

Hallusinasyonlar

Neden: Besinlerdeki mikotoksinler

Etken: Aspergillus ve Penicillium

Hematolojik Sistem Etkileri

Protein sentezi inhibisyonu

Sitokin yapımı inhibisyonu

Aspergillus aflatoksini ve trikotesenler etken

Karsinojen Etki

Aflatoksin → Hepatosellüler karsinoma

(Aspergillus, Penicillium)

Gastrointestinal Sistem

Okratoksin → Balkan nefropatisi

Aspergillus Cinsi Mikrobiyolojik Özellikleri

Basit metabolik gereksinim

Geniş ısı aralıklarında üreyebilme yeteneği

Toprak, su, nemli organik maddeler, kir, tozlar içinde uzun süre canlı kalabilme özelliği

200'den fazla tür

Sporları havada uzun süre suspanse

Sporlar 2.5-3.5 mikron çaplı, kolay inhalasyon

Solunum yollarında kolonizasyon

Nozokomiyal Kaynaklı Aspergillus İnfeksiyonlarında Risk Faktörleri

Çevresel Risk Faktörleri

Major risk faktörü: Sporların hastane havasındaki konsantrasyonu

Hastanelerin yenilenmesi-inşaat çalışmaları dönemleri (salgınlar)

Filtre edilmemiş hava

Kötü havalandırma sistemleri

Kontamine tozlar

Süs bitkileri

Halı döşemeler

Hastaya ait Risk Faktörleri

- **Malignite (Akut Lösemi)**
- **Kemoterapi kullanımı**
- **Kortikosteroid verilmesi**
- **Diğer immunosupresiflerin kullanımı**
- **Granülositopeni (uzun süreli)**
- **Transplantasyonlu hastalar**
- **Aplastik anemi**
- **Proflaktik flukonazol kullanımı (18→29)**
- **CMV infeksiyonu**
- **Kronik granülomatöz hastalıklar**
- **AIDS ?**
- **Otoimmün hastalıklar?**
- **IV drug bağımlıları ?**
- **Diyabet ?**

Transplant Hastalarda İnvaziv Aspergilloz İnsidansı

- Akut lösemililerde % 5-25
- Ototog hematopoetik stem cell transplant(HSCT) alıcılarda % 0.5-5
- Allogenic transplant alıcılarında % 5-10
- Yabancı donörden graft alıcılarında % 25-45
- Karaciğer transplant alıcılarında % 1-8
- Akciğer transplant alıcılarında % 6
- Kalp transplant alıcılarında % 5
- Renal transplant alıcılarında % 1

Transplant Olgularında Mortalite Oranları(İnvaziv Aspergilloz)

__Karaciğer transplantasyonu	% 93
Akciğer transplantasyonu	% 68
Kalp transplantasyonu	% 78
Böbrek transplantasyonu	%77
Pankreas transplantasyonu	% 100
İnce barsak transplantasyonu	% 100
HSCT transplantasyonu	% 90

İnvaziv Aspergilloz

İnvaziv aspergilloz gelişen organ transplant alıcılarının

% 90'dan fazlası pulmoner tutulum,

% 10-40'ı birlikte SSS tutulumu

Fokal nörolojik defisit seyrek(% 30 altında)

Menenjizm seyrek

Beyin apseleri sık

__Serebellum ve beyin sapı tutulabilir.

Aspergillus İnfeksiyonu Bulaşma Yolları

- Aspergillus doğada yaygın
- Kontamine yiyecekler,hava,su,diğer çevresel kaynaklar

__İnvaziv aspergillus ise doğada sporadik olarak bulunur.

Havayolu ve İnfeksiyon

- Aspergillus sporları kapalı yaşam alanlarında ve dışarıda yaygın olarak bulunur
- Solunum yolu ve paranazal sinüsler direkt ilişkili
- IA infeksiyonu için en yaygın yol havayolu olarak düşünülüyor
- Havadaki Aspergillus spor konsantrasyonu ile infeksiyon riski arasında ilişki ortaya koyabilen az çalışma var!
A.fumigatus spor kons. $<0.2 \Rightarrow \text{-----} >1/\text{m}^3$ olunca,
IA infeksiyonu 4 kat artıyor
Başka bir çalışma :Bir ilişki yok!

Su Bir Aspergillus İnfeksiyon Kaynağı mıdır?

- Hastane ve şehir sularında Aspergillus türleri soyutlanmış
- Ancak suyun infeksiyon kaynağı olduğu kanıtlanamamıştır
- Daha ileri araştırma öneriliyor

Diğer Aspergillus İnfeksiyon Kaynakları

- Baharatlar(özellikle pul biber)→ nütropenik hastalar?
(yemekten çok,spor inhalasyonu)

__Biberde Aspergillus türleri % 100

Çayda Aspergillus türleri % 100

Meyvalarda Aspergillus türleri % 12-66

Hazır çaylarda Aspergillus türleri % 20

Yiyecekler potansiyel kaynak olabilir

Ancak bugüne kadar yiyeceklerde infeksiyon oluşumu kanıtlanamadı

Çiçekler,saksılar,inşaat materyali ile ilişki kuruluyor

Sporlarla kontamine marijuana'nın immunkompromize bireylerde IA geliştirmesine dair fıkralar yazılıyor!

Sorunlar

Immunkompromize hasta sayısı artıyor

IA giderek daha önemli bir sorun haline geliyor

Hastane ortamı sıklıkla *Aspergillus* sporlarıyla kontamine oluyor

IA olgularının çoğunluğu hastane kaynaklı immunkompromize hastalar

Hastaların hastane yada dış kaynaklı olduğunu saptamak zor

Inkubasyon periyodu bilinmiyor

Nosokomial Aspergilloz

Hastane kaynaklı: ?

- Yattıktan sonra 7 gün içinde
- Taburcu olduktan sonra ilk 14 gün içinde

HSCT Sonrası IA (Wald et al.)

__ İlk infeksiyon piki (ortalama) 16 gün sonra,

İkinci infeksiyon piki (ortalama) 96 gün sonra,

% 61'den fazlası 40 gün sonra,

Fungal infeksiyonlar genelde ortalama 4 ay sonra

__ Transplant sonrası nötropenik periyot sırasında % 14 fungal infeksiyon var

Akciğer Transplant Alıcılarında:

Transplant sonrası IA infeksiyonu görülme zamanı ortalama 4 ay sonra

% 51'inde 3 ay sonra gelişiyor

% 32'sinde 6 aydan sonra gelişiyor

Aspergilloz'a Karşı Önlem Alınmalı,Çünkü:

- Tanısı zor
- Mortalite yüksek(Yüksek risk gruplarında % 90↑)
- O halde Aspergilloz sporlarıyla bulaş önlenmeli
- Doğru antifungal profilaksi uygulanmalı

Aspergilloz'a Karşı Önlemler

Mantarlar konusunda halk bilinçlendirilmeli

- Çoğunun toksin ürettiği
- Allerjik hastalıklara neden olabileceği
- Mukoza irritasyonları oluşturabilecekleri
- Ağır infeksiyon nedeni olabilecekleri
- İntoksikasyonlara neden olabilecekleri
- Nemli ve tozlu ortamların kalıcı mantar kolonizasyonunu artırabileceği

Özellikle risk grupları için, Mantarların ortamdaki temizlenmesi hedeflenmeli

- Ortamda nem azaltılarak,yeterli havalandırma sağlanmalı
- Belirgin spor kaynakları uzaklaştırılmalı
 - Çiçekler
 - Süs bitkileri
- Tüm yüzeyler düzenli olarak temizlenmeli
- Hastane suyu infeksiyon kaynağı olarak düşünülüyorsa, dezenfekte edilmeli
- İnşaat aktivitelerine karşı önlem alınmalı
- Gerektiğinde HEPA filtreler kullanılmalı

HEPA filtreler mantar ve Aspergillus sporlarını önlüyor,

Ancak pahalı

Herkese uygulanamaz

Tüm ortamlarda kullanılamaz

Bina yenileme çalışmaları sırasında etkisiz

Bina Onarım-Yenilenmesi Sırasında Havada Sporlar Artıyor

Havada Aspergillus spor oranı (%)

Ünite	Onarımdan Önce	Onarım Sırasında	Onarımdan Sonra
A	2.2	47.5	1.3
B	32.5	51.5	31
C	31.4	42.9	44.8

Infection Control And Hospital Epidemiology, July 1999, 508-512

Bina Onarım ve Yenilemeleri Sırasında Önlem Alınmalı

Özellikle Immünkompromize Hastalar İçin:

- İyi izolasyon önlemleri
- İnşaat bölümü ile ara tam kapatılmalı
- Fazla toz ve artık bırakılmamalı
- Sporların havaya kalkmaması için sulanmalı
- Pencere sıkı kapatılmalı
- Çevrede trafik sınırlandırılmalı

Çevresel önlemler yararlı,
Ancak: Her zaman uygulanabilir,
verimli,
yeterli değil

Risk grubu hastaları sporlardan korumak oldukça zor

- Olabildiğince sporu yüksek ortamlardan uzaklaştırılmalı
- Aspergillus sporu yaygın aktiviteler sınırlanmalı
 - Ev temizleme
 - Gübreleme
 - Çiçek bakımı
- Baharat kullanımı-inhalasyon sınırlanmalı

İlaç Uygulama Önlemleri

- Karaciğer transplantasyonundan sonra Aspergillus enfeksiyonunun önlenmesi ile ilgili yeterli veri yok
Çünkü vaka sayısı az
- Amfoterisin B ve Itrakonazol etkili
Temas öncesi-Transplantasyon sonrası 3-4 hafta devam
- Vorikonazole alternatif olabilir
- Flukonazol etkisiz bulunuyor