

Fungal İnfeksiyonlarda Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Dr. Özlem Doğan
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi



Sunum Planı

- Yoğun bakımda sık görülen invazif fungal infeksiyon etkenleri
- İnvazif kandidiyaz risk faktörleri
- İnvazif kandidiyazda değişen epidemiyoloji
- İnvazif aspergilloz
- *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi

Yoğun bakımda sık görülen invazif fungal infeksiyon etkenleri

- *Candida* türleri (%70-90)
- *Aspergillus* türleri (%5-10)
- *Pneumocystis*
- *Cryptococcus*
- *Mucorales*
- *Scedosporium*
- *Fusarium*



İnvazif Kandidiyazis

- *Candida* türlerinin idrar dışındaki steril vücut sıvılarından izolasyonu
- İnvazif kandida enfeksiyonları iki grupta incelenir
 - Kandidemi
 - Sistemik (dissemine) kandidiyaz

İnvazif *Candida* Enfeksiyonları

- Kateter ilişkili enfeksiyonlar
- Endokardit
- Endoftalmit
- Artrit
- Osteomyelit
- Spondilodiskit
- Menenjit
- Piyelonefrit
- İntra-abdominal kandidiyazis
- Hepatosplenik kandidiyazis
- Tromboflebit

İnvazif Kandidiyazis

Epidemiyoloji

- Tüm dünyada insidans: 2-14/100.000
- Kan dolaşımı enfeksiyonlarında 4. en sık görülen etken
- EPIC II- European Study on the Prevalence of Nosocomial Infections in Critically ill Patients
- Tek gün nokta prevalans çalışması 17 ülkeden 1417 yoğun bakım ünitesi *Candida* türleri 3. en sık enfeksiyon etkeni (%17)
- *Candida* enfeksiyonları yoğun bakımda diğer yataklı servislerle karşılaştırıldığında 5-10 kat daha sık görülmekte (2-7/1000 yatış)

Vincent JL,, et al. EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. JAMA. 2009;302:2323-9.

Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20:133-63.

İnvazif Kandidiyazis

Epidemiyoloji

Pathogen	BSIs per 10,000 admissions	Percentage of BSIs (rank)			Crude mortality, %		
		Total (n = 20,978)	ICU (n = 10,515)	Non-ICU ward (n = 10,442)	Total	ICU	Non-ICU ward
CoNS	15.8	31.3 (1)	35.9 (1) ^a	26.6 (1)	20.7	25.7	13.8
<i>Staphylococcus aureus</i> ^b	10.3	20.2 (2)	16.8 (2) ^a	23.7 (2)	25.4	34.4	18.9
<i>Enterococcus species</i> ^c	4.8	9.4 (3)	9.8 (4)	9.0 (3)	33.9	43.0	24.0
<i>Candida species</i> ^c	4.6	9.0 (4)	10.1 (3)	7.9 (4)	39.2	47.1	29.0
<i>E scherichia coli</i>	2.8	5.6 (5)	3.7 (8) ^a	7.6 (5)	22.4	33.9	16.9
<i>Klebsiella species</i>	2.4	4.8 (6)	4.0 (7) ^a	5.5 (6)	27.6	37.4	20.3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2.1	4.3 (7)	4.7 (5)	3.8 (7)	38.7	47.9	27.6
<i>Enterobacter species</i>	1.9	3.9 (8)	4.7 (6) ^a	3.1 (8)	26.7	32.5	18.0

- Kan dolaşımı enfeksiyonlarında 4. en sık görülen etken, YB 3. en sık
- Kandidemilerde mortalite oldukça yüksek
- Kaba mortalite %40-60, YB daha ↑
- Atfedilen mortalite %15-35

Wisplinghoff H, et al. Clin Infect Dis 2004;39:309-17.

Gudlaugsson O, et al. Clin Infect Dis 2003; 37: 1172–1177.

RESEARCH ARTICLE

Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial Candidemia from a Brazilian National Surveillance Program

André Mario Doi¹, Antonio Carlos Campos Pignatari¹, Michael B. Edmond⁴, Alexandre Rodrigues Marra², Luis Fernando Aranha Camargo³, Ricardo Andreotti Siqueira¹, Vivian Pereira da Mota⁵, Arnaldo Lopes Colombo^{1*}

Table 2. Crude mortality of patients with candidemia stratified by venue.

	Total (137)	ICU *(64)	Non ICU (73)
Crude Mortality	72.2% (99)	85.0% (55)	53.0% (39)

*ICU vs. non-ICU—p-value <0.01 (OR = 5.3 95%CI 2.2–13.6).

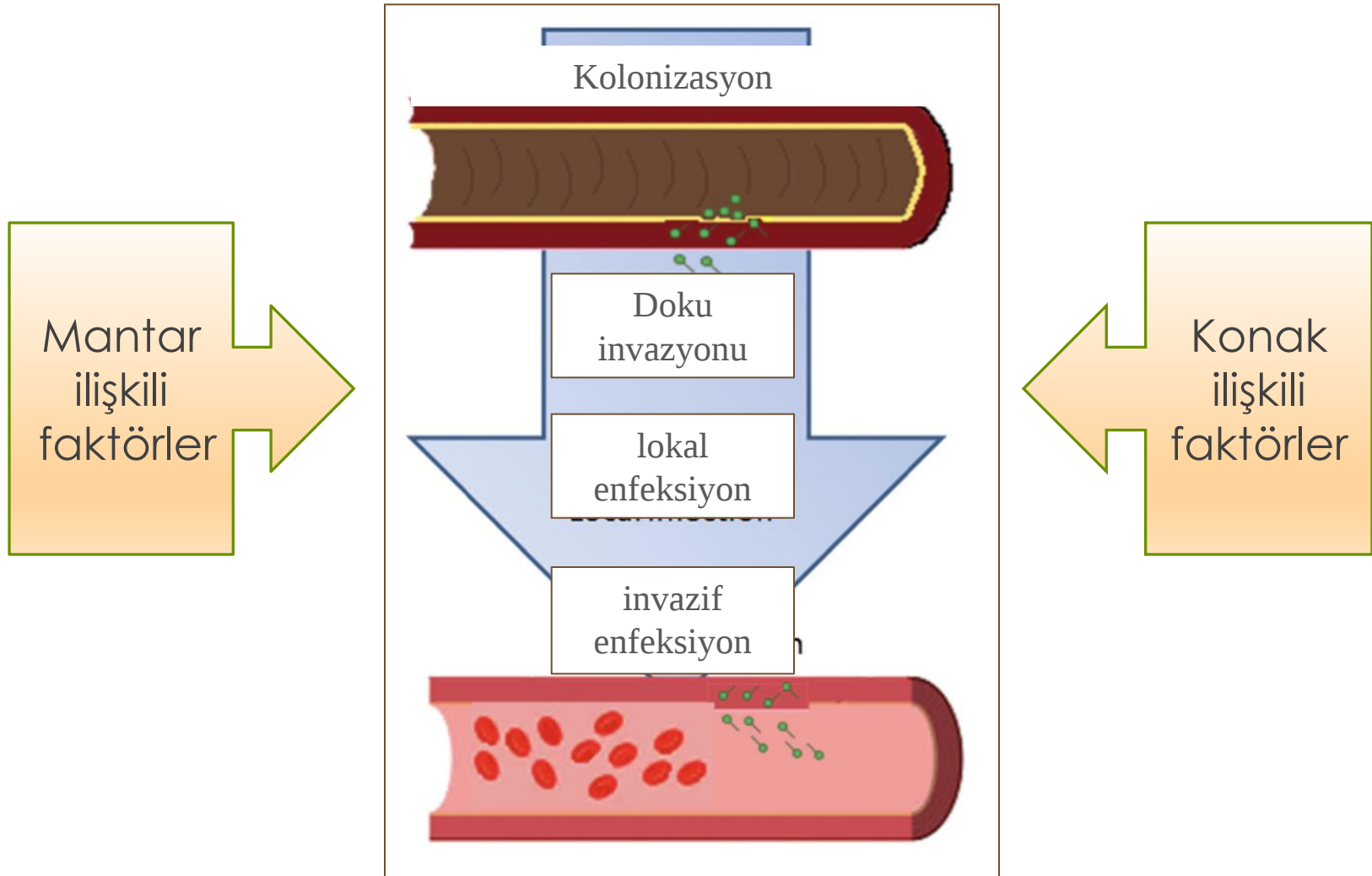
**Private hospital vs. non-private hospital—p-value = 0.42 (OR = 1.5 95%CI 0.5–4.3).

doi:10.1371/journal.pone.0146909.t002

İnvazif Kandidiyazis

- Yoğun bakıma yatış anında hastaların %5-15'inde kandida kolonizasyonu
- Yatış süresince bu oran %50-80'e yükselmekte,
- Bu hastaların %5-30'unda invazif kandidiyazis
- Bu hastalar çoğunlukla 7 gün ve üzerinde YB'da yatan hastalar
- Enfeksiyon kaynağı ekzojen (kateter) ya da endojen (abdominal cerrahi) olarak değişebilir

İnvazif Kandidiyazis



İnvazif Kandidiyazis

Risk Faktörleri

- Yoğun bakım ünitesinde yatış (> 7 gün)
- Abdominal cerrahi
- Akut nekrotizan pankreatit
- Hematolojik maligniteler
- Solid organ transplantasyonu
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Santral venöz kateter
- Hemodiyaliz
- Diyabet
- Glukokortikoid kullanımı
- Kemoterapi
- Kandida kolonizasyonu (multifokal)
- Mekanik ventilasyon

İnvazif Kandidiyazis

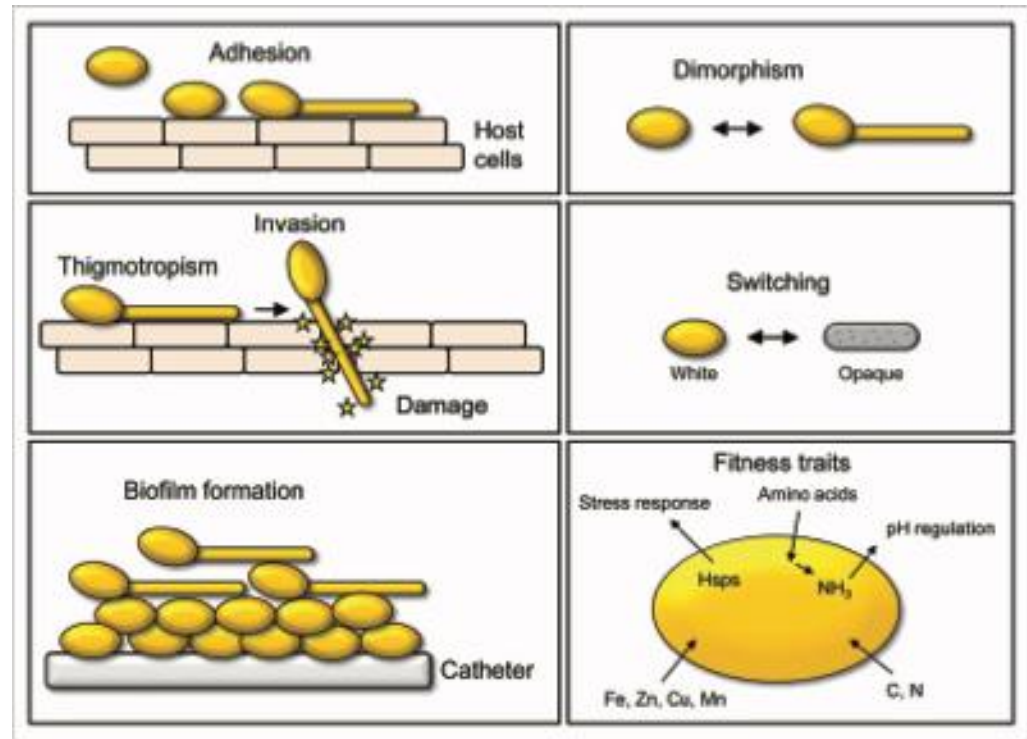
İmmunogenetik Risk Faktörleri

- Anti-inflamatuvar sitokin **IL-10** düzeyinde ↑
- **TLR-1** (toll-like reseptör) polimorfizmi, Candida enfeksiyonlarına 19 kat artmış duyarlılık
- **CARD 9** → Candida enfeksiyonlarına karşı oluşan bağışıklık yanıtında önemli olan Th17 düzeyinde ve nötrofillerin öldürme yetisinde

İnvazif Kandidiyazis

Fungal Risk Faktörleri

- Mantar türü
- Virulans faktörleri
 - Biyofilm oluşturma
 - Adezinler ve hidrolitik enzimler
 - Maya-hif dönüşümü (morfolojik değişim)
 - Fenotipik “switching”
- Antifungal direnç



İnvazif Kandidiyazis

Fungal Risk Faktörleri

- Doğru ve zamanında antifungal tedavinin başlanması ve tür düzeyinde doğru tanımlama mortaliteyi etkilemektedir
- Son yıllarda Kandidemi etkeni *Candida* türlerinin dağılımındaki değişim dikkat çekmektedir
- Antifungal duyarlılık testlerinin yorumlanması için etkenin tür düzeyinde tanımlanması gerekmez
- Etken *Candida* türlerinin dağılımı bölgesel olarak farklılık göstermekte...

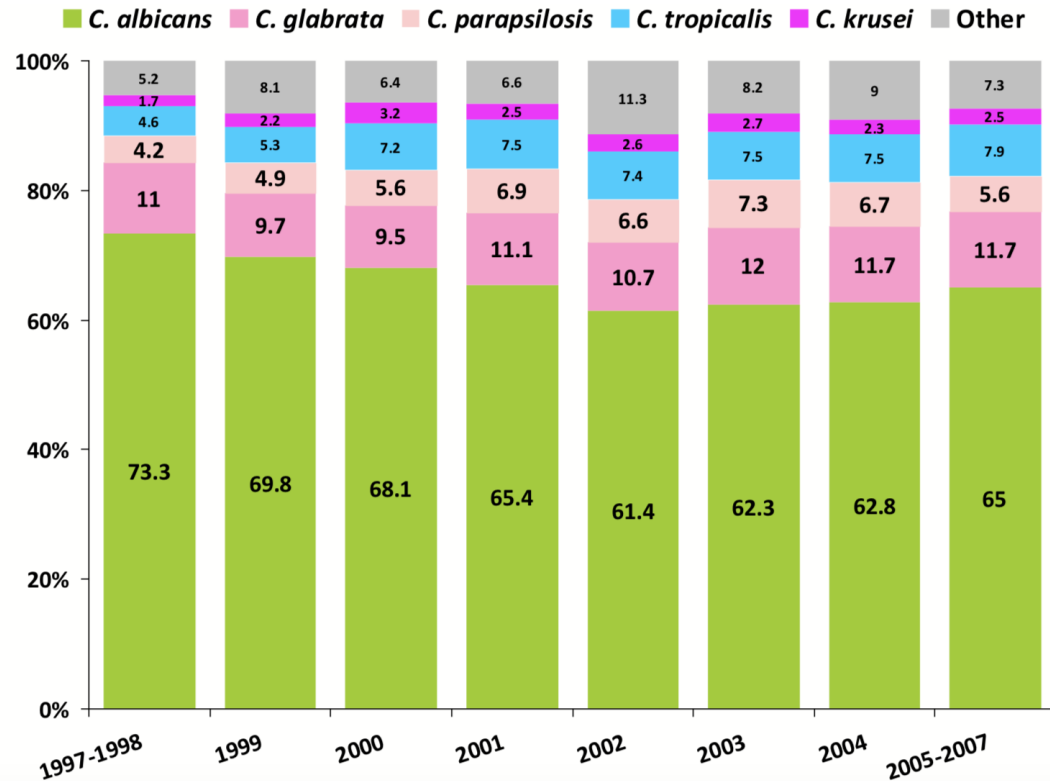
Non-albicans *Candida* türleri

Tür	Klinik Önem
<i>C. parapsilosis</i>	Nozokomiyal salgınlar Biyofilm SVK TPN Neonatal
<i>C. glabrata</i>	yaşlı hastalarda ↑ malignite piperasilin/tazobaktam ve vankomisin tedavisi Azol maruziyeti yüksek mortalite
<i>C. tropicalis</i>	Hematolojik malignite Nötropeni
<i>C. krusei</i>	piperasilin/tazobaktam ve vankomisin tedavisi Flukonazole doğal direnç Hematolojik malignite Azol maruziyeti Yüksek mortalite

Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion[▽]

M. A. Pfaller,^{1*} D. J. Diekema,^{1,2} D. L. Gibbs,³ V. A. Newell,³ D. Ellis,⁴ V. Tullio,⁵ A. Rodloff,⁶ W. Fu,⁷ T. A. Ling,⁸ and the Global Antifungal Surveillance Group

- Tüm dünyada 142 Merkez
- 256,882 izolat
- *C. albicans* en sık izole edilen tür
- Bu türler tüm kandidemilerin %92'sinden sorumlu



Epidemiology and Outcomes of Invasive Candidiasis Due to Non-*albicans* Species of *Candida* in 2,496 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) Registry 2004–2008

Michael A. Pfaller^{1,2*}, David R. Andes³, Daniel J. Diekema², David L. Horn⁴, Annette C. Reboli⁵, Coleman Rotstein⁶, Billy Franks⁷, Nkechi E. Azie⁷

Table 1. Variation in frequency of non-*albicans* species of *Candida* by geographic region.

Region/ hospital*	Total no. (%) of patients with N-CA species											
	All patients n = 5036 (100%)	All N-CA n = 2496 (49.6%)	<i>C. glabrata</i> n = 1159 (23.0%)	<i>C. parapsilosis</i> n = 616 (12.2%)	<i>C. tropicalis</i> n = 347 (6.9%)	<i>C. krusei</i> n = 138 (2.7%)	<i>C. lusitanae</i> n = 41 (0.8%)	<i>C. dubliniensis</i> n = 38 (0.8%)	<i>C. guilliermondii</i> n = 9 (0.2%)	Other† n = 22 (0.4%)	Unknown n = 15 (0.3%)	Multiple species‡ n = 111 (2.2%)
Canada	275	132 (48.0)	53 (19.3)	34 (12.4)	24 (8.7)	12 (4.4)	1 (0.4)	1 (0.4)				7 (2.5)
Northeast	1985	923 (46.5)	427 (21.5)	259 (13.0)	129 (6.5)	31 (1.6)	11 (0.6)	15 (0.8)	4 (0.2)	7 (0.4)		37 (1.9)
South	1483	845 (57.0)	365 (24.6)	203 (13.7)	144 (9.7)	59 (4.0)	1.5 (1.0)	4 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.3)		44 (3.0)
Midwest	906	441 (48.7)	244 (26.9)	90 (9.9)	37 (4.1)	25 (2.8)	8 (0.9)	6 (0.7)	1 (0.1)	9 (1.0)	4 (0.4)	17 (1.9)
West	387	155 (40.1)	70 (18.1)	30 (7.8)	13 (3.4)	11 (2.8)	6 (1.6)	12 (3.1)	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	6 (1.6)

- İnvazif enfeksiyonlarda non-*albicans* *Candida* türleri ↑
- ABD ve Kuzey Amerika'da *C. glabrata* 2. en sık tür

Original Article

Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region

Table 1. Distribution of *Candida* species from participating countries.

Organism	All		Brunei		Korea		Philippines		Singapore		Taiwan		Thailand		Vietnam	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Candida albicans</i>	309	35.9	13	26.0	39	39.0	17	22.1	62	34.3	51	51.0	66	33.0	61	39.9
<i>Candida tropicalis</i>	264	30.7	14	28.0	17	17.0	26	33.8	44	24.3	29	29.0	74	37.0	60	39.2
<i>Candida parapsilosis</i>	135	15.7	18	36.0	26	26.0	24	31.2	20	11.0	11	11.0	24	12.0	12	7.8
<i>Candida glabrata</i>	116	13.6	5	10.0	9	9.0	5	6.5	48	26.5	6	6.0	31	15.5	12	7.8
<i>Candida guilliermondii</i>	7	0.8			3	3.0	1	1.3			2	2.0			1	0.7
<i>Candida pelliculosa</i>	6	0.7			3	3.0	3	3.9								
<i>Candida rugosa</i>	6	0.7													6	3.9
<i>Candida krusei</i>	6	0.7							3	1.7	1	1.0	2	1.0		
<i>Candida dubliniensis</i>	3	0.3							3	1.7						
<i>Candida</i> spp.¶	9	1.0			3	3	1	1.3	1	0.6			3	1.5	1	0.7
Total	861		50		100		77		181		100		200		153	

Ülkemizde Yapılan Tek Merkezli Çalışmalarda Kandidemi Etkeni *Candida* Türlerinin Dağılımı

Çalışma	Yer	Yıl	Suş sayısı	C.albicans %	C.pps %	c.tropicalis %	c.glabrata %	c.krusei %
Arslan U.	Konya	2006	136	51,5	5,1	6,6	2,2	1,5
Celebi S.	Bursa	2008	102	39,2	21,6	15,7	6,9	4,9
Dağlar D	Antalya	2007	118	41,5	25,5	11,9	1,7	0,8
Akyüz Z.	Trabzon	2008	170	37,1	28,2	8,3	3,6	0,0
Gültekin B.	Aydın	2010	74	49,0	23,0	14,0	12,0	1,0
Gurcuoğlu E.	izmir	2010	760	45,0	26,0	7,0	3,5	7,0
Yapar N.	izmir	2014	66	53,1	21,1	7,6	6,1	12
Alışkan EH	Ankara	2015	163	48,5	32,9	6,1	3	1,2

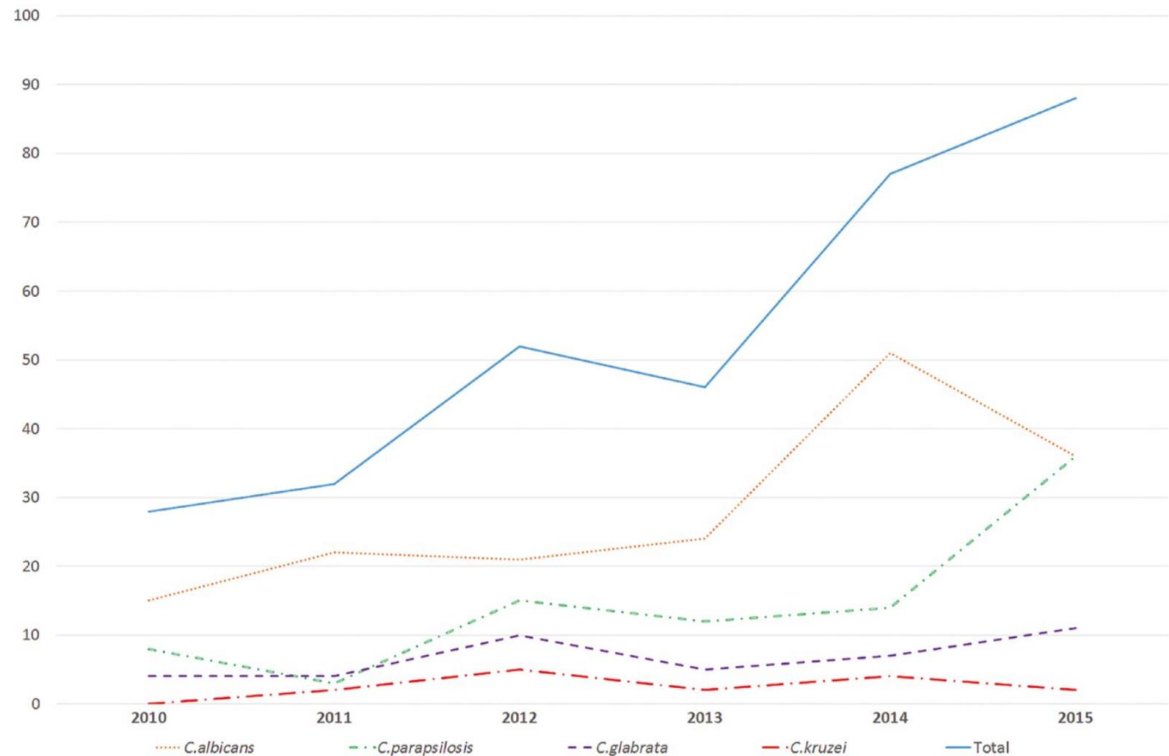
C. albicans en sık izole edilen tür ($\cong$ %50)
C. parapsilosis en sık izole edilen 2. tür, yıllar içinde sıklığı artmakta

ORIGINAL ARTICLE

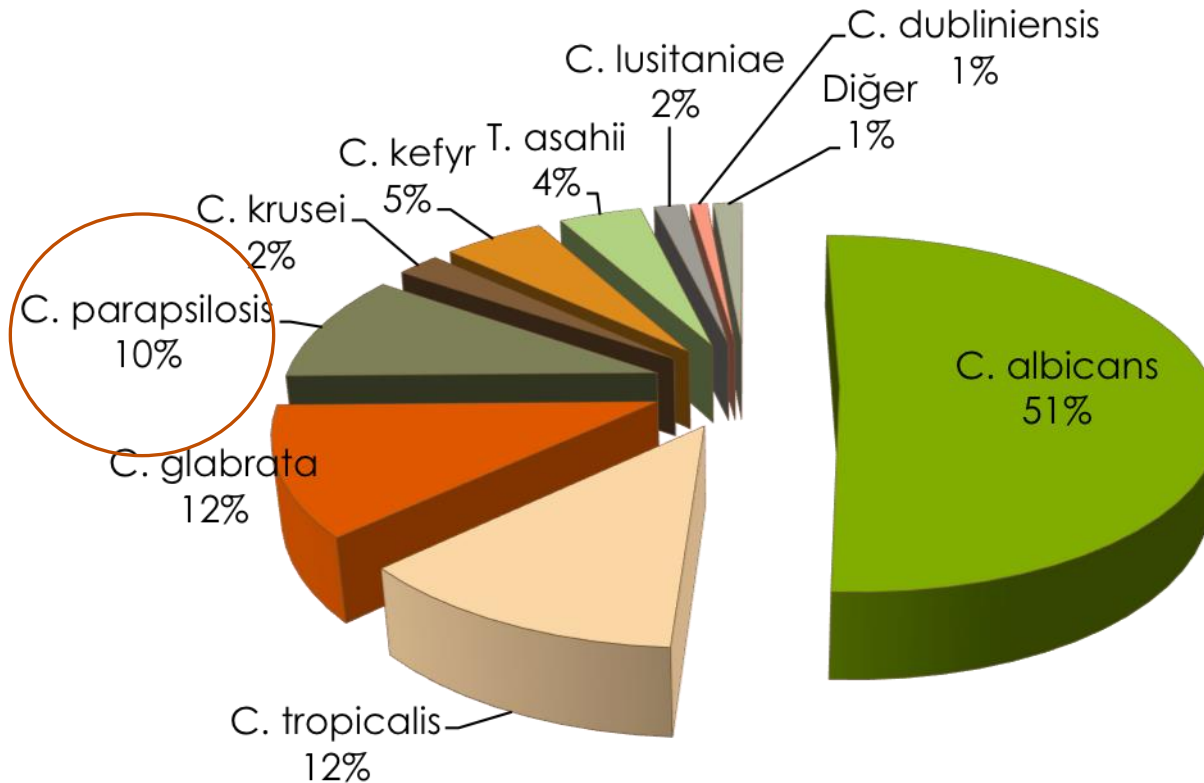
Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country

Aysegul Ulu Kilic¹ | Emine Alp¹ | Fatma Cevahir² | Zeynep Ture³ | Nuran Yozgat⁴

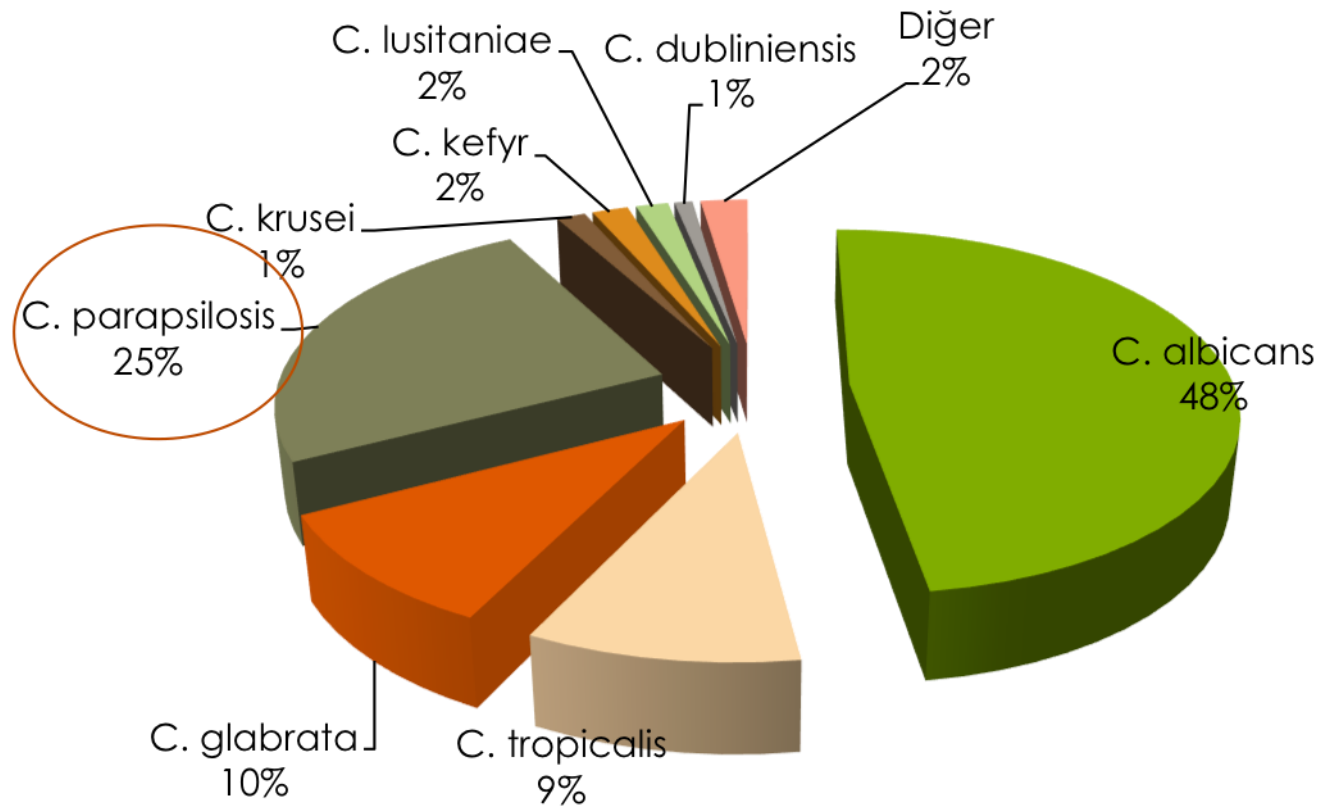
- 351 epizot
- C.albicans* %48,1
- C.pps* %25,1
- C.gabrata* %11,7
- C.krusei* %4,3
- C.tropicalis* %0,9



Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliđi, Merkez Mikoloji
Laboratuvarı, 2014-2016 Yılları Arasında İzole Edilen Maya
Türlerinin Dağılımı- 2654 izolat (tüm örnekler)



Anadolu Kuzey Kamu Hastaneleri Birliđi, Merkez Mikoloji
Laboratuvarı, 2014-2016 Yılları Arasında İzole Edilen Maya
Türlerinin Dağılımı- 559 izolat (steril örnekler)



Kandidemilerde, Candida Türlerinin Prevelansının ve Antifungal Direncin Mortalite ve Klinik Seyire Etkisinin Gösterilmesi

KLİMİK, Mantar Enfeksiyonları Çalışma Grubu

- Kasım 2015- Ekim 2018
- Çok merkezli (>6 merkez)
- Tür düzeyinde tanımlama MALDI-TOF MS
- Antifungal duyarlılık testleri
- Referans sıvı mikrodilüsyon yöntemi (CLSI)
- Hasta bilgileri
- Demografik bilgiler, risk faktörleri, komorbiditeler, bulgular(CRP,ateş,PCT) tedavi (antibiyotik, antifungal)

Candida türlerinin mortalite oranları

Tür	Hasta n	Ex (+) n (%)	Ex (-) n (%)	p
<i>C.albicans</i>	108	56 (51,8)	52 (48,2)	0.683
<i>C.parapsilosis</i>	49	21 (42,9)	28 (57,1)	0.225
<i>C.tropicalis</i>	21	9 (42,9)	12 (57,1)	0.246
<i>C.glabrata</i>	19	12 (63,2)	7 (36,8)	0.463
<i>C.krusei</i>	5	3	2	
<i>C.kefyr</i>	4	2	2	
Diğer	8	5	3	
TOPLAM	214	106 (49,5)	108 (50,5)	

Candida albicans/ non-albicans türlerin mortalite ve klinik seyire etkisi

	C.albicans N=111 (%)	Non-albicans N=106 (%)	p
Mortalite	56 (52)	52 (49)	0.683
Geçirilmiş operasyon (son 1 ay)	64 (58)	53 (50)	0.257
Yaş	51 (sd 25)	49 (sd 25)	0.479
Nötropeni	4 (4)	6 (6)	0.479
SVK	98 (89)	89 (84)	0.269
Steroid kullanımı	23 (21)	25 (24)	0.611

Klinik bulguların mortalite üzerine etkisi

	OR	Güven aralığı	p
SVK	2.8	1.06-7.73	0.036
TPN	2	1.01-4.15	0.046
<i>C.glabrata</i>	1.2	0.39-3.55	0.755
Yaş	1	0.98-1.03	0.414
VIP	3.4	0.68-16.9	0.135
Steroid kullanımı	1.4	0.61-3.39	0.393
Böbrek yetmezliği	1.3	0.68-2.59	0.402
Son 1 ay antibiyotik	0.9	0.28-2.85	0.061

Non-albicans *Candida* türleri

- *C. parapsilosis*
- Diğer *Candida* türleri ile karşılaştırıldığında düşük mortalite
- 307 hasta; % 9,8 Chiotos K. JAC 2016
- 70 hasta; %14,3 Kontoyiannis D. Mycoses 2017
- 191 epizot; %16 Tadec L. Mycoses 2016
- 323 hasta; %25 Chen CY. JAC 2015
- Bu çalışmada 214 hasta; %42,9



İnvazif Aspergilloz



- İnsidans; % 0.33-6.9
- Mortalite; % 59-95
- Risk faktörleri
 - Nötropeni
 - Hematolojik maligniteler
 - Kök hücre nakli
 - Steroid kullanımı
 - Hastanede konstrüksiyon çalışması
 - Solunum yolu virusları ile enfeksiyon
 - Yanık
 - Solid organ maligniteleri
 - Uzamış YB yatış (> 21 gün)

Lancet Respir Med 2018

Invasive aspergillosis in patients admitted to the intensive care unit with severe influenza: a retrospective cohort study



Alexander F A D Schauwvlieghe*, Bart J A Rijnders*, Nele Philips, Rosanne Verwijs, Lore Vanderbeke, Carla Van Tienen, Katrien Lagrou, Paul E Verweij, Frank L Van de Veerdonk, Diederik Gommers, Peter Spronk, Dennis C J J Bergmans, Astrid Hoedemaekers, Eleni-Rosalina Andrinopoulou, Charlotte H S B van den Berg, Nicole P Juffermans, Casper J Hodiamont, Alieke G Vonk, Pieter Depuydt, Jerina Boelens, Joost Wauters, on behalf of the Dutch-Belgian Mycosis study group

- YB yatan hastalarda 2009-2016
- 432 influenza vakası / 83 İnvazif Pulmoner Aspergilloz (%19)
- 315 non-Influenza kontrol grup/ 16 İnvazif Pulmoner Aspergilloz (%5)
- OR: 5·19; 95% CI 2·63–10·26; $p < 0·0001$
- 90 gün mortalite: Influenza(+), IPA (+)=%51
Influenza(+), IPA (-)= %28
- $p = 0·0001$

Pneumocystis jirovecii

- HIV (+) hastalarda *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP) etkeni
- HAART ve profilaksi ile HIV (+) hasta grubunda insidansı azalıyor
- HIV (-) hastalarda insidans yükseliyor, mortalite daha ↑
- Risk grubu
- Hematolojik malignite
- Solid organ tümörleri
- Kök hücre ve solid organ nakli
- Otoimmün hastalar (immunosupresif tedavi)

Pneumocystis pneumonia suspected cases in 604 non-HIV and HIV patients

Anne-Lise Bienvenu^{a,b,1}, Karim Traore^{b,1}, Irina Plekhanova^b, Mourad Bouchrik^b,
Cécile Bossard^a, Stéphane Picot^{a,b,*}

2005-2013

21,274 BAL örnek

604 PCP (+)

HIV (+) %23,7

HIV (-) %76.3

Mortalite (14 gün)

HIV (+) %1.4

HIV (-) %25,9

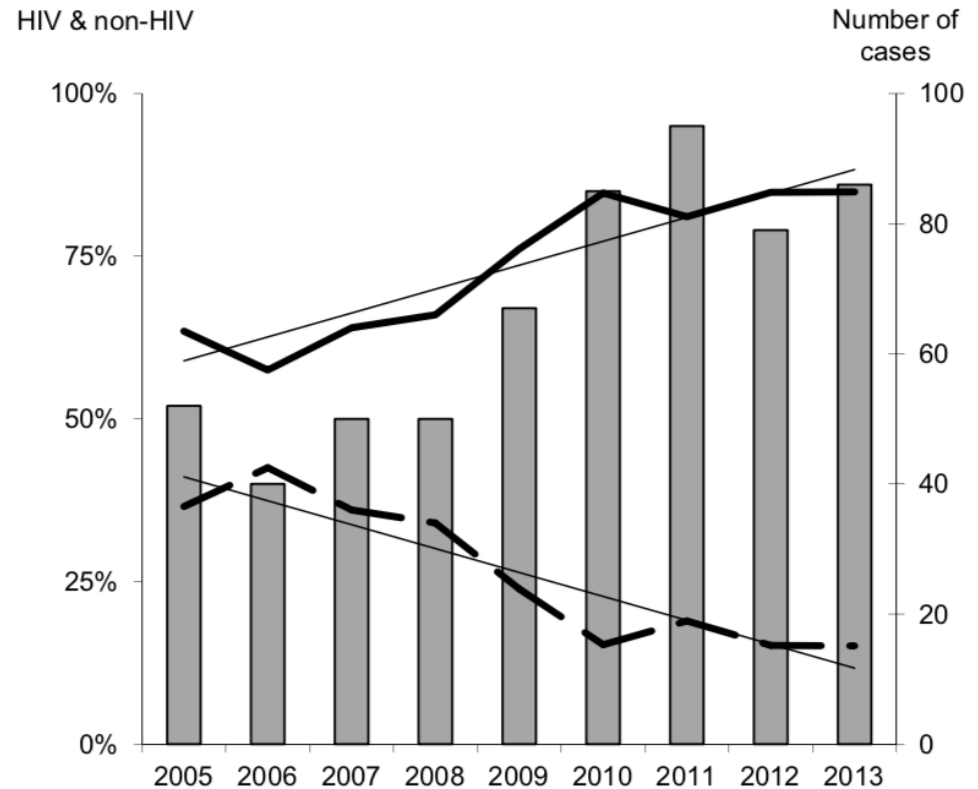


Figure 3. Annual number of *Pneumocystis pneumonia* (bars). Percentage of HIV-positive (dashed line) and non-HIV patients (black line) per year.

Pneumocystis jirovecii

- Tanı;
- Mantarın direk bakı ile solunum yolu örneklerinde gösterilmesi
- DFA duyarlılığı, giemsa ve GMG ile karşılaştırıldığında daha yüksek
- Moleküler yöntemler (gerçek zamanlı PCR) ve biyo-belirteçlerin kullanımı (1,3 β glukan)
- Kolonizasyon-enfeksiyon ayırımı problemli!!!

Pneumocystis jirovecii

- Tanı
- ECIL (2016)-Hematoloji hastaları- PCP tedavi kılavuzu
- Klinik ve radyolojik bulgulara dayalı tanı

Riskli hasta

Klinik bulgular ile birlikte

- Dispne ve/veya öksürük
- Ateş
- Hipoksi
- Göğüs ağrısı

PCP ye özgü radyolojik bulgular ya da

Serum LDH yüksekliği



Teşekkür ederim...