

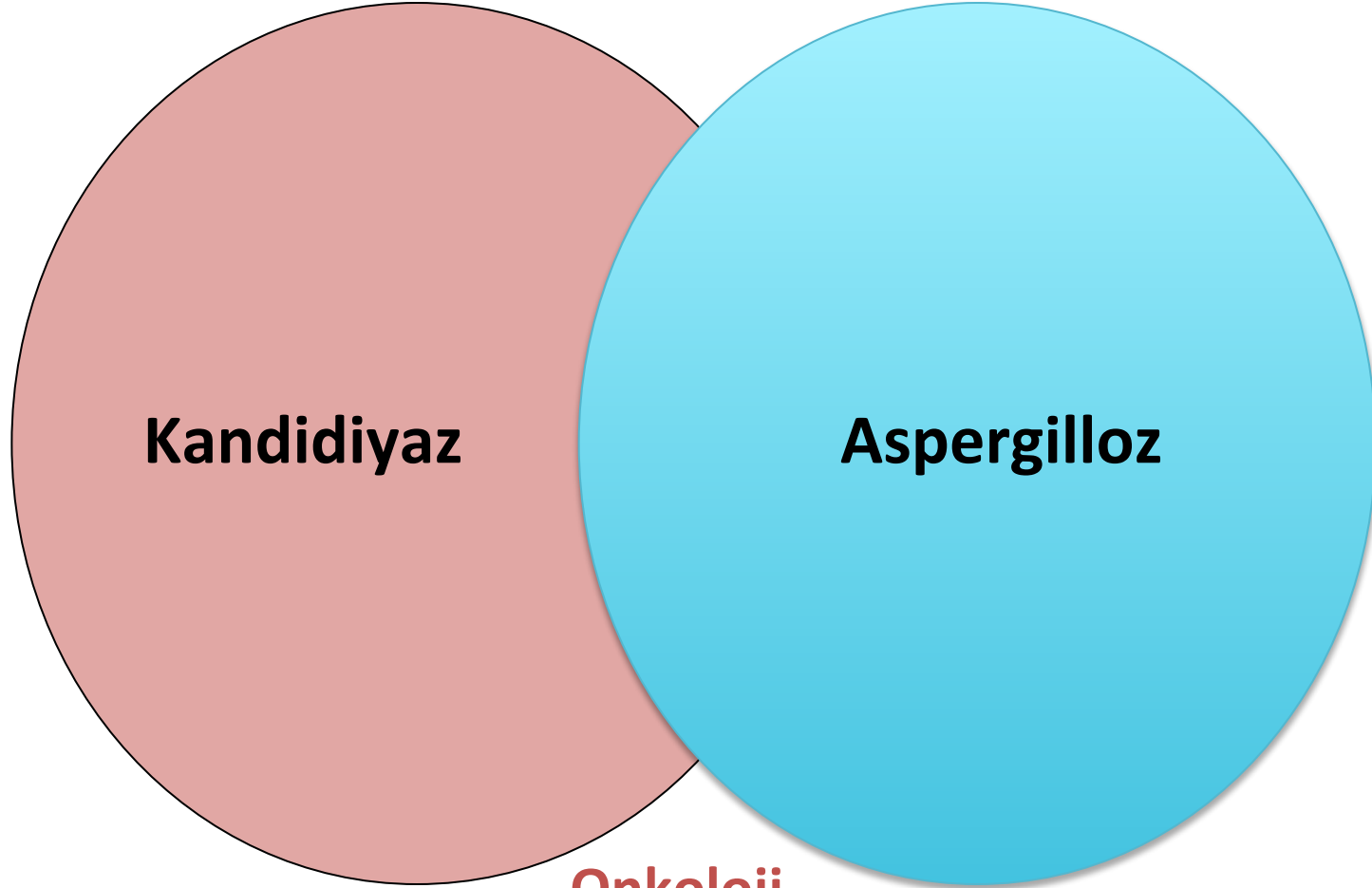
# İnvazif Fungal Enfeksiyonlar Epidemiyolojide neler deđiřti?

Doç. Dr. Aslıhan Candevir Ulu

ÇÜTF Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji AD, EKMUD, 2018

# İnvazif Fungal Enfeksiyonlar



DYB  
CYB

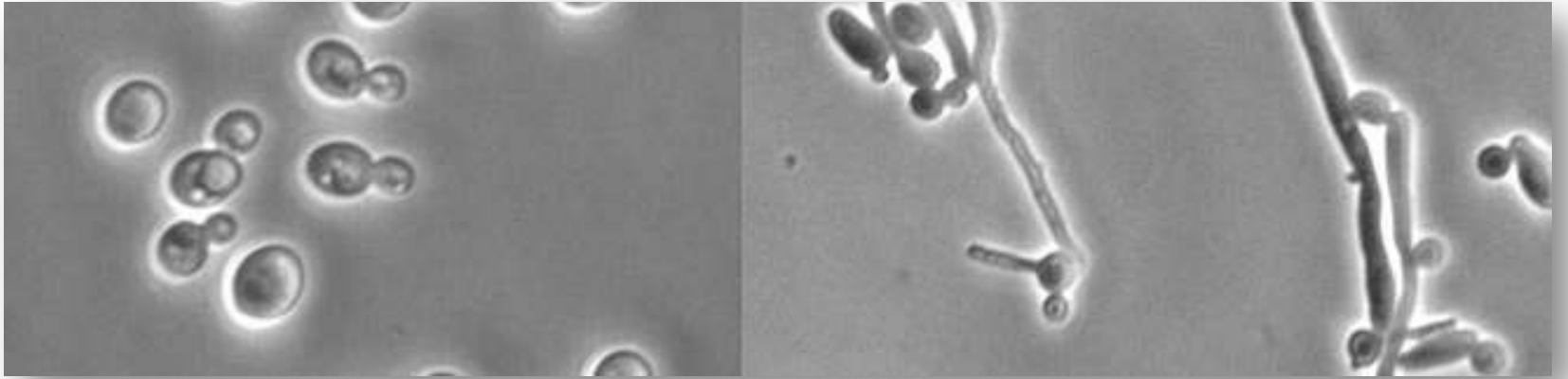
SOTX  
Kİ TX

Onkoloji

*Bariyer  
bağışıklığı*

İmmünitenin azalması

*Bariyer + sellüler  
bağışıklık*



# **İNVAZİF KANDİDİYAZ**

# Kandidemi

- *Candida* türlerinin kanda bulunması
- Asla kontaminasyon olarak değerlendirilmemeli
- Kaynak araştırılmalı

Kandidemi

```
graph TD; A[Kandidemi] --> B[Dissemine kandidiyaz]; A --> C[Kateter kolonizasyonu];
```

Dissemine  
kandidiyaz

Kateter  
kolonizasyonu

# Kandidiyaz

- Hem erişkinlerde hem de çocuklarda önemi artan nozokomiyal etken
  - Özellikle yoğun bakımlarda
- Enfeksiyona neden olan suş
  - Endojen flora etkeni
  - Nozokomiyal bulaş

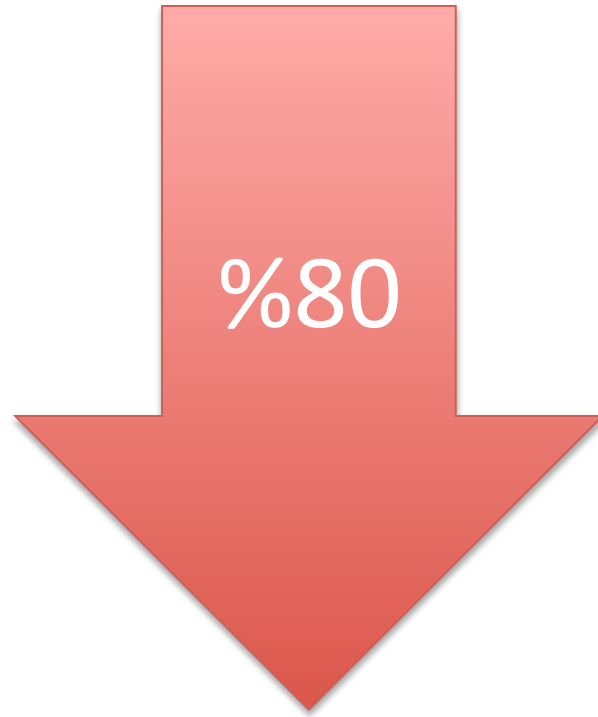
# İnvazif *Candida* enfeksiyonları

Derin yerleşimli / organ tutulumu olmayan kandidemi

Derin yerleşimli / organ tutulumu olan kandidemi

Kandidemisiz derin yerleşim / organ tutulumu

Kandidemi olmadan invazif kandidiyaz



İntraabdominal kandidiyaz



# Kandidüri ?

- YBÜ hastalarının %20'sinde var
- Ancak ilişkili derin doku enfeksiyonu ve sekonder kandidemi <%5

# İnsidans

- YBÜ kökenli kandidemi ülke ve hastaneye göre farklılık gösterir:
  - Avustralya; 2,1 / 1000 yatış günü
  - Fransa; 6,7 / 1000 yatış günü
  - Hindistan; 6,1 / 1000 yatış günü
- Artış eğiliminde ( Son 10 yılda 5 kat)
- Gelişmekte olan ülkelerde 4-15 kat daha fazla

# Gelişmiş ülkelerde insidans

Dünya genelinde 2-14/ 100.000 kişi

Population based (n/100,000 population) (Developed countries)					
Country	Incidence	Reference	Country	Incidence	Reference
North America	13.3 to 26.2 (9.4-75 neonates; 5.2-26 elderly)	[9]	Norway	24	[9]
USA	3.65-26.2	[9,11,12]	Sweden	4.2	[9]
Australia	1.81-2.41	[9,13]	Spain	4.3-8.1	[9]
Europe	9.4	[9,14]	Iceland	5.7	[15]
Denmark	8.6-9.4	[9]	Canada	2.8	[9]
Finland	1.9-2.86	[9]	England and Wales	1.52 (infants 11)	[9]

Hospital based data (<sup>a</sup>, per 1000 admissions; <sup>d</sup>, per 1000 discharges; <sup>Pd</sup>, per 1000 patient days; <sup>PY</sup>, per 1000 patient years)

# Gelişmekte olan ülkelerde insidans

Hospital based data (<sup>a</sup>, per 1000 admissions; <sup>d</sup>, per 1000 discharges; <sup>Pd</sup>, per 1000 patient days; <sup>PY</sup>, per 1000 patient years)

Developing Country	Incidence	Reference	Developed Country	Incidence	Reference
Overall Asia	<sup>a</sup> 0.39–14.2 <sup>Pd</sup> 0.026–4.2	[16,17]	USA	<sup>d</sup> 1.9–2.4 <sup>a</sup> 0.30 <sup>Pd</sup> 0.46	[11,12]
Korea	<sup>PY</sup> 29	[16]	Canada	<sup>a</sup> 0.45	[9]
China	<sup>Pd</sup> 0.026–0.05 <sup>a</sup> 0.32–0.55	[16–19]	UK	<sup>bd</sup> 0.109 <sup>Pd</sup> 0.03 <sup>a</sup> 1.87	[9]
Hong Kong	<sup>Pd</sup> 0.07 <sup>d</sup> 0.25	[16,17]	Australia	<sup>a</sup> 0.21	[13]
Taiwan	<sup>d</sup> 1.2–2.93 <sup>Pd</sup> 0.14–2.8	[16,17]	Switzerland	0.049	[9]
India	<sup>a</sup> 1–12 <sup>d</sup> 1.94 <sup>Pd</sup> 1.24	[8,16,17]	Sweden	<sup>a</sup> 0.32 <sup>Pd</sup> 0.44	[9]
Thailand	<sup>a</sup> 1.32 <sup>d</sup> 1.31 <sup>Pd</sup> 0.12–0.15	[16,17]	Belgium	<sup>a</sup> 0.44 <sup>Pd</sup> 0.065	[20]
Turkey	<sup>a</sup> 0.56–5.1 <sup>Pd</sup> 0.058–0.30 <sup>d</sup> 0.42	[9,16,21]	France	<sup>a</sup> 0.2–3.8	[22]
Singapore	<sup>Pd</sup> 0.12–0.33	[16,17]	Spain	<sup>Pd</sup> 0.073–0.136	[9]

# Mortalite

- Kaba mortalite %17-85
- Atfedilen mortalite %0-49
- İntraabdominal kandidiyazda atfedilen mortalite %26-60
  - Sekonder ve tersiyer peritonitte en yüksek
- Gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek

# Epidemiyoloji

- Tüm kandidemilerin %92'isinde etken 5 tür
  - *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, ve *C. krusei*
- *Candida albicans* en sık
- Merkezlere göre değişebiliyor
  - Özellikler *C. glabrata* ve *C. parapsilosis*

# Epidemiyoloji

- *C tropicalis*, Hindistan Singapur ve Tayland'da en sık görülen tür (kandidemilerin %46'sı)
- *C glabrata*, ABD, BK, kuzey Avrupa'da ikinci
- *C parapsilosis*, güney Avrupa'da ikinci
- *C parapsilosis* ve *C tropicalis*, Brezilya'da eşit sırada ikinci
- Tüm dünyada
  - *C. albicans* prevalansı düşüyor
  - *C. glabrata* ve *C. krusei* stabil
  - *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* artıyor

# Epidemiyoloji

- Çocuklarda ve gençlerde *C albicans* fazla iken, yaşla beraber *C glabrata* artıyor
- Neoplastik hastalarda da *C glabrata* daha çok
- Gelişmekte olan ülkelerde *C glabrata* daha çok
- Yeni doğanlarda *C parapsilosis* erişkinlere göre daha fazla
- *C parapsilosis* cilte kolonize kateter enfeksiyonlarında
- *C krusei* KİT hastalarında salgınlar



# *C. auris*

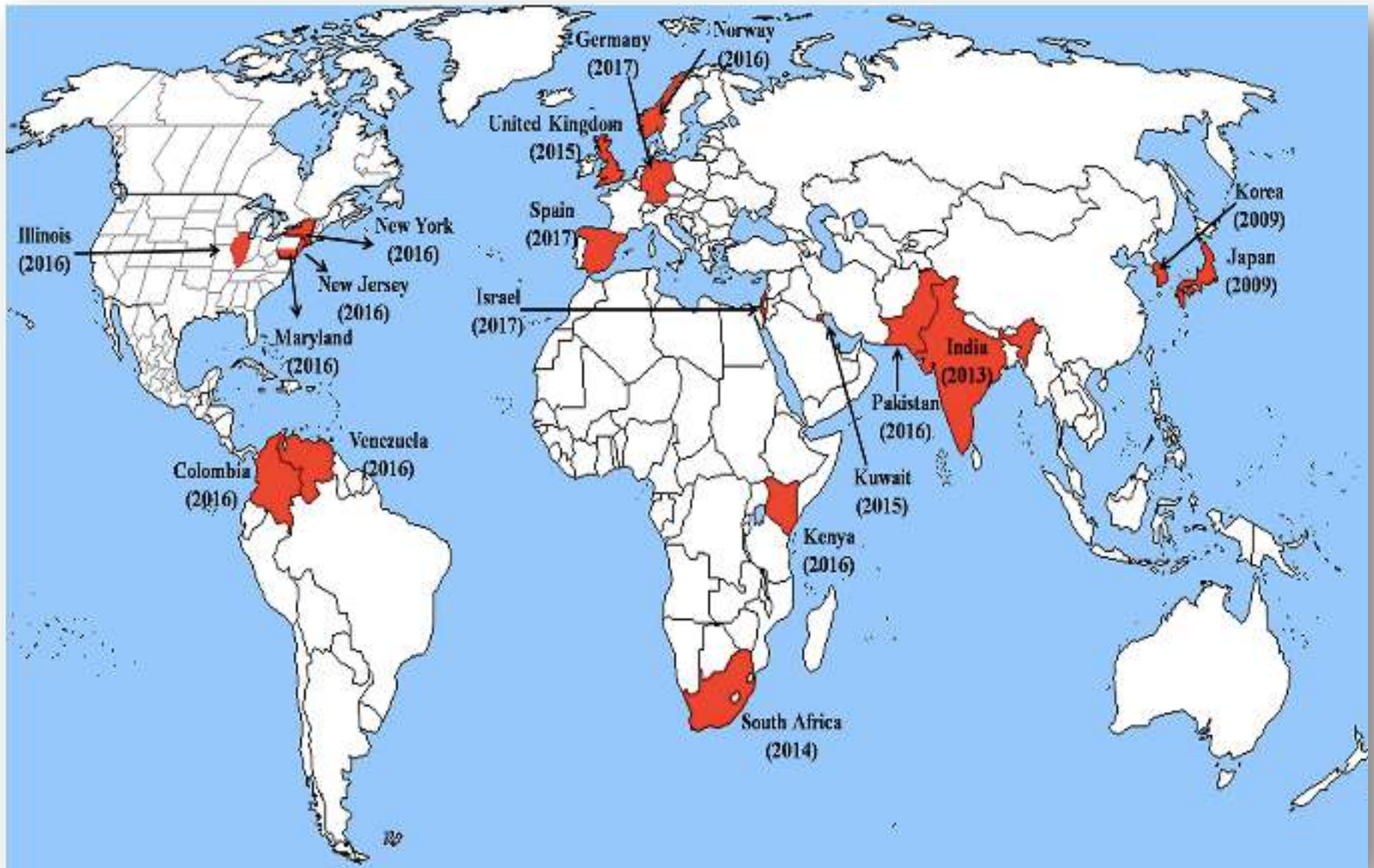
- Çok ilaca direnç
- Yüksek mortalite
- İlk kez 2009 yılında Japonya
- Retrospektif incelemelerde
  - 1996 Güney Kore
- Tüm dünyada yaygın bildiriliyor:
  - Kanada, Kolombiya, Hindistan, İsrail, Japonya, Kenya, Kuveyt, Pakistan, Güney Afrika, Güney Kore, Venezuela, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri



<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris-alert.htm>

Microbiol Immunol. 2009 Jan;53(1):41-4

# *C. auris*



# *C. auris* neden önemli?

- Yanlış identifiye edilebiliyor
  - Diğer *Candida* türleri ve *Saccharomyces* (API veya VITEK-2)
  - MALDI-TOF identifiye ediyor
- Salgınlara neden olabiliyor ve nozokomiyal bulaş söz konusu
  - Diğer *Candida* türlerinden farklı olarak çevrede kolonize oluyor

# Ne zaman *C. auris*'ten şüphelenelim

- VITEK-2, API-20C, BD-Phoenix, Auxacolor, Microscan sistemleri kullanırken;
  - *C.haemulani*, *C.famata*, *C.sake*, *C.catenulata*,  
*S.cerevisae* veya *Rhodotorula glutinis*
- Eğer bir izolatta flukonazol MİK>64 mg/L ise
- Flukonazollü besi yerinde üreme olursa

# Direnç

- *C.albicans* ve *C.parapsilosis*'lerin %95'i azol hassas
  - Çin'de bir çalışmada %10 *C.albicans* ve %19 *C.parapsilosis* dirençli
- *C tropicalis*, genellikle azol hassas
  - Avustralya'da %15 dirençli
- *C glabrata*, *C krusei*, ve *C auris*, intrensek daha dirençli, %4-15 çapraz direnç

# Direnç

- Ekinokandin direnci
  - *FKS* geninde mutasyonların gösterilmesi ile MİK'e göre daha doğru tanı
  - Çoğu ülkede seyrek
  - Bazı ABD merkezlerinde %18-20 olarak rapor edilmiş
  - Azol dirençli suşların %10'u ekinokandin dirençli
  - *C parapsilosis*'de yüksek MİK'ler *FKS* geninde polimorfizme bağlı

# Risk faktörleri

YBÜ'de yatan  
hastalar

İmmünsüprese  
hastalar

Genetik yatkınlık, TLR'de polimorfizm

# YBÜ - Risk faktörleri

- Cerrahi üniteye yatan hastalar
  - Travma
  - Yanık
- Neonatal YBÜ

N Engl J Med. 2015 Oct;373(15):1445-56

Crit Care Med. 2008;36(7):1993.



# YBÜ - Risk faktörleri

- Santral venöz kateter
- Total parenteral nütrisyon
- Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Yüksek APACHE skoru
- Akut böbrek yetmezliği, özellikle hemodiyaliz ihtiyacı
- Geçirilmiş cerrahi, özellikle abdominal
- Gastrointestinal perforasyon ve anastomoz kaçağı

# İmmünsüprese hastalar- Risk faktörleri

- Hematolojik kanser
- Solid organ TX
- KİT
- KT alan hastalar
  - Özellikle mukozal hasar yapan
- Nötropeni
- Glukokortikoid
- Geniş spektrumlu ab kullanımı
- SVK

# Non-albicans *Candida* Risk faktörleri

- Flukonazol kullanımı
- SVK
- GIS cerrahisi
- İleri yaş

# Kandida Kolonizasyon İndeksi

$$KI = \text{Pozitif kültür} / \text{Kültür alınan bölgeler}$$

- Yoğun kolonizasyon
  - En az iki ardışık tarama gününde 3 veya daha fazla örnekten *Candida spp.* izole edilmesi
    - KKI  $\geq 0.5$  invazif kandidiyaz
    - PPD: % 66
    - NPD: % 100
- Düzeltilmiş KKI
  - Semikantitatif kültürlerde kandida kolonizasyonunun derecesi ve yoğunluğu üreme zamanı da göz önüne alınmış
    - dKKI  $\geq 0.4$  invazif kandidiyaz
    - Duyarlılık ve özgüllük %100

## A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization\*

Cristóbal León, MD; Sergio Ruiz-Santana, MD, PhD; Pedro Saavedra, PhD; Benito Almirante, MD, PhD; Juan Nolla-Salas, MD, PhD; Francisco Álvarez-Lerma, MD, PhD; José Garnacho-Montero, MD; María Ángeles León, MD, PhD; EPCAN Study Group

- >2,5 erken antifungal tedaviden fayda görüyor
- Sensitivite of %81, spesifite of %74

Risk faktörü	Puan
TPN	1
Cerrahi	1
Multifokal kolonizasyon	1
Ağır sepsis	2

# Invazif kandidiyaz tahmin ettirici kurallar

	Derivation setting	Model parameters
Colonisation index <sup>23</sup>	Single Swiss ICU (n=29)	Colonisation index=number of positive sites/number of cultured sites (threshold 0.5); corrected colonisation index=number of sites with heavy growth (graded as 0, 1+, 2+, 3+)/number of positive sites (threshold 0.4)
Clinical prediction rule <sup>24</sup>	12 US/Brazilian ICUs (n=2890); underlying IC 3.0%	Either systemic antibiotics (days 1 to 3) or central venous catheter (days 1 to 3), plus two other risk factors: total parenteral nutrition (days 1 to 3), dialysis (days 1 to 3), major surgery (days -7 to 0), pancreatitis (days -7 to 0), steroids (days -7 to 3), other immunosuppressive agents (days -7 to 0)*
Clinical prediction rule <sup>25</sup>	Six US ICUs (n=597); underlying IC 3.7%	All of ventilation (days 1 to 3), broad spectrum antibiotics (days 1 to 3), and central venous catheter (days 1 to 3), plus one other risk factor: total parenteral nutrition (days 1 to 3), dialysis (days 1 to 3), major surgery (days -7 to 0), pancreatitis (days -7 to 0), steroids (days -7 to 3), other immunosuppressive agents (days -7 to 0)*
Candida score <sup>24</sup>	73 Spanish ICUs (n=1669); underlying IC 5.7%	Sepsis (2 points), surgery (1 point), total parenteral nutrition (1 point), multifocal candida colonisation (1 point); threshold 2.5 points
UK FIRE study risk predictive model (end day 3 in ICU) <sup>26</sup>	96 UK ICUs (n=60778); underlying IC 0.6%	Pancreatitis, central venous catheter(s), surgical drains in situ, highest heart rate $\geq 100$ min (first 24 h), one or more sites colonised with <i>Candida</i> spp
Three-tiered risk predictive model, Australia <sup>26</sup>	Seven Australian mixed medical-surgical ICUs (n=6685); underlying IC 1.4%	Summation score of ten independent variables: emergency gastrointestinal or hepatobiliary surgery, non-coated central venous catheter, total parenteral nutrition, admitted from operating theatre, emergency department, or other hospital, steroids $\geq 50$ mg/day, blood transfusion, use of carbapenem or tigecycline, use of third or fourth generation cephalosporin, positive urine culture, positive throat culture

For references, see supplementary material. ICU=intensive care unit. IC=invasive candidiasis. \*From ICU admission.

**Table 1: Prediction rules for invasive candidiasis in the ICU setting**

# Hematolojik kanserlerde kandidiyaz

- Mortalite %40'larda
- Dissemine kandidiyaz seyrek muhtemelen (%1 civarı) antifungal profilaksi nedeniyle
- Breakthrough kandidemi tüm kandidemilerin %50'si
  - Daha önce antifungal kullanımı, flukonazol, ekinokandin direnci, veya ÇİD riski

# Diğer mayalar

- *Malassezia* spp, *Rhodotorula* spp, *Saccharomyces* spp, ve *Trichosporon* spp seyrek
- Ancak kaba mortalite %70'ye kadar varabilir
- Sıklıkla kateter kaynaklı



# Ülkemiz verileri

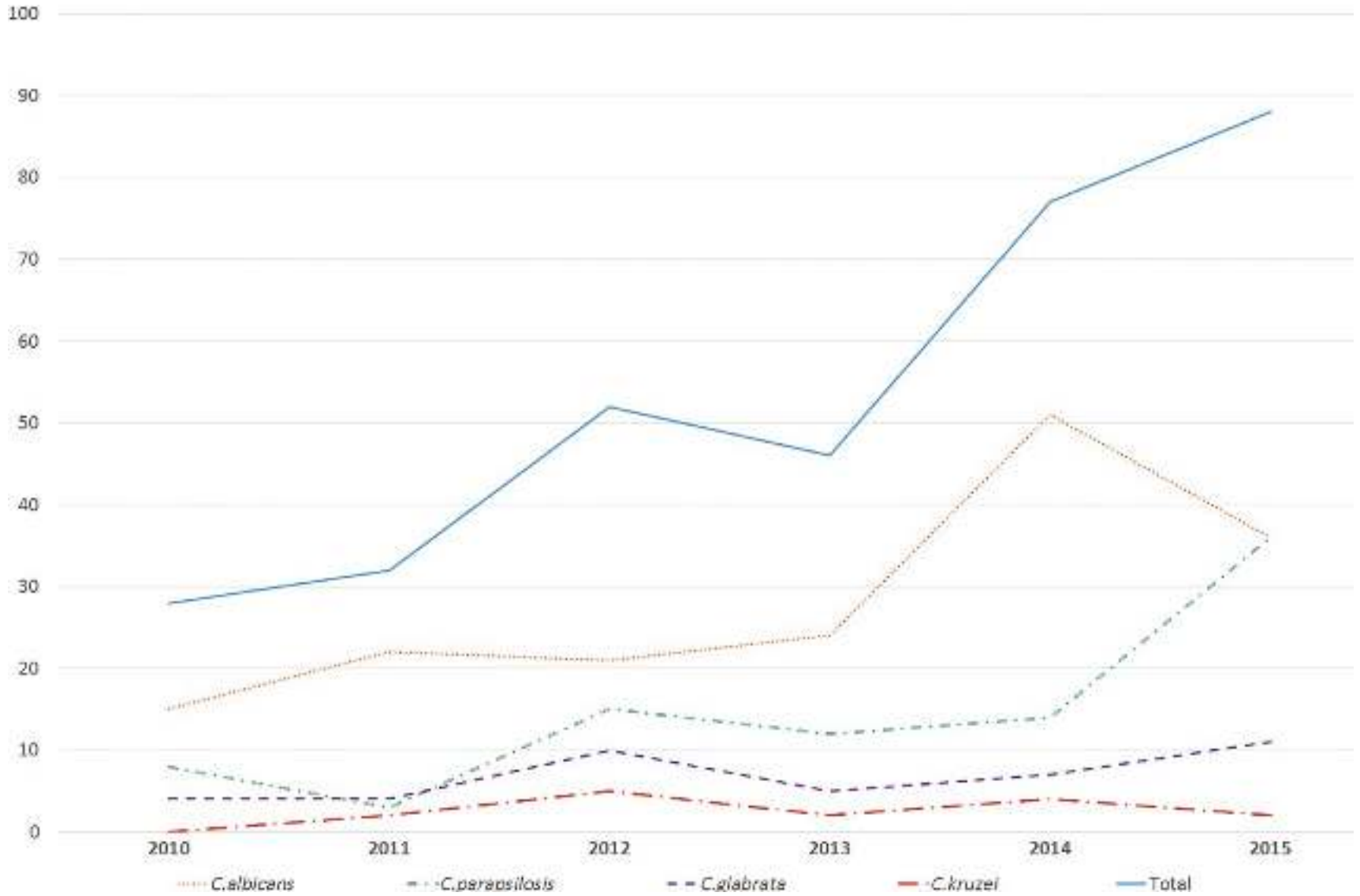


## Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country

Aysegul Ulu Kilic<sup>1</sup> | Emine Alp<sup>1</sup> | Fatma Cevahir<sup>2</sup> | Zeynep Ture<sup>3</sup> | Nuran Yozgat<sup>4</sup>

- İnsidans 0.10 to 0.30 olgu/1000 hasta günü
- *C. albicans* %48,1
- *C. parapsilosis* (%25,1), *C. glabrata* (%11,7)
- SVK nonalbikan kandidemi risk faktörü

# 2010-2016 yılları arasında kandidemi Erciyes Hastanesi



# Direnç

**TABLE 3** Distribution of candidemia cases, infection rates, 30-day mortality, fluconazole resistance and antifungal use by units (2010-2016)

Parameters	Haematology	Paediatric ICUs	Medical ICUs	General Surgery ICUs	Anaesthesia and reanimation ICUs
Number of patients with candidemia	36	48	34	43	23
Candidemia rate (1000 patient/days)	0.60	2.27	1.06	2.33	0.99
The rate of non-albicans candidemia	19/36 (52.7)	22 (45.8)	16 (47.0)	26 (60.4)	8 (34.8)
30-day mortality	18/36 (50)	13 (27.0)	23 (67.6)	29 (67.4)	9 (39.1)
Fluconazole resistance rate	7/33 (21.2)	2/46 (4.3)	5/30 (16.6)	1/32 (3.1)	0/19 (0.0)
Fluconazole use (DDD) <sup>a</sup>	27	62	84	63	44
Caspofungin use (DDD–50 mg)	59	15	38	9	9

<sup>a</sup>The oral use of fluconazole (DDD) in ICUs was only very few, so were ignored. Patients hospitalised in haematology department commonly have used oral fluconazole prophylaxis. Oral DDD of fluconazole calculated separately for these patients were 100.

## Evaluation of epidemiological characteristics and risk factors affecting mortality in patients with candidemia

Fatma YILMAZ KARADAĞ<sup>1\*</sup>, Pınar ERGEN<sup>1</sup>, Özlem AYDIN<sup>1</sup>, Arzu DOĞRU<sup>1</sup>, Berrin TANIDIR<sup>2</sup>, Mustafa Haluk VAHABOĞLU

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İstanbul Medeniyet University,  
Göztepe Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup>Department of Microbiology and Clinical Microbiology, İstanbul Medeniyet University,  
Göztepe Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

- *C. albicans* %72 (64/89)
- non-albicans *Candida* %10 (9 / 89)





ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](http://ScienceDirect)

## American Journal of Infection Control

journal homepage: [www.ajicjournal.org](http://www.ajicjournal.org)

AJIC  
American Journal of  
Infection Control

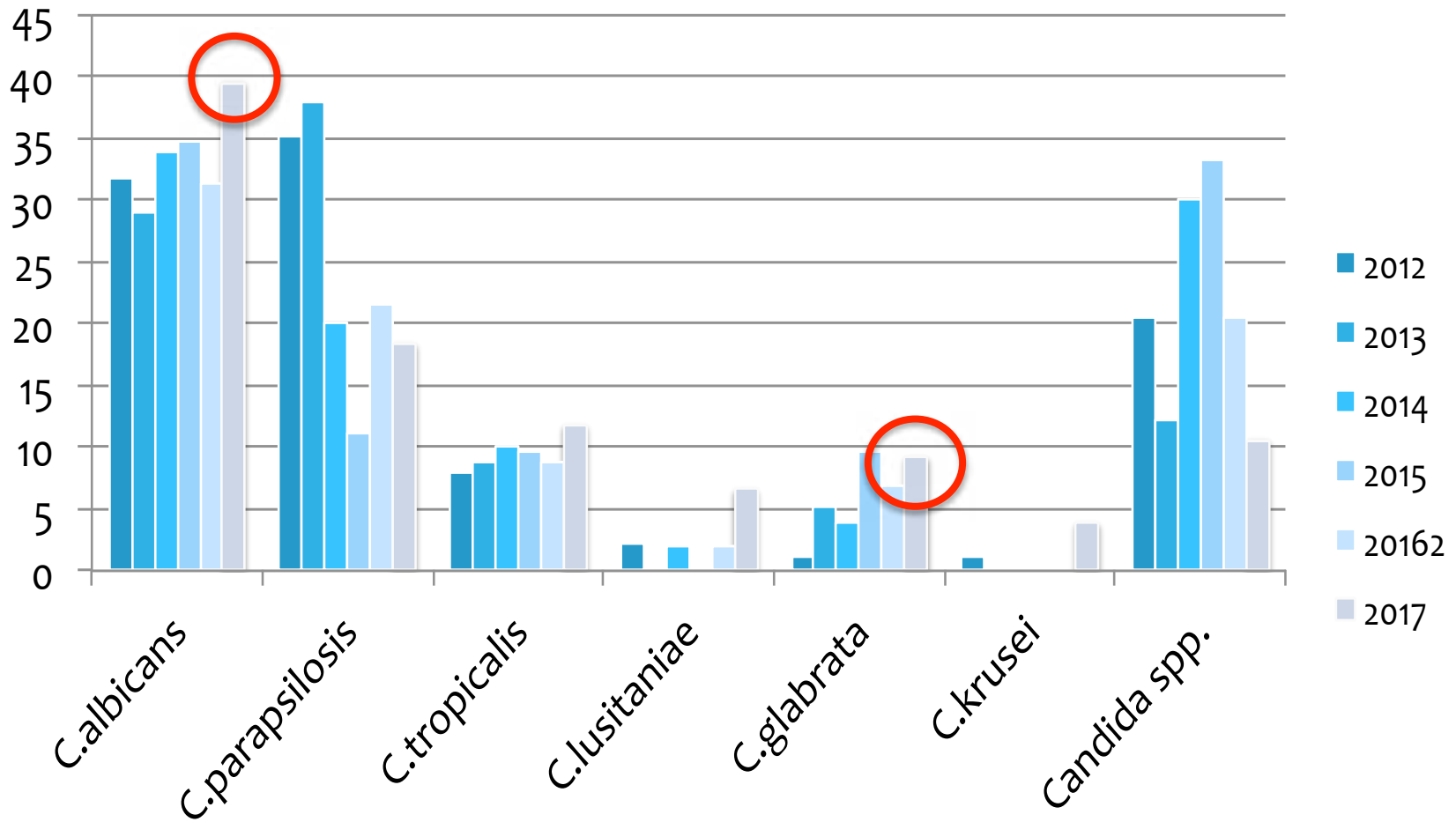
### Major Article

Epidemiologic and microbiologic evaluation of nosocomial infections associated with *Candida* spp in children: A multicenter study from Istanbul, Turkey

Murat Sutcu MD <sup>a,\*</sup>, Nuran Salman MD <sup>a</sup>, Hacer Akturk MD <sup>a</sup>, Nazan Dalgıç MD <sup>b</sup>, Ozden Turel MD <sup>c</sup>, Canan Kuzdan MD <sup>d</sup>, Eda Kepenekli Kadayıfci MD <sup>e</sup>, Dicle Sener MD <sup>f</sup>, Adem Karbuz MD <sup>g</sup>, Zayre Erturan MD <sup>h</sup>, Ayper Somer MD <sup>a</sup>

- 134 *Candida* enfeksiyonu
- *C.albicans* en sık görülen tür (47%)
- *C.parapsilosis* (13.4%), *C. tropicalis* (8.2%), *C.glabrata* (4.5%), *C. lusitaniae* (3.7%), *C. kefyr* (2.2%), *C.guilliermondii* (1.5%), *C. dubliniensis* (0.7%), ve *C.krusei* (0.7%) takip etmiş

# Candida türlerinin dağılımı



# 2018 yılı Yoğun Bakımlar Geneli Kan Kültüründeki *Candida* Türlerinin Dağılımı

Candida Türleri	n	%
<i>Candida albicans</i>	11	32,3
<i>Candida parapsilosis</i>	9	26,5
<i>Candida tropicalis</i>	6	17,6
<i>Candida krusei</i>	2	5,9
<i>Candida guilliermondii</i>	2	5,9
<i>Candida lusitaniae</i>	2	5,9
Candida türleri, diğer	1	2,9
<i>Candida utulis</i>	1	2,9
Toplam	34	100





# **İNVAZİF ASPERGİLOZ**

# Aspergillosis

- Alerjik bronkopulmoner
- Hava yolu veya akciğer invazyonu
- Kutanöz enfeksiyon
- Ekstrapulmoner disseminasyon

# Etkenler

- *A. fumigatus*
- *A. flavus*
- *A. terreus*

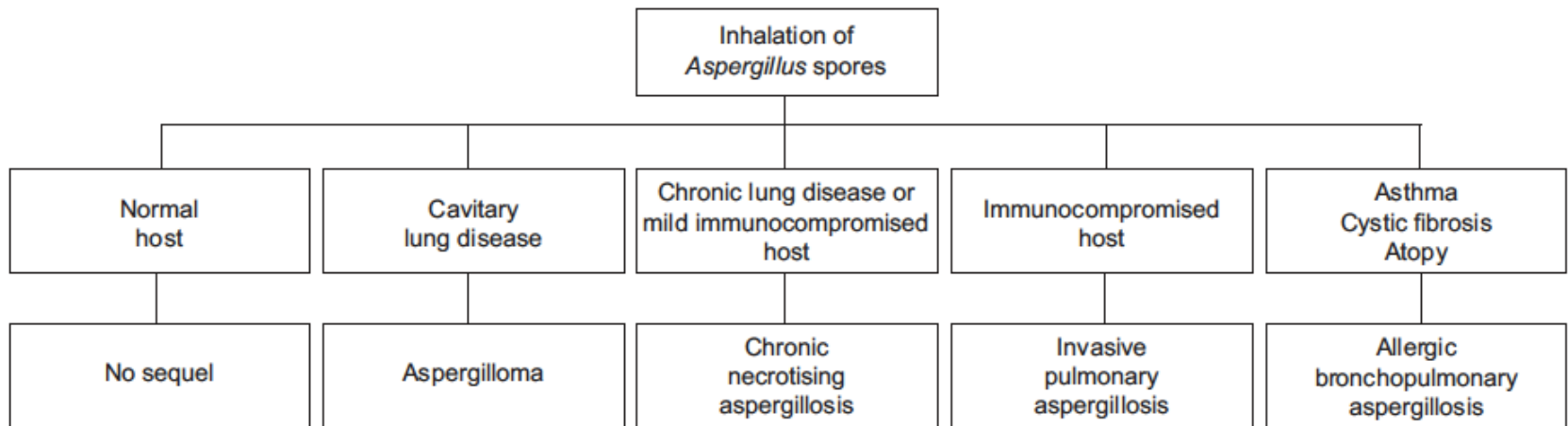
Doğada yaygın olarak bulunurlar ve enfeksiyöz  
“konidya”ların inhalasyonu sıktır

Ancak



Doku invazyonu nadir sıklıkla immün süpresif  
hastalarda

# Pulmoner Aspergillozun spektrumu



# YBÜ hastalarında İA

- ABD, çok merkezli çalışma
  - Prevalans %0,017
  - Hastane mortalitesi %46

Baddley JW, *BMC Infect Dis* 2013

- Avrupa'da
  - Prevalans %3,7 kanıtlanmış yada olası İA (EORTC/MSG tanımları)
  - YBÜ mortalitesi %87-97

Ascioglu S, *Clin Infect Dis* 2002

# YBÜ hastalarında İA

- 6,1-57 / 1000 hasta yatışı
- KOAH, yüksek doz kortikosteroid alan hastalar, ağır alkolik siroz
- Mortalite %46-80

# Solid organ tx İA

- İnsidans %0,65
- Tipik olarak tx sonrası 3 aydan sonra görülür
- AC ve kalp alıcılarında

Pappas PG. Clin Infect Dis 2010

- Ülkemizden bir çalışmada %4 bulunmuş

Altıparmak MR. Scand J Infect Dis. 2002

# İnvazif Aspergilloz

- %95'inde etken *Aspergillus fumigatus* complex
- Avusturya'dan diğer yerlere oranla daha fazla oranda *Aspergillus terreus* bildirilmiş
- ABD, 24 tx merkezi, 218 enfeksiyon
  - %67 *A. fumigatus* complex, %13 *A. flavus*, %9 *A. niger*, %7 *A. terreus*



# İnvazif Aspergilloz

- Gelişmekte olan ülkelerde
  - *A. flavus*
  - Sinoorbital enfeksiyonlar ve göz enfeksiyonları

# Risk faktörleri

Sistemik ve  
pulmoner immün  
sistemin bozulması

# Risk faktörleri

- Ağır ve uzamış nötropeni
  - Allojenik KİT
- Yüksek doz kortikosteroid kullanımı
- SOT
  - Özellikler AC, kalp-AC, KC
- Hücresel bağışık yanıtın bozulması
  - Otoimmün hastalıklar, organ rejeksiyonu için kullanılan ilaçlar
  - AIDS
- Konjenital hastalıklar
  - Kronik granülamatöz hastalık
  - Mannoza bağlayan lektin eksikliği

# Risk faktörleri

- Hava yolu maruziyeti arttıkça sıklığı artar
  - Yapım onarım faaliyetleri
- YBÜ'de daha az immün süpresif hastalarda da görülebilir
  - Kortikosteroid kullanan KOAH hastalar
  - H1N1 influenza komplikasyonu
  - Child-Pugh C hepatik siroz

# Spesifik risk faktörleri

- KİT hastalarında
  - Altta yatan hastalık
  - Persistan nötropeni
  - Erken dönem
  - GVHD
  - CMV enfeksiyonu
  - Bozulmuş reaktif oksijen üretimi
  - NK ve T hücrelerinde kantitatif ve kalitatif defekt

# Spesifik risk faktörleri

- Gen polimorfizmleri
  - Doğal immün sistemdeki defektler
  - TLR-4, IL-1 beta, beta defensin 1
  - soluble pattern recognition receptor
  - long pentraxin 3 (PTX3)
  - dectin-1

# Spesifik risk faktörleri

- AC tx
  - Kistik fibrozisli hastalarda havayolu kolonizasyonu
- KC tx
  - İmmün süpresyon, hemodiyaliz, CMV enfeksiyonu
- Böbrek tx
  - Uzun süreli hemodiyaliz, lökopeni, donör CMV(+),

# Direnç

- Avrupa'da azol direnci %3,3 (değişik ülkelerde %0-26 arasında değişiyor)
- Dünyada %3-6





# Direnç

- Avrupa
- Orta Doğu
- Asya
- Afrika
- Güney Amerika
- ABD

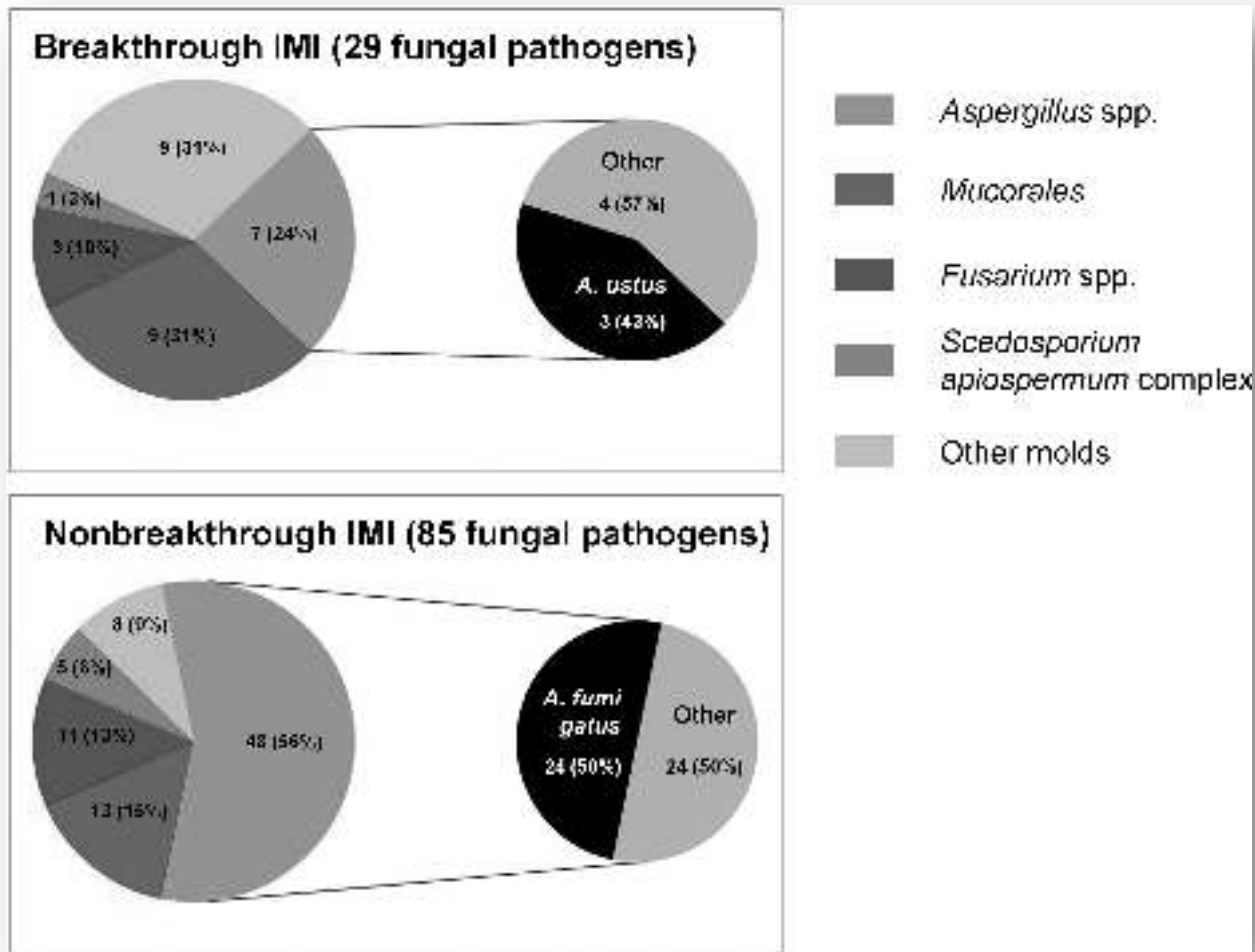
# Küf etkili profilaksi

- İA insidansında hematolojik kanserlerde %7-15 azalma
- Seyrek fungal enfeksiyonlar ile breakthrough enfeksiyon
- Mortalite %29'a ulaştı

# Azol profilaksisi ile deđiřen epidemioloji

- 24 mikrobiyolojik olarak dokümente breakthrough İKE ve 66 olmayan
- Aspergillus olmayan türlere doğru deđiřiklik
- En sık breakthrough etken mukormikoz
- Mortalite 4/12. haftalarda %40/%55
- Median MİK >16 µg/mL (0.125 to >16), 15 (52%) suşta her iki ilaca karşı çok yüksek MİK'ler ( $\geq 16$  µg/mL)

# Azol profilaksisi ile deęişen epidemiyoloji



# Breakthrough enfeksiyonda Aspergillus dışı mantarlar daha fazla (%76 vs %44; P = .003)

- Seyrek küfler
  - Mucorales,
  - Fusarium spp.,
  - Scedosporium apiospermum complex

# Diğer küfler

- Mukormikoz bazı merkezlerde 2. sırada etken
  - Sinüzit, DM, kortikosteroid kullanımı
- Aspergilloz dışı küf enfeksiyonları KİT sonrası geç dönemde ve uzun süreli antifungal kullanımı sonrasında görülür
  - Mortalite %70-80

# Mucormycosis

- Mucorales
- En sık tür *Rhizopus* spp
- *Mucor, Rhizomucor, Lichtheimia, Mycocladus, Apophysomyces, Saksenaea, Cunninghamella, Cokeromyces* ve *Syncephalastrum*
- İnsidansı için güvenilir bilgi yok
  - 0.5–1.2 olgu / kişi / yıl
  - İA'dan 7 kat daha az
- Mortalite hızları %25- %50

# Risk faktörleri

- Diabetes
- Travma
- İmmünsüpresyon
- Granülositopeni



# Non-*A.fumigatus* türlerinin özellikleri

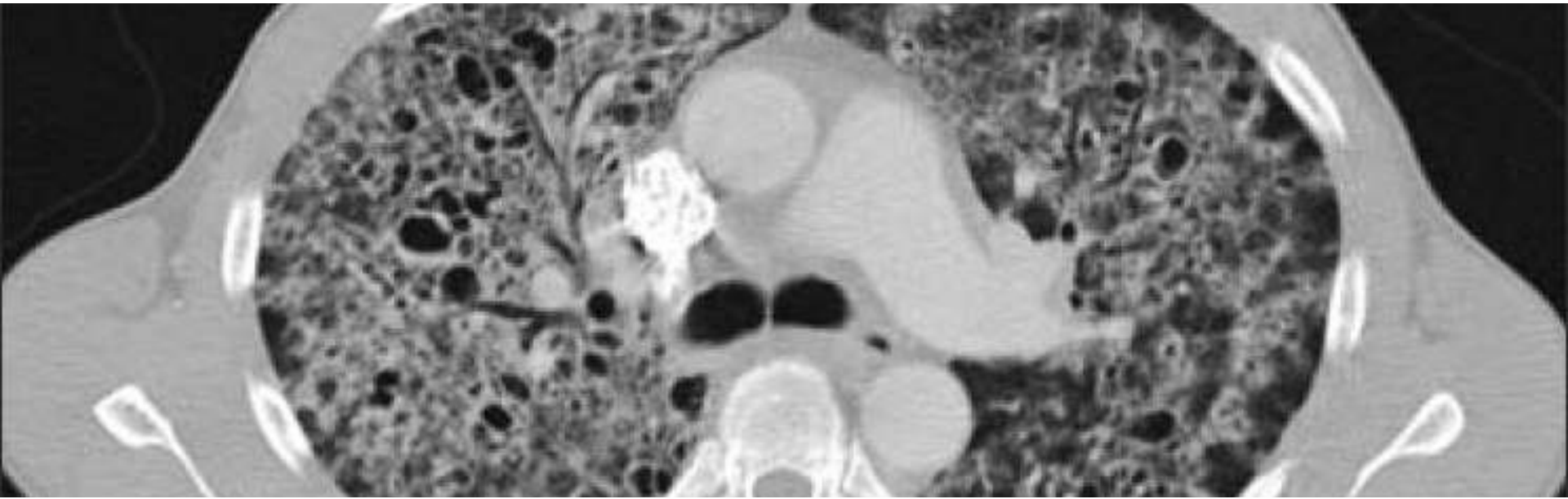
Species	Diseases	Specific characteristics
<i>Emmericella nidulans</i>	IA in CGD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>More virulent</u> than <i>A. fumigatus</i></li> <li>• Higher mortality</li> <li>• Propensity to spread from the lung to adjacent structures and to disseminate</li> </ul>
<i>Emmericella quadrilineata</i>	IA in CGD and IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrinsic <u>resistance</u> to amphotericin B</li> </ul>
<i>Aspergillus calidoustus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to caspofungin?</li> <li>• <u>Propensity to disseminate</u></li> <li>• Intrinsic resistance to azoles</li> </ul>
<i>Aspergillus terreus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrinsic resistance to caspofungin?</li> <li>• Propensity to disseminate (63%)</li> </ul>
<i>Aspergillus tubingensis</i>	IA, airway colonization and ear infections	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intrinsic resistance to amphotericin B</li> <li>• Acquired resistance to azoles</li> </ul>
<i>Aspergillus lentulus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lower propensity to disseminate (10%-30%)</li> </ul>
<i>Aspergillus alliaceus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to azoles and echinocandins</li> <li>• Resistant to amphotericin B</li> <li>• GM negative</li> </ul>
<i>Aspergillus carneus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High MICs of amphotericin B and caspofungin</li> </ul>
<i>Aspergillus novofumigatus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• GM low positive</li> </ul>
<i>Aspergillus alabamensis</i>	Mainly airway colonization	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to azoles</li> <li>• Resistant to amphotericin B</li> </ul>
<i>Aspergillus ustus</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Resistant to amphotericin B, azoles and echinocandins</li> </ul>
<i>Aspergillus felis</i>	IA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• High MICs against voriconazole and caspofungin</li> </ul>

IA, invasive aspergillosis; CGD, chronic granulomatous disease; GM, galactomannan.

# Nadir küflerin epidemiyolojik özellikleri

Species	Diseases	Specific characteristics
Mucorales	IFD in patients with risk factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increasing prevalence in haematological patients</li> <li>• Higher mortality than aspergillosis</li> <li>• Resistance to voriconazole</li> </ul>
<i>Fusarium</i> spp.	Local and disseminated mycoses in patients with risk factors	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leading cause of IFD in haematological patients in some areas (Brazil)</li> <li>• Mortality &gt;75% in IFD cases</li> <li>• Unpredictable resistance to some antifungal agents</li> </ul>
<i>Scedosporium apiospermum</i> complex	Colonization, local infections and IFDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• More common in temperate areas</li> <li>• High mortality in IFD cases</li> <li>• Voriconazole is the most potent antifungal agent against them</li> </ul>
<i>Scedosporium prolificans</i>	Colonization, local infections and IFDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• More common in southern Europe, Australia and California</li> <li>• Mortality &gt;90% in IFD cases</li> <li>• Multiresistant organism</li> </ul>
Other rare mould species	Colonization, local infections and IFDs	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unreliable data on prevalence and mortality</li> <li>• Identification at species level and AST are compulsory for correct management</li> </ul>

IFD, invasive fungal disease; AST, antifungal susceptibility testing.



**PCP**

# *Pneumocystis jirovecii*

- İmmün kompremise hastalarda hayatı tehdit eden enfeksiyon
- rRNA analizlerine göre mantar
- *P. carinii*, ratları enfekte ederken, and *P. jirovecii*, insanlarda hastalığa neden olur

Nature. 1988;334(6182):519

Clin Infect Dis. 2005;41(12):1756

# Epidemiyoloji

- İlk kez II. Dünya Savaşı sırasında malnütre prematüre bebeklerde pnömoni etkeni olarak kabul edildi
- Daha sonra 1960 ve 1970'lerde hematolojik malignensisi olan hastalarda
- 1980'lerde HIV hastalarında

Zentralbl Bakteriöl Parasitenkd Infektionskr Hyg. 1952;158(1-2):120

Cancer. 1975;36(6):2004

Clin Infect Dis. 2002;34(8):1098

# Epidemiyoloji

- Çoğu insan ve hayvan çalışması hava yoluyla bulaştığını söylemektedir
- İnsandan insana geçiş
- Bağışıklığı normal kişilerde akciğerde kolonize olup immüno-kompromize kişiler için rezervuar

# Risk faktörleri - HIV

- İlacını düzenli kullanmayan hastalardaki ağır immün süpresyon
- CD4 sayısı < 200 hücre/mL
- CD4% < %14
- Daha önce PCP geçirmek
- Oral kandidiyaz
- Rekürren bakteriyel pnömoni
- İstemsiz kilo kaybı
- Yüksek HIV RNA

# Risk faktörleri

- Glukokortikoid kullanımı
- Hücresel immünite bozuklukları
- İmmün süpresif ajanlar
- Kanser (hematolojik)
- KİT
- Solid organ tx (özellikle AC ve kalp tx)
- İnflamatuvar hastalıkların tedavisi ( Wegener's)
- Ciddi malnütrisyon
- Primer immün yetmezlikler (özellikle kombine İY)
- Prematürite



# ilaçlar

Antirejeksiyon ilaçları

Pürin analogları (ör, fludarabine)

Tümör nekrozis faktör-alpha inhibitörleri (ör, infliximab)

Temozolomid (özellikle radyasyon ile kombinasyonda)

Alemtuzumab

Ibrutinib

Idelalisib

# Kortikosteroid tedavi

- Median günlük kortikosteroid dozu 30 mg of prednizon;
  - ancak, hastaların % 25'i günlük 16 mg prednizon
- Median kortikosteroid tedavi süresi PCP pnömonisi öncesi 12 hafta
  - ancak, hastaların % 25'inde 8 hafta veya daha kısa sürede

# Risk faktörleri

- Yüksek risk (>45 olgu/100,000 hasta yılı)
  - PAN, granulomatozis poliangiitis, polimiyozit/dermatopolimiyozit, akut lösemi, KLL, and non-Hodgkin lenfoma
- Orta risk (25-45 olgu/100,000 hasta yılı)
  - Waldenstrom makroglobulinemi, multipl miyeloma, and SSS kanseri
- Düşük risk (<25 olgu/100,000 hasta yılı)
  - solid tümörler, inflamatuvar hastalıklar ve Hodgkin lenfoma

# Eve götürülecek mesajlar ve çalışmaya açık konular

- Kandidemi etkenler değişken
- Her merkez kendi etkenlerini takip etmeli
- Nonalbikan *Candida* gelişmekte olan ülkelerde daha fazla; risk faktörü çalışmaları
- İA ile ilgili gelişmekte olan ülkelere insidans ve risk faktörü çalışmaları eksik
- İA erken tanı ve mortalite azaltılması için çalışmalar

# Teşekkürler

