



YBÜ'de Fungal İnfeksiyonlar: *Epidemiyoloji ve Risk faktörleri*

Prof. Dr. Ata Nevzat YALÇIN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikr. AD
(5.Haziran.2015-Afyon)

İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

- Fungal infeksiyonlar özellikle maligniteler, kemoterapi ve immunsupresif ajanların kullanımı sonucu olarak immünyetmezlikli bireylerin artmasıyla giderek daha önemli hale gelmiştir.
- Özellikle yoğun bakım üniteleri (YBÜ)'nde başta yoğun antibiyotik kullanımından dolayı fungal infeksiyonların sıklığı giderek artış göstermektedir.

İnvaziv fungal infeksiyonlar

- Sağlık-hizmetiyle ilişkili infeksiyonların yaklaşık % 15 kadarını fungal etkenler oluşturmaktadır.
- Candida türleri % 70-90, Aspergillus türleri % 10-20 kadarından sorumludur.
- Kandidemi insidansı (2-6.7/1000 başvuru) cerrahi ve dahili bölümlere göre YBÜ'nde 5-10 kat daha fazla görülmektedir.

İnvaziv fungal infeksiyonlar-2

- Kandidemi olgularının % 8-30 kadarında sepsis, % 23-38 kadarında septik şok gelişmektedir.
- Kaba mortalite % 40-60 dolayındadır.
- Atfedilebilir mortalite % 5-71 arasında değişmektedir.

Delaloye J, Calandra T. *Virulence* 2014;5:161-9

İnvaziv fungal infeksiyonlar

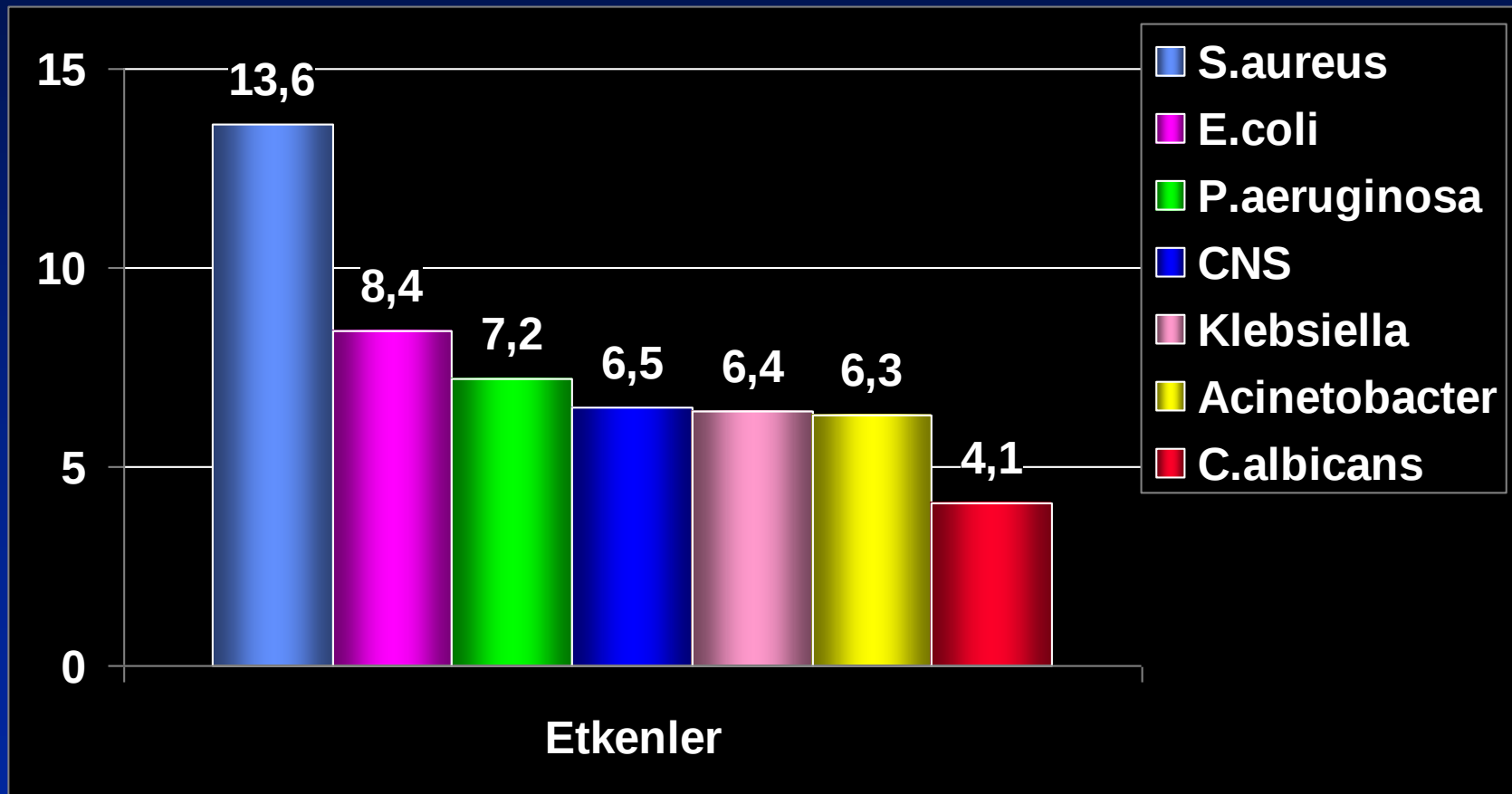
- Duke Üniversitesi Tıp Fak., ABD, 2004-5, toplam 200 hasta,
- İnvaziv fungal infeksiyonu (kandidiyasis, aspergillosis, kriptokokosis, zigomikosis) olan hastalar ve eşleştirilmiş kontroller,
- Hastane harcamalarında 32 196 Amerikan Doları ek maliyet ($p < 0.0001$) ve yaklaşık 7 gün ek yatışa neden olduğunu bulmuşlardır.
- İlaç dışı maliyetler tüm maliyetin yaklaşık % 63 kadarından sorumlu olduğu da belirlenmiştir.

Hastane İnfeksiyonlarında Günlük Antibiyotik Maliyeti

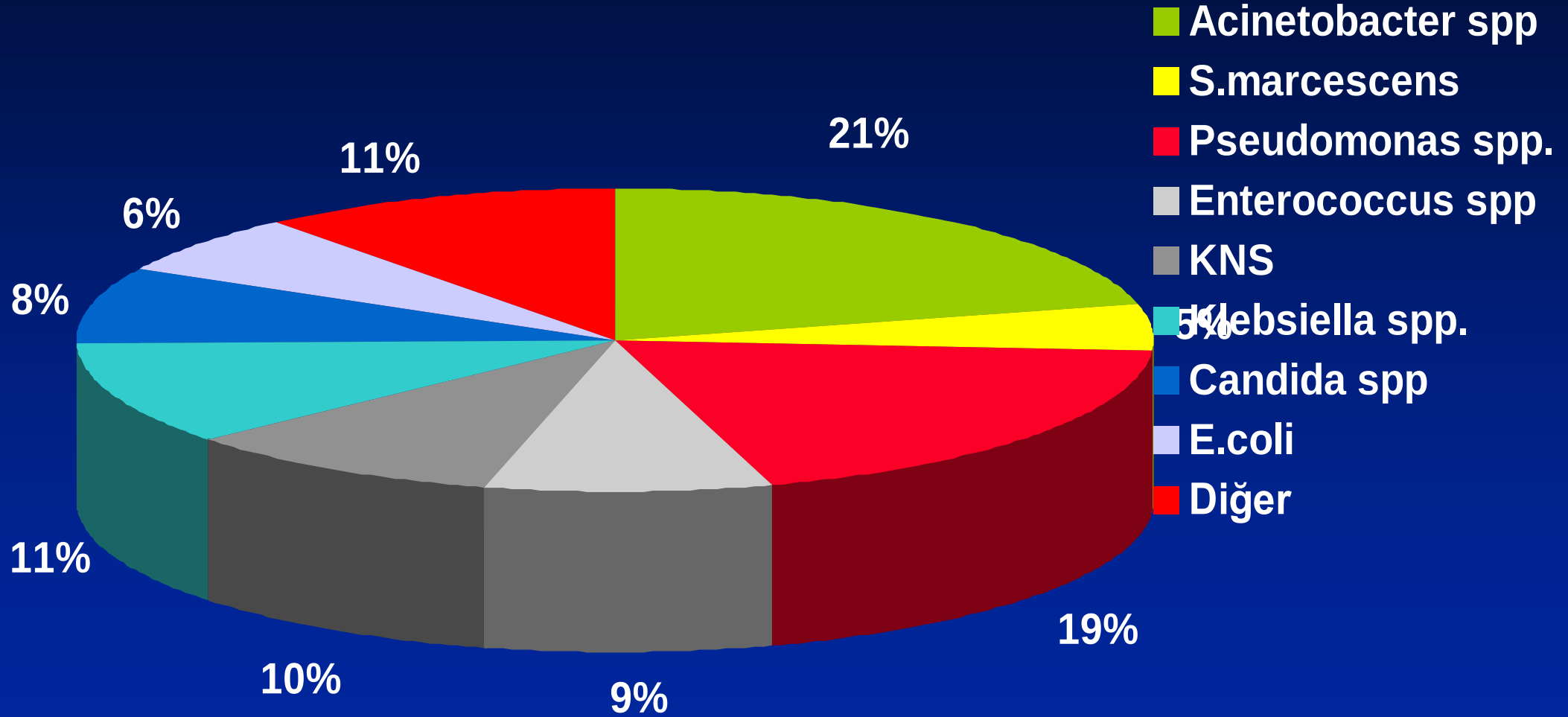
• <i>Enterobacter</i> spp.	37-76 FF
• MS-KNS	41-90 FF
• MS- <i>S.aureus</i>	33-91 FF
• MR- <i>S.aureus</i>	68-145 FF
• <i>Candida</i> spp.	91-159 FF
• <i>P.aeruginosa</i>	218-421 FF

Astagneau P, et al. *J Hosp Infect* 1999; 42 :303-12

Nozokomiyal İnfeksiyon Etkenleri (NosoLINE-1999)

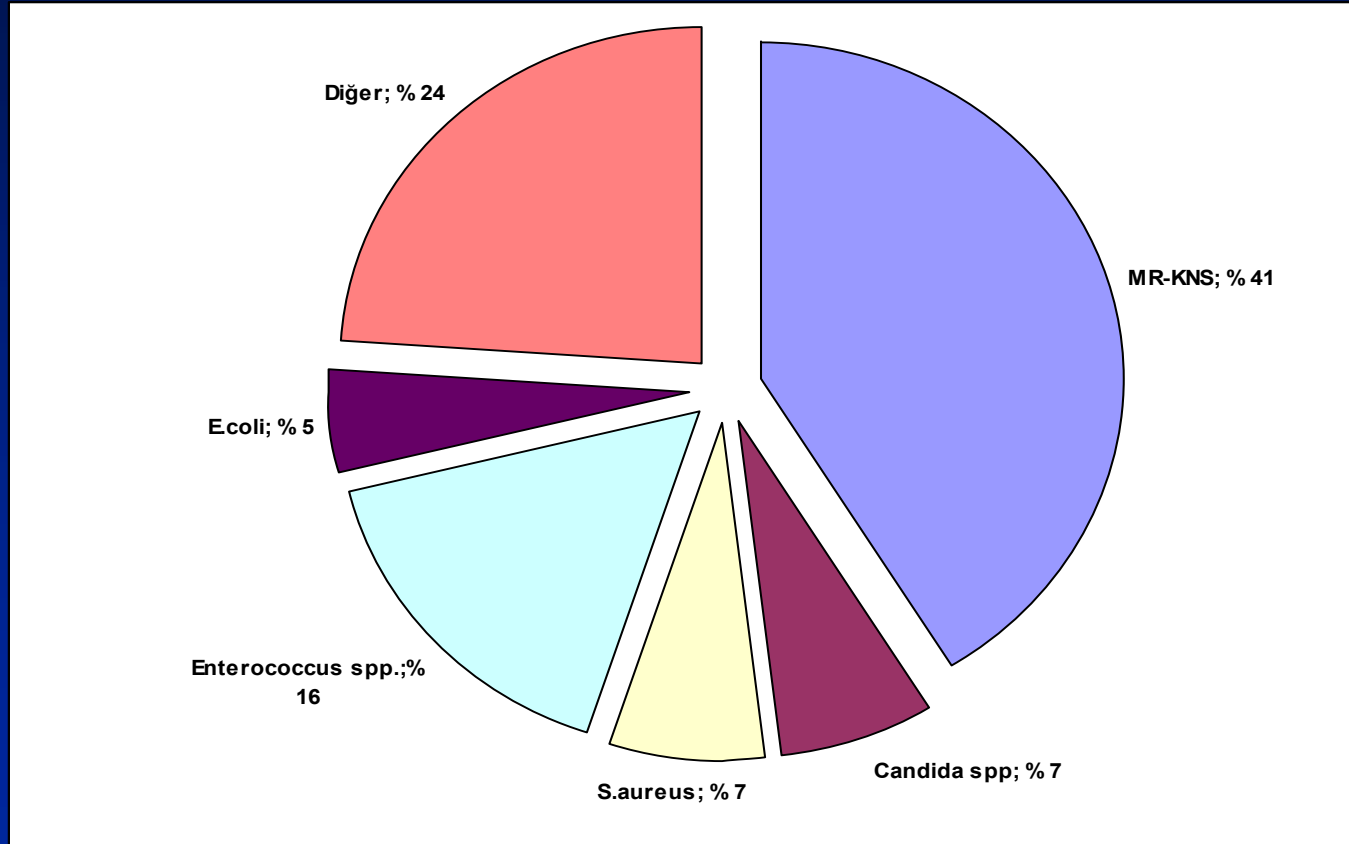


Nozokomiyal İnfeksiyonlarda Etkenler (YBÜ-2008)



Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi-2008

Kateterle ilgili kan dolaşımı enfeksiyonları



Warren DK, et al. *Crit Care Med* 2006;34: 2084-9

Kateterle ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları

(Akdeniz Üniv.Tıp Fak. REA-I,II. 2010-58 Kİ-KDİ)

- **Acinetobacter spp.** % 26
- **Klebsiella spp.** % 19
- ***P.aeruginosa*** % 14
- **Enterobacter spp.** % 14
- **Enterococcus spp.** % 10
- **Candida spp.** % 10
- **Diğer (Staph., *E.coli*)** % 7

NHSN 2009-2010

- S.aureus % 16
- Enterococcus spp. % 14
- E.coli % 12
- KNS % 11
- **Candida spp. % 9**
- P.aeruginosa % 8
- Klebsiella spp. % 8

Yanık Yoğun Bakım ünitelerinde KDi

Type of organism	Average ^a (mean days)	< 1 week	1-2 weeks	2-3 weeks	> 3 weeks	Total	Chi-square ^b	P-value ^c
Gram negative	16.7	93 (65.5)	95 (62.1)	55 (64.0)	93 (51.4)	336 (59.8)	-	-
→ <i>P. aeruginosa</i>	16.2	42 (29.6)	51 (33.3)	31 (36.0)	45 (24.9)	169 (30.1)	1.0	0.312
<i>A. baumannii</i>	14.9	36 (25.4)	33 (21.6)	15 (17.4)	23 (12.7)	107 (19.0)	9.1	0.003
<i>K. pneumoniae</i>	26.8	4 (2.8)	3 (2.0)	2 (2.3)	15 (8.3)	24 (4.3)	6.9	0.008
Other gram negative ^d	17.4	11 (7.7)	8 (5.2)	7 (8.1)	10 (5.5)	36 (6.4)	-	-
Gram positive	17.7	48 (33.8)	44 (28.8)	24 (27.9)	60 (33.1)	176 (31.3)	-	-
<i>S. aureus</i>	18.0	22 (15.5)	21 (13.7)	12 (14.0)	26 (14.4)	81 (14.4)	0.1	0.818
<i>Enterococcus</i> spp.	17.0	20 (14.1)	17 (11.1)	9 (10.5)	23 (12.7)	69 (12.3)	0.1	0.769
CNS	16.9	5 (3.5)	6 (3.9)	3 (3.5)	8 (4.4)	22 (3.9)	0.1	0.715
Other gram positive ^e	30.3	1 (0.7)	-	-	3 (1.7)	4 (0.7)	-	-
→ Fungus	24.1	1 (0.7)	14 (9.2)	7 (8.1)	28 (15.5)	50 (8.9)	-	-
<i>Candida</i> spp.	23.8	1 (0.7)	14 (9.2)	7 (8.1)	26 (14.4)	48 (8.5)	16.5	<0.001
Other fungus ^f	44.0	-	-	-	2 (1.1)	2 (0.4)	-	-
Total	17.6	142 (100)	153 (100)	86 (100)	181 (100)	562 (100)	-	-

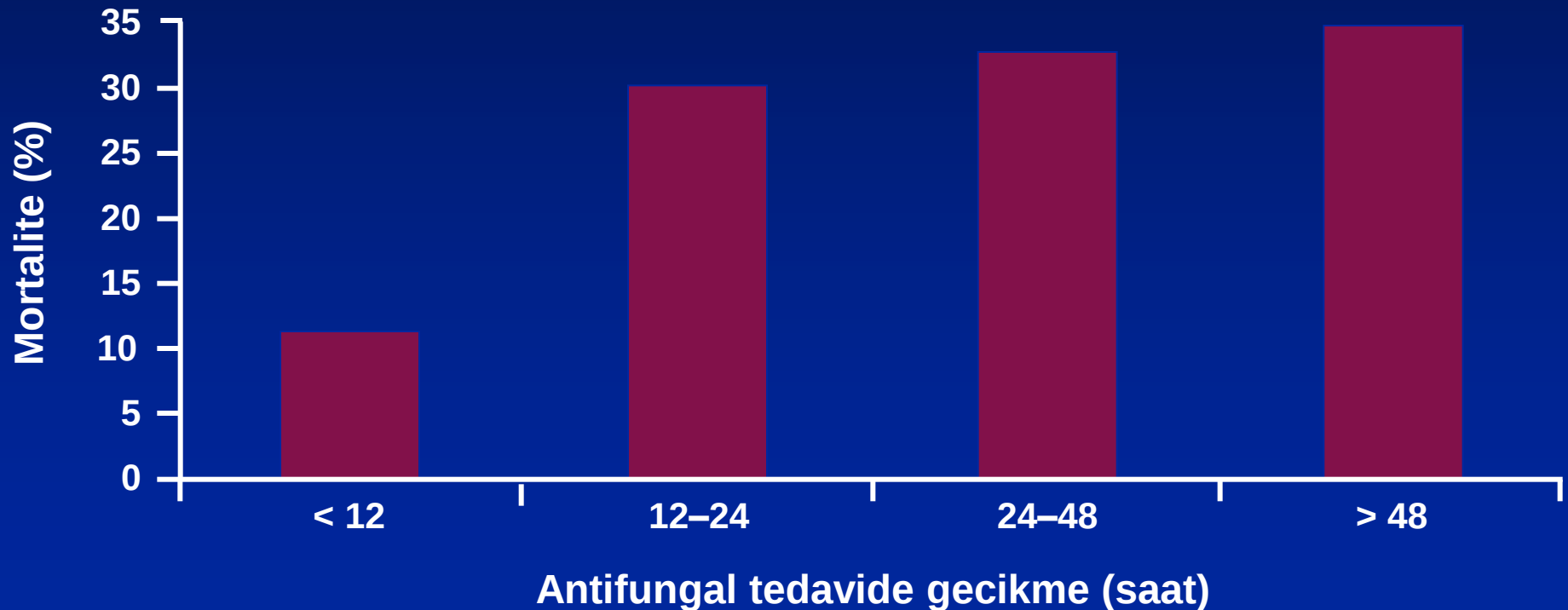
Kandida Kan-dolaşımı infeksiyonları (EPIC II)

- 1265 YBÜ, 76 ülke, toplam 14 440 hasta

Mortalite oranları:

- | | |
|-------------------|--------|
| • Candida spp. | % 42.6 |
| • Gram pozitifler | % 25.3 |
| • Gram negatifler | % 29.1 |
| • Kombine inf. | % 31.4 |

Antifungal tedavi başlangıcı-Mortalite



Morrell M, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640-5

Fungemiler

- Fungemi etkenleri içerisinde en sık karşılaşılan (~ % 50-70) mikroorganizmalar *Candida* türleridir.
- *C.albicans*, *C. parapsilosis*, *C.lusitaniae*, *C.tropicalis* en sık karşılaşılan etkenlerdir. Ayrıca *C.guilliermondii*, *C.krusei*, *C. haemulonii*, *C.lipolytica*, *C.rugosa*, *C.glabrata*, *C.kefyr*, *C.dubliniensis*, *C.zeylanoides*, *C.stellatoidea*, *C.famata*, *C.norvegensis* ise kandidemiye neden olan ancak nadir görülen etkenlerdir....

Fungemiler

- Değişik *Aspergillus* türleri de fungemi nedeni olabilmektedir. Özellikle *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A. terreus* bu grup etkenler arasında en sık rastlananlardır.
- *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Fusarium* türleri (*F.moniliforme*, *F. solani*, *F.dimerum*, *F.oxysporum*) fungemi oluşturmaktadır.

YBÜ Fungal infeksiyonlar

- İtalya, (2006-8)
- 27 hastane, 37 YBÜ
- 384 fungal infeksiyon (318 kandida, 63 aspergillozis, 3 kriptokokkozis)
- Kandidiasislerin % 40'ı non-albicans türleri
- Mortalite:
 - Kandidiyasis...% 46
 - Aspergillozis....% 63

YBÜ Fungal infeksiyonlar

- İtalya, (2007-8,18 ay), 5561 hasta
- 105 invaziv fungal infeksiyon
- Kandidiasislerin % 59.6 sı non-albicans türleri (%61.8 C.parapsilosis)
- Aspergillozların % 41.7'si A.fumigatus.
- Mortalite:
 - Kandidiyasis...% 42.8
 - Aspergillosis....% 61.5

Kandidemiler-Avrupa

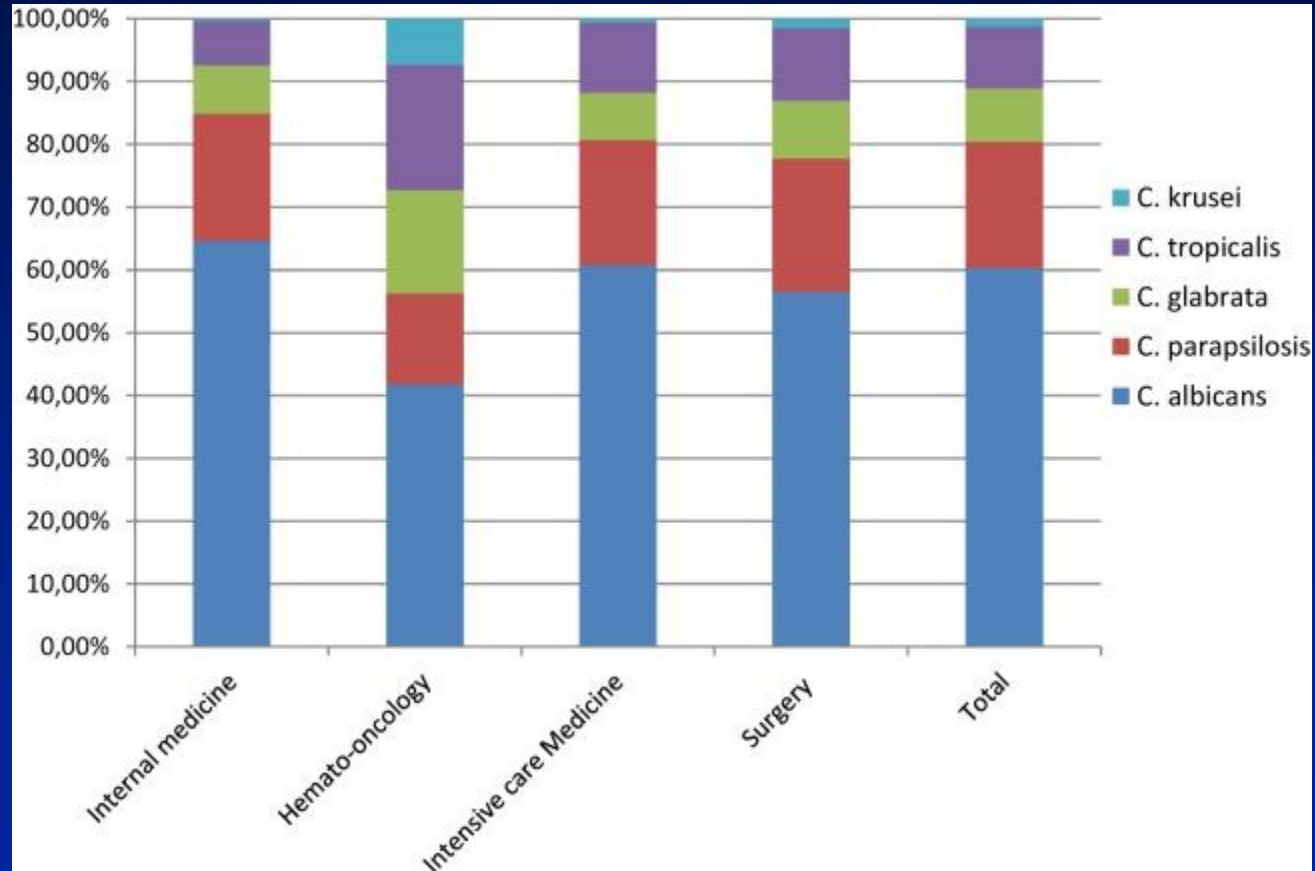
<u>Klinik profil</u>	<u>Hasta (%)</u>
Cerrahi	44.7
Yoğun Bakım Ünitesi	40.2
Solid Tümör	22.5
Steroid kullanımı	17.4
Hematolojik Maligniteler	12.3
Premature doğum	6.0
Solid organ transplantasyonu	3.5
HIV infeksiyonu	3.0
Yanıklar	1.4

Kandidemiler (s:2329)

- Atlanta
 - 2008-11
 - C.albicans...% 41
 - Non-albicans...% 59
 - C.glabrata...% 27
 - C.parapsilosis..% 18
- Baltimore
 - 2008-11
 - C.albicans...% 34
 - Non-albicans...% 66
 - C.glabrata...% 31
 - C.parapsilosis..% 16

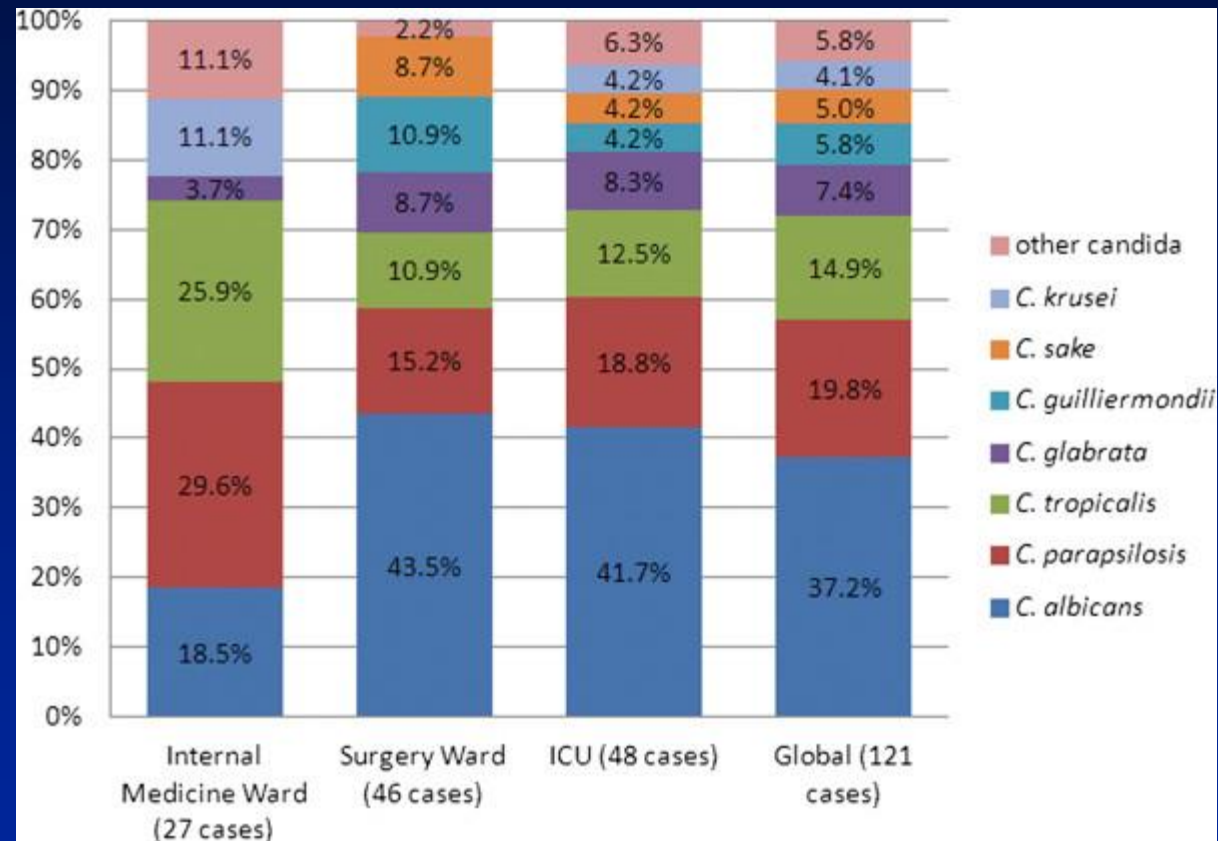
Kandidemiler

İtalya-3, İspanya-2 Merkez, 2008-10, 995 olgu



Bassetti M, et al. *J Clin Microbiol* 2013;51;4167-72

Kandidemiler (Şanghay)

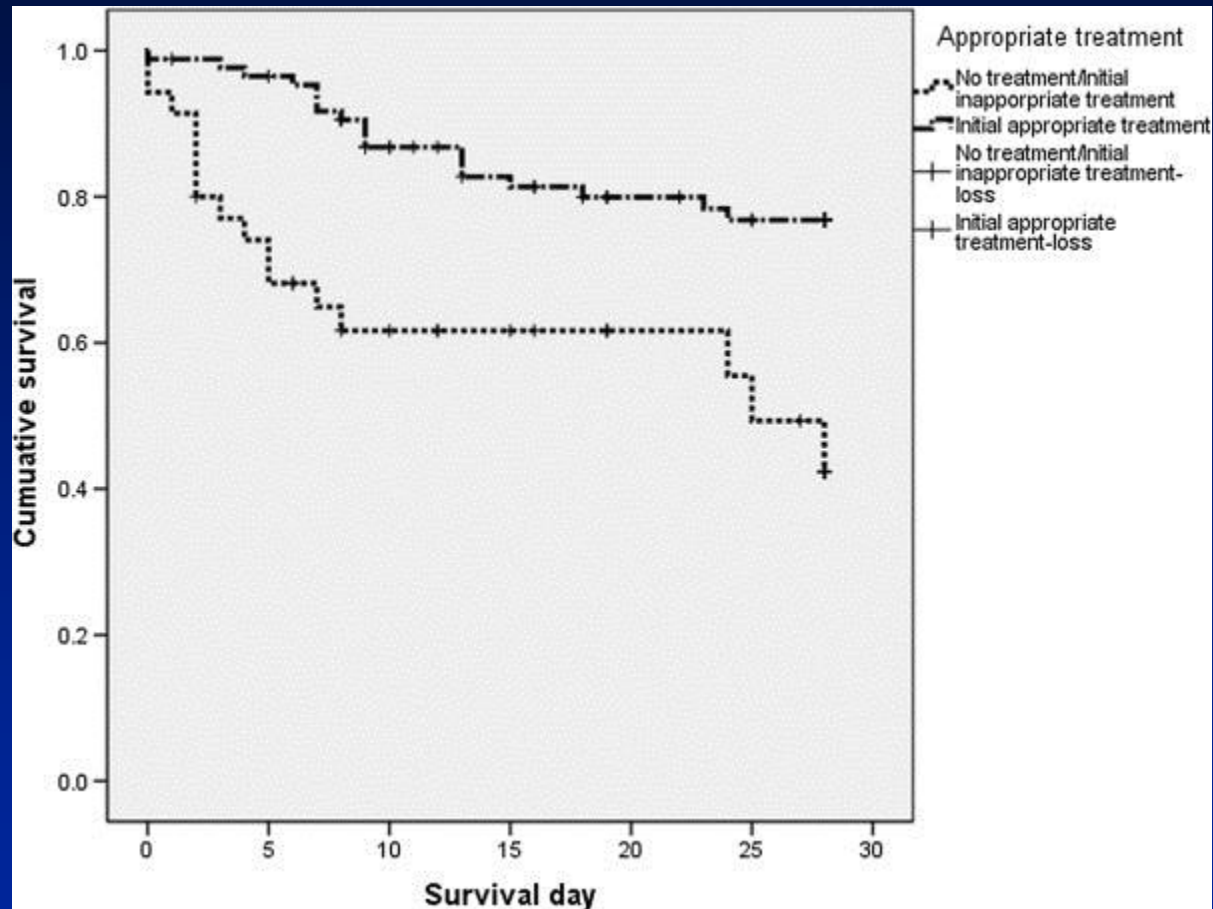


Yang ZT, et al. *BMC Infect Dis.* 2014;14:241.

İnvaziv Kandidiyasis tanı

- B-D-glukan (BDG)
(Duyarlılık-% 79 (%57-97),
Özgünlük-% 87 (%56-93))
- Mannan ve Mannan-antikorları
(Duyarlılık-% 58-59, Özgünlük-% 93-83)
- Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)
(Duyarlılık-% 95, Özgünlük-% 92)
- Kültür

Kandidemiler (Şanghay)



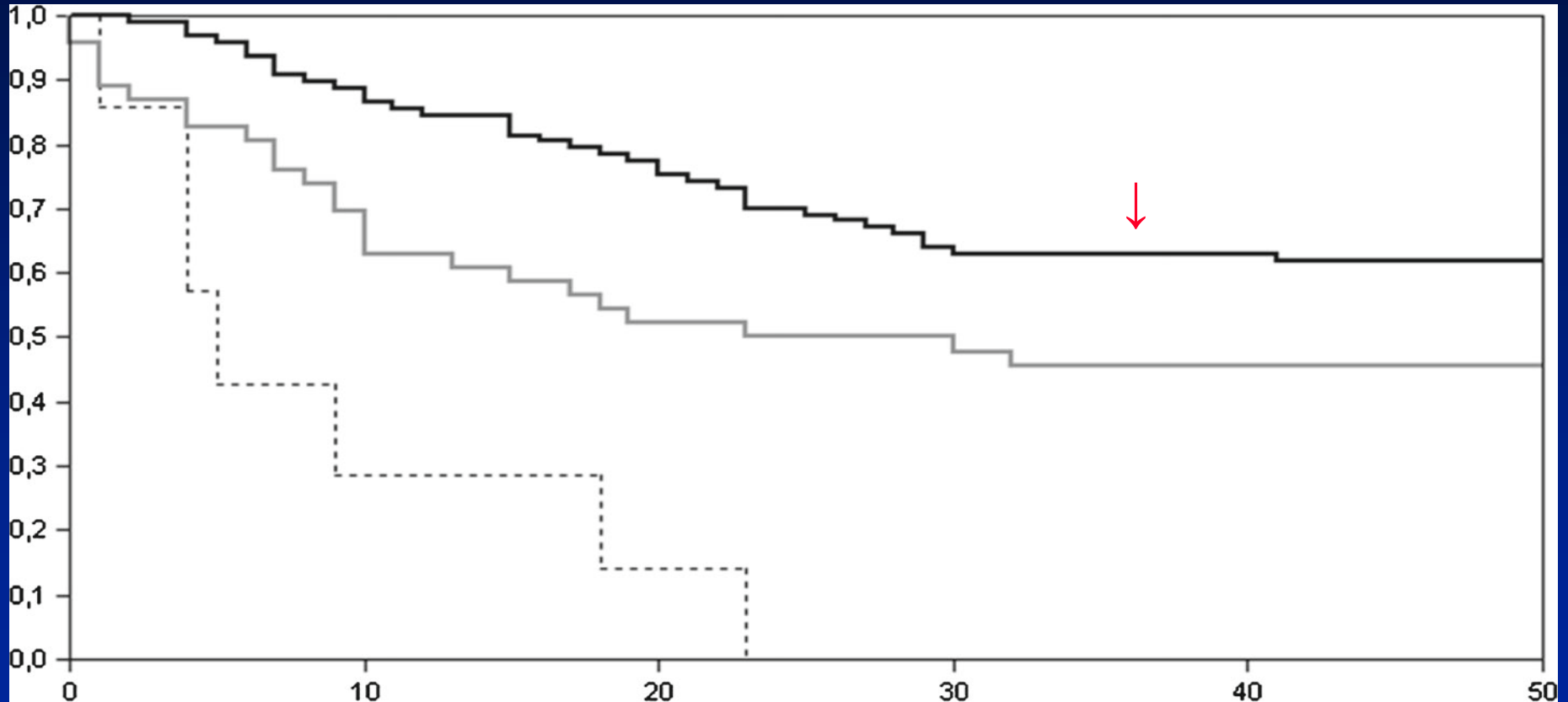
Yang ZT, et al. *BMC Infect Dis.* 2014;14:241.

Kandidemi+Septik şok (1)

- Çok Merkezli, retrospektif çalışma,
- İtalya, İspanya, 5 Araştırma Hastanesi, 2009-11
- Toplam 216 hasta
- Otuz günde mortalite % 54.
- Çok-değişkenli analiz
- Anlamlı risk faktörleri: Yetersiz kaynak kontrolü, yetersiz antifungal tedavi, APACHE II skorları

Kandidemi+Septik şok(2)

(Yeterli antifungal tedavi+Yeterli kaynak kontrolu)



Bassetti M, et al. *Intensive Care Med* 2014; 40:839-45

YBÜ Kandidemiler

- İtalya, 15 Merkez, 2007-8, GISIA-3
- Toplam 462 kandidemi
- *C.albicans*...% 49.4 (Mortalite:%32.4)
- *C.parapsilosis*...% 26.2 (Mortalite:% 47.3)
- *C.glabrata*...% 10.4...

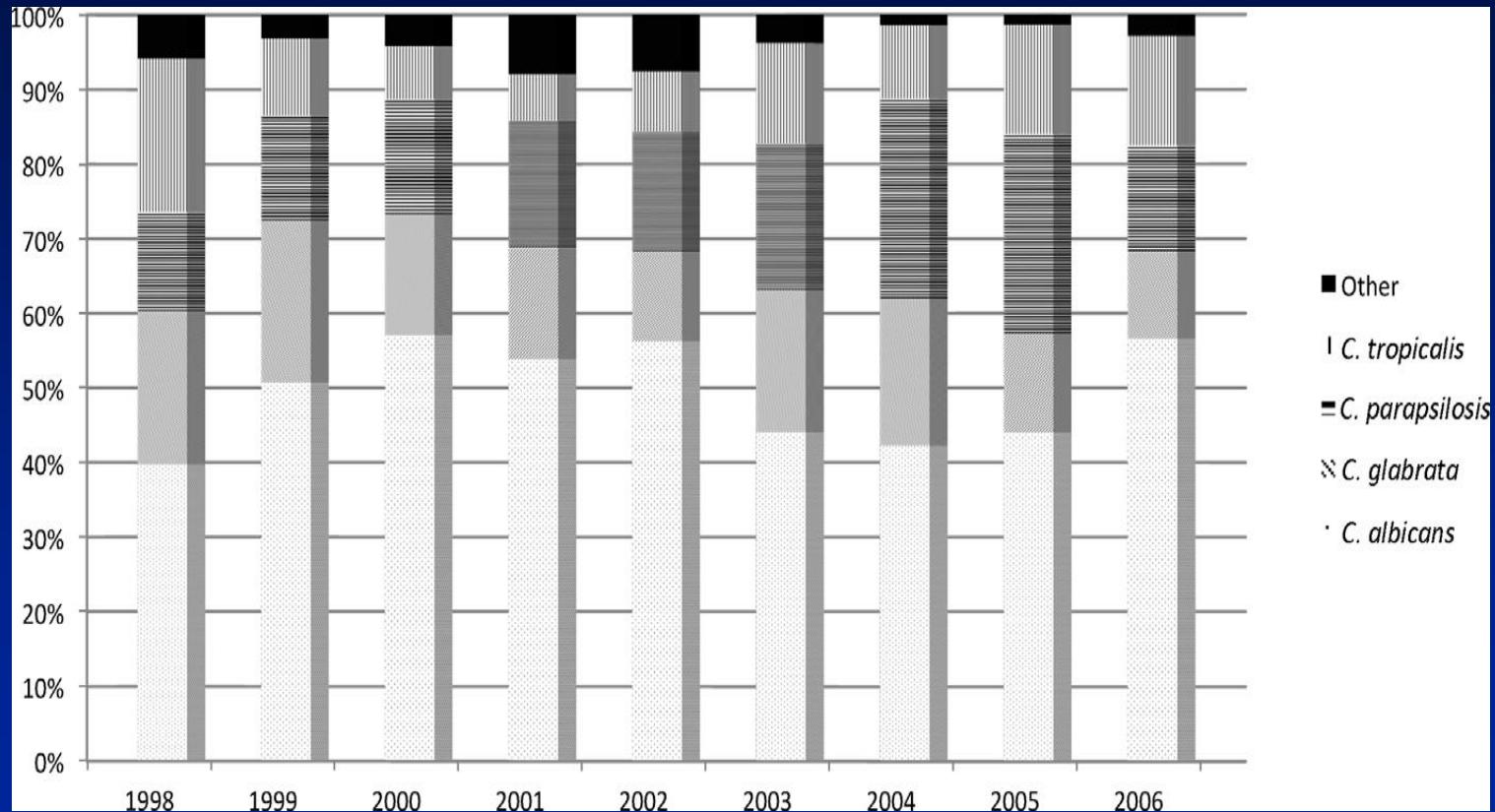
Montagna MT, et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:661-74

YBÜ Kandidemiler

- İspanya, 29 Merkez, 2010-11
- Toplam 773 kandidemi (168'i YBÜ-% 22.3)
- *C.albicans*...% 52
- *C.parapsilosis*...% 23.7
- *C.glabrata*...% 12.7...

Puig-Asensio, et al. *Crit Care Med.* 2014;42:1423-32

YBÜ Kandidemiler



Wisplinghoff H, et al. *IJAA*. 2014;43:78-81

YBÜ Kandidemiler

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak., 2013
- Anesteziyoloji-Reanimasyon YB, Dahiliye YB
- 41 candida spp.
- *C.albicans* (25, % 61)
- *C.tropicalis* (6, % 15)
- *C.parapsilosis* (4, % 10)
- *C.krusei* (3, % 7)
- *C.glabrata* (2, % 5)
- *C.kefyr* (1, % 2)

Kandidemiler

- Akdeniz Üniversitesi Tıp Fak., 2013
- 97 hasta, 164 kan kültürü,
- C.albicans (65, % 39.6)
- C.parapsilosis (42)
- C.tropicalis (18)
- C.glabrata (14)
- C.krusei (10)...

Kandidemiler

- Uludağ Üniversitesi Tıp Fak., 1996-2012
- 683 erişkin hasta, 1035 kandidemi atağı, 1062 etken,
- *C.albicans* (% 45.8)
- *C.parapsilosis* (% 23.6)
- *C.tropicalis* (% 10)
- *C.glabrata* (% 7.2)
- *C.krusei* (% 3.4)...

Fungemi etkenleri -%

→ Danimarka, 995 hasta ,1071 izolat

	2004-9	2010	2011	2010-11
C.albicans	57.1	52.9	51.4	52.1
→ C.glabrata	21.1	26.9	29.0	28.0
C.krusei	4.1	5.0	4.7	4.8
C.parapsilosis	3.7	5.1	3.3	4.2

Fungemi etkenlerinin duyarlılık oranları

Antifungal	%
Amfoterisin B	97.3
Anidulafungin	93.8
Kaspofungin	84.4
Vorikonazol	85.0
Itrakonazol	69.6
Flukonazol	66.7
Posakonazol	64.2

Antifungal İlaç Direnci

- Amfoterisin-B direnci:
C.lusitaniae, C.krusei, C.neoformans, A.terreus, Fusarium spp.
- Azol direnci:
C.albicans, C.krusei, Aspergillus, C.glabrata, C.dubliniensis,
MDR, CDR1, CDR2, ERG3, ERG6, ERG11
mutasyonları
- Ekinokandin direnci:
FKS (FKS 1, FKS 2, FKS3) mutasyonları
(Perlin DS. Drug Res Update.2007)

Risk Faktörleri-1

- Antibiyotik kullanımı (sefalosporinler, karbapenemler, kinolonlar, glikopeptidler, anti-anaerobik ajanlar...)
- İmmunsupresif kullanımı
- Arteriyel yada venöz kateterler
- Parenteral beslenme
- Akut renal yetmezlik
- Uzun süreli yoğun bakımda kalma (>7-21 gün)
- Kan transfüzyonu

Risk Faktörleri-2

- DM
- İnvaziv ventilasyon (> 10 gün)
- Hemodiyaliz
- Cerrahi girişim (A. nekrotizan pankreatit)
- Yüksek APACHE II skoru (> 20)
- Nötropeni (> 10 gün, $< 500 \text{ mm}^3$)
- Uç yaşlar
- Travma

Risk Faktörleri-3

- HIV infeksiyonu
- Maligniteler (hematolojik, solid organ)
- Transplantasyonlar (allojenik kök hücre, solid organ..)
- Hastane ortamı
- Sepsis
- Kemoterapi
- Radyoterapi

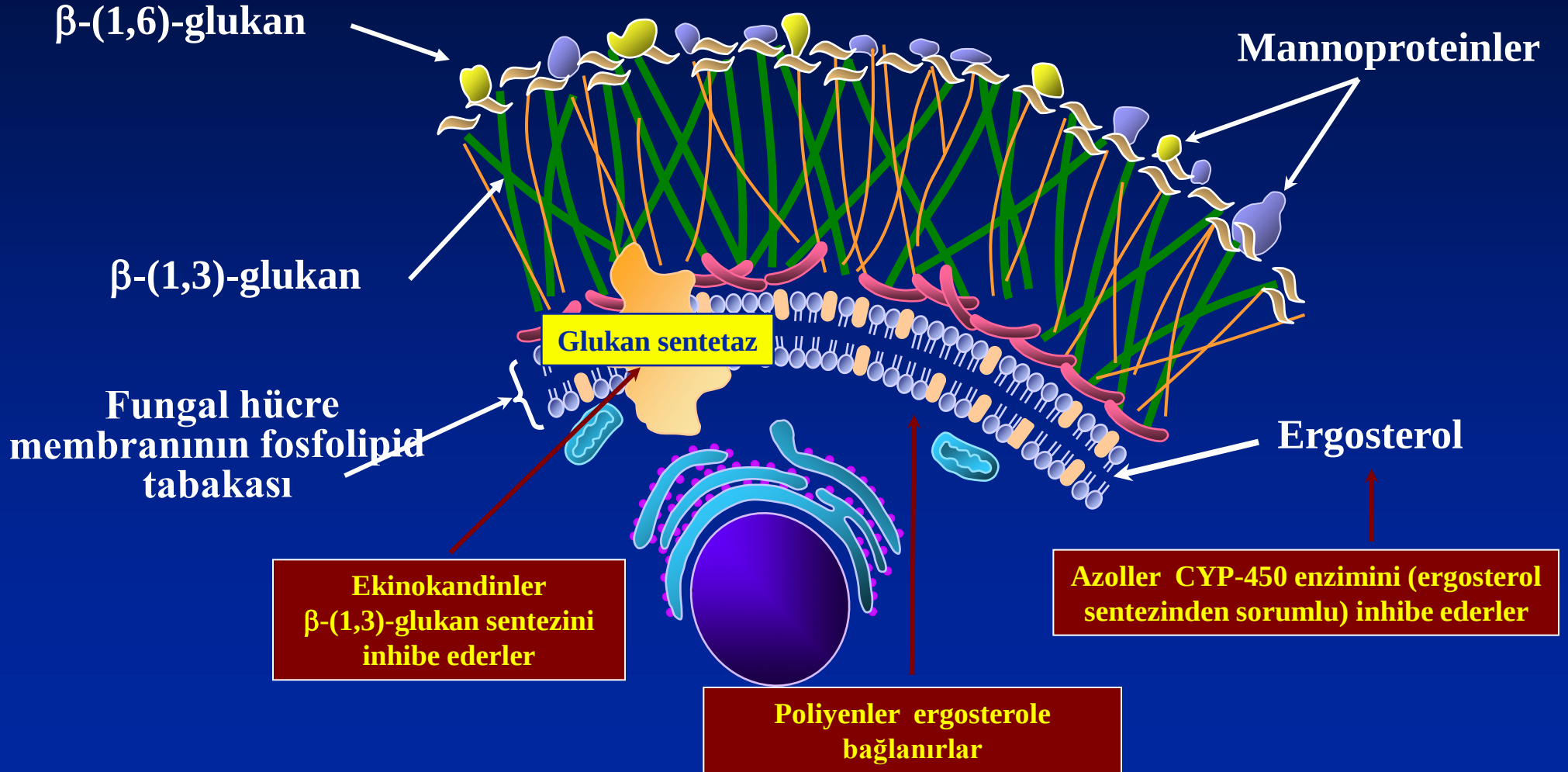
Risk Faktörleri-4

- KOAH
- Kortikosteroid kullanımı
- Ağır yanıklar (>% 50)
- Malnutrisyon
- Siroz
- Kandidüri
- Antifungal profilaksi
- Antifungal kullanımı (flukonazol, kaspofungin...)→ Dirençli kandida inf.
- (Lortholary O, et al. AAC.2011, Arendrup MC. Dan Med J. 2013)

Risk faktörleri

- *C.parapsilosis*'te yabancı cisimler ve hiperalimentasyon, total parenteral beslenme ve prematürite,
- *C.krusei* için lösemi, KİT alıcıları, azollerle profilaksi,
- *C.tropicalis*'te antineoplastik kemoterapi, nötropeni ve KİT, ketokonazol profilaksisi, yüksek APACHE II skorları,
- *C.glabrata*'da azol profilaksisi, solid tümörler, organ transplantasyonu, kardiyovasküler hastalıklar, yüksek APACHE II skorları, cerrahi girişimler, üriner ve vasküler kateterlerin kullanımı önemli risk faktörleridir.

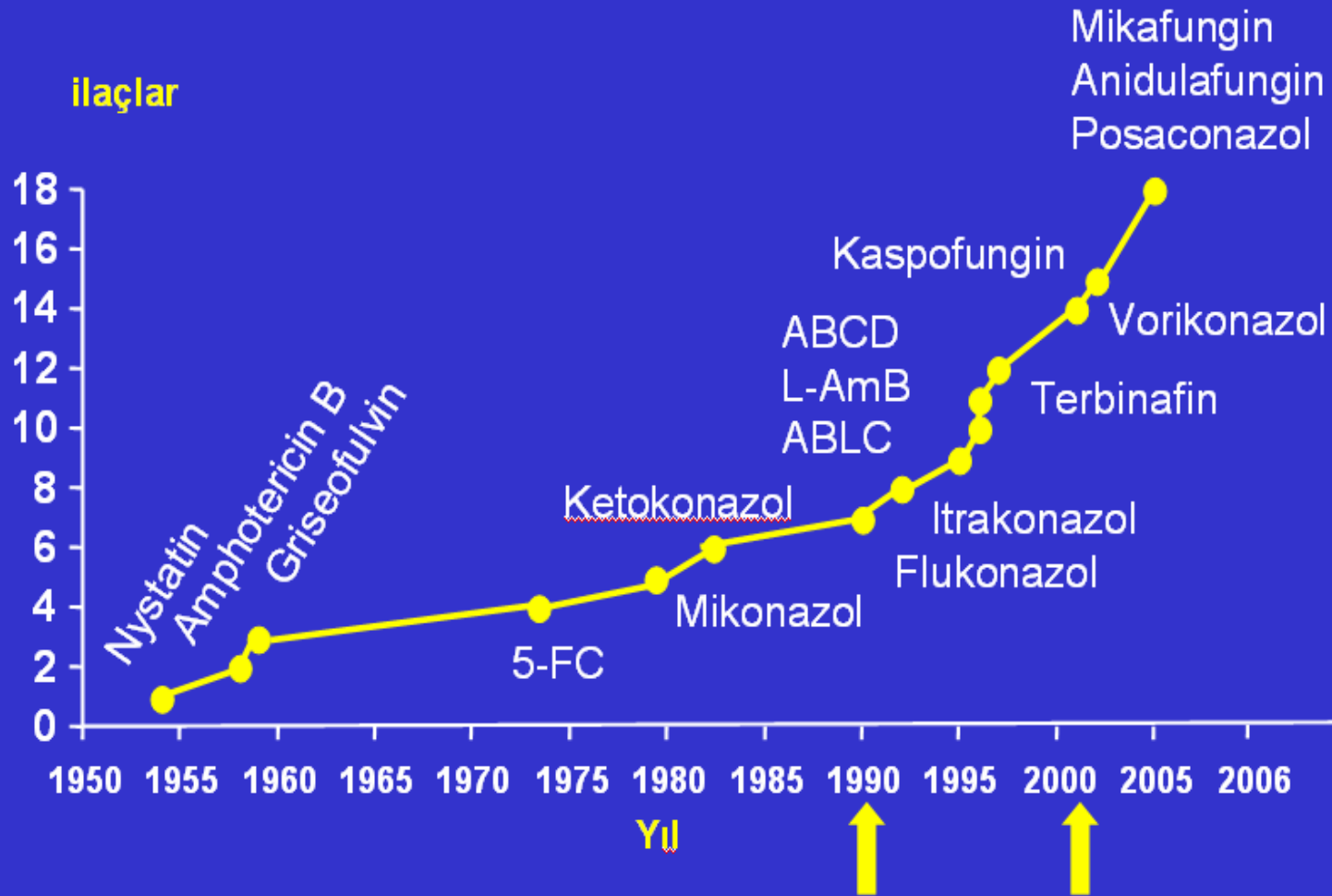
Antifungal İlaçlar: Etki Mekanizmaları



Antifungal İlaçlar

Sınıf	Etki mekanizması
Poliyenler (Nistatin, amfoterisin B)	Ergosterol
Azoller (Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, ravukonazol)	Lanosterol 14 α demetilaz inhibisyonu, **24 metilen dihidro lanosterol demetilaz inhibisyonu
Allilamin ve tiyokarbamatlar (naltifin, terbinafin, tolnaftat)	Oksidoskualen siklaz inhibisyonu
Morfolin, amorolfın	Sterol 14 redüktaz ve 7- 8 izomeraz inhibisyonu
Pirimidin (Flusitozin)	5 florourasile dönüşerek RNA, timine dönüşerek DNA yapısını bozar.
Ekinokandinler (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin)	1- 3 β - D-glukan sentetaz inhibitörü

Antifungal Tedavi: 50 yıl



Non-nötropenik hastalarda kandidemi rehberi- IDSA-2009

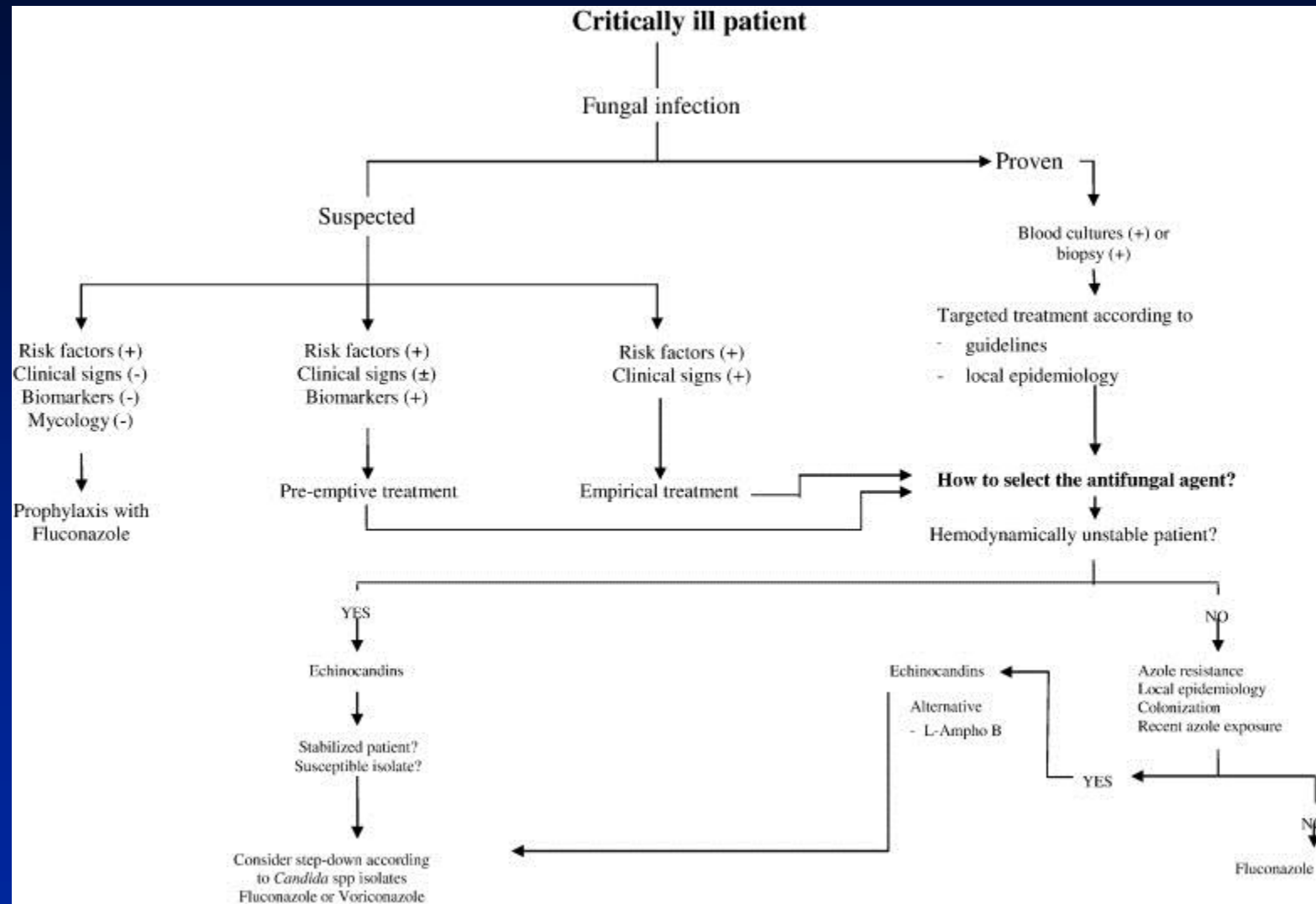
Durum	Antifungal Kanıt düzeyi
Başlangıç tedavisi	Flukonazol, Ekinokandin A I
Orta düzeyde ciddi infeksiyon	Ekinokandin A III
Önceden azol kullanımı	Ekinokandin A III
Hafif infeksiyon	Flukonazol A III
C.glabrata, C.krusei	Ekinokandin B III
C.parapsilosis	Flukonazol B III
Step-down tedavi	Ekinokandin→Flukonazol A II
Tedavi süresi	İlk negatif kültürden 2 hafta daha tedavi A III

Pappas PG, et al. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35
Cornely OA, et al. *Clin Microbiol Infect* 2012;18: 19-37

İnvaziv kandidiyasis ve kandidemi rehberi- ESCMID-EFISG 2012

Antifungal	Kanıt düzeyi
Anidulafungin	A I
Kaspofungin	A I
Mikafungin	A I
L-AMB	B I
Vorikonazol	B I
Flukonazol	C I
AMB-lipid kompleks	C II
AMB-deoksikolat	D I

Antifungal



Antifungal yönetimi (1)

- Kandidemi için optimal antifungal tedavisi hangisidir?
- Ciddi hastalarda fazla ya da eksik antifungal kullanımı nasıl dengelenebilir?
- Kateter-ilşkili kandidemilerde nasıl davranılmalıdır?
- Non-albicans Candida infeksiyonlarında başlangıç antifungal tedavinin önemi nedir?
- Azol direnci yüksek olasılıklı olgularda yaklaşım nasıl olmalıdır?

Antifungal yönetimi (2)

- Kültür dışı testlerin yeri nedir?
- Farklı hasta gruplarında (örn.granulositopenik hastalar) tedavi de farklı mı olmalıdır?
- İnvaziv kandida infeksiyonu ve organ yetmezlikli olgular , septik ve septik şoklu olgularda yaklaşım nasıl olmalıdır?
- Step-down tedaviye ne zaman başlanmalıdır?
- Pk/Pd parametreleri ne zaman ve nasıl uygulanmalıdır?
- Hangi antifungal en çok maliyet-etkindir?