



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HASTANE SU ve HAVA SİSTEMİNDE
ASPERGİLLUS spp TAYİNİ ve AYNI DÖNEMDE
İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ OLGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan KOCALAR

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HASTANE SU ve HAVA SİSTEMİNDE
ASPERGILLUS spp TAYİNİ ve AYNI DÖNEMDE
İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ OLGULARI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erhan KOCALAR

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Dilara İNAN

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimimde tecrübeleriyle bize yön veren, bilgilerinden yararlandığım Anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof.Dr. Latife MAMIKOĞLU başta olmak üzere; tezimin planmasında, gerçekleşmesinde yardımını esirgemeyen tez danışmanı hocam Prof.Dr. Dilara İNAN'a, eğitimim boyunca tecrübe, bilgi ve katkılarından yararlandığım değerli hocalarım Prof.Dr. Ata Nevzat YALÇIN, Prof.Dr. Rabin SABA ve Doç.Dr. Özge TURHAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimiz ve diğer hastane personeline,

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na çalışmama katkılarından dolayı,

Çalışmamın istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalına,

Son olarak, beni özveriyle yetiştiren ve her türlü desteklerini benden esirgemeyen aileme

içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Havada Taşınan Mikroorganizmalar Ve Enfeksiyon	2
2.2. Hastanenin Kritik Bölümlerinde Hava Kontaminasyonunun Hastane Enfeksiyonu Oluşumundaki Rolü	2
2.3. Hava Kontaminasyonunu Belirleme Yöntemleri	5
2.4. Hastanelerde Hava Kalitesini Arttırıcı Uygulamalar	6
2.5. İnvaziv Aspergilloz Açısından Yüksek Riskli Hastane Bölgelerinde Hava Kalitesini Arttırıcı Uygulamalar	6
2.6. Hastanelerde Yapım Onarım Faaliyetleri Planlanırken Alınması Gereken Önlemler	8
2.7. Hava Kontaminasyonunun İzlemi	8
2.8. Hastanelerde Su Kontrolü	9
3. ASPERGİLLUS VE İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ	10
3.1. Mikoloji	10
3.2. Patogenezi	10
3.3. İnvaziv Pulmoner Aspergilloz	11
3.3.1. Risk faktörleri	11
3.3.2. Klinik	12
3.3.3. Tanı	12
3.3.4. Tedavi seçenekleri	20
3.3.5. Profilaksi	22

4. MATERYAL VE METOD	23
4.1. Örneklerin Alınması	23
4.2. Aspergillus spp İdentifikasyonu	25
4.3. İnvaziv Aspergillus Vakalarının İzlemi	26
4.4. İstatistiksel Analiz	26
5. BULGULAR	27
5.1. Hava Ve Su Örneklerinde Aspergillus spp Üremesi Tespit Edilen Yerler	27
5.2. Saptanan Aspergillus Türlerinin Dağılımı	28
5.3. Aspergillus spp Üremelerinin Aylara Göre Dağılımı	29
5.4. Aspergillus spp Üremelerinin Gen Analizi İle Karşılaştırılması	30
5.5. İnvaziv Pulmoner Aspergiloz Tanısı İle İzlenen Hastalar	30
6. TARTIŞMA	32
7. SONUÇLAR	36
8. ÖZET	38
9. ABSTRACT	39
10. KAYNAKLAR	40

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	Santigrat derece
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ft³	Feetküp
GVHD	Graft – Versus – Host Disease
HEPA	High-efficiency particulate air (Yüksek etkinlikli, hava partikül filtresi)
HS	Hematoloji Servisi
IDSA	Infectious Diseases Society of America
İA	İnvaziv aspergilloz
İFİ	İnvaziv fungal infeksiyon
İPA	İnvaziv pulmoner aspergilloz
KHTÜ	Kök hücre transplantasyon ünitesi
KİT	Kemik iliği transplantasyonu
LAF	Laminer air flow (doğrusal hava akımı)
m³	Metreküp
SDA	Sabouraud dextroz agar
SPSS	Statistical Package for Social Sciences

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. EORTC konakçı faktörleri	17
3.2. Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon tanısında doku kriterleri	19
3.3. İnvaziv fungal infeksiyonlarda önerilen profilaksi yaklaşımı	22
5.1. Hava örneklerinde Aspergillus spp üremesi tespit edilen yerler	27
5.2. Su örneklerinde Aspergillus spp üremesi tespit edilen yerler	27
5.3. Hava ve su örneklerinde üreyen Aspergillus alt tipleri	28
5.4. Hava örneklerinde üreyen Aspergillus alt tipleri	28
5.5. Su örneklerinde üreyen Aspergillus alt tipleri	29
5.6. Aylara göre Aspergillus spp dağılımı	29
5.7. İnvaziv aspergilloz tanısı ile izlenen hasta verileri	31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hastane infeksiyonları tüm ülkelerde ve sosyoekonomik gelişme düzeylerinde görülebilmektedir. Hastane infeksiyonları gelişmiş toplumlarda hastane hizmetleri sunumunun bir indikatörü olarak kabul edilmektedir. Hastane havası kontaminasyonu ile hastane infeksiyonları arasında ilişki olduğu bilinmektedir (1,2).

Son yıllarda hastane ortamında bağışıklık sistemi ciddi şekilde baskılanmış hasta sayılarında artış olduğu görülmektedir. Kemoterapiyi takiben ciddi ve ağır nötropeni invaziv fungal infeksiyonlar için ana risk faktörüdür. Bununla ilişkili olarak hematoloji servisi ve kök hücre transplantasyon ünitesi hastane infeksiyonlarının en fazla sorun teşkil ettiği bölümlerdendir. Özellikle invazivaspergillozis (İA) infeksiyonları hematolojik malignitesi olan hastaların mortalite ve morbiditesinde önemli rol oynayarak önlem alınması gereken öncelikli konulardan birisi haline gelmiştir (2,3,4).

Aspergillus dış ortamda yoğun olarak bulunur ve hastane ortamında da çok sayıda kaynaktan izole edilmiştir. *Aspergillus* spor konsantrasyonu nozokomiyal İA meydana gelmesinde ana dış kaynaklı nedendir (5).

Modern tıpta hava filtrasyon sistemlerinin kullanımının artmasına rağmen İA insidansında azalma görülmemekte hatta artış görülmektedir. Bundan dolayı nozokomiyal İA gelişmesinde hastanenin hava sistemlerinden hariç hastanenin diğer sistemlerinin de kontaminasyon açısından gözden geçirilmesi gerekmektedir. Bu konuyla ilgili olarak literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur, çalışmalarda özellikle hastane su sisteminden de hava yoluna bulaş olabileceği belirtilmektedir (5,6).

Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik Hematoloji Servisi, Erişkin Hematoloji Servisi, Pediatri ve Erişkin KİT Üniteleri'nde hava ve su örnekleri alınarak hastane su sisteminden hastane hava sistemine *Aspergillus* spp yayılımı ve aynı dönemli İA tanısıyla izlenen hastalarla ilişkisini incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Havada Taşınan Mikroorganizmalar Ve Enfeksiyon

Enfeksiyon oluşumunda havanın rolü eskiden beri bilinmektedir. MÖ 400 yılında Hippocrates bulaşıcı hastalıkların önlenmesinde temiz havanın etkili olduğunu ileri sürmüştür. Florence Nightingale temiz havanın önemini vurgulamış ve ameliyathanelerde temiz hava girişi ve kirli hava çıkışının nasıl sağlanacağıyla ilgili önerilerde bulunmuştur. Son yıllarda hastane havasının kontaminasyon seviyelerinin kontrolünün hastaların sağlığı açısından önemi tekrar gündeme gelmiştir. Özellikle ameliyathaneler, yoğun bakım üniteleri (YBÜ), kök hücre transplantasyon üniteleri (KHTÜ), organ nakli üniteleri, hematoloji servisi (HS) gibi kritik alanlardaki hava kontaminasyonunun, hastane enfeksiyonlarının önemli kaynaklarından birisi olduğu öne sürülmektedir (1,3).

2.2. Hastanenin Kritik Bölümlerinde Hava Kontaminasyonunun Hastane Enfeksiyonu Oluşumundaki Rolü

Hava yolu, hastanede meydana gelen nozokomiyal enfeksiyonlar için önemli bir bulaş yoludur. Hastane havasının kontamine olmasına neden olan hastane enfeksiyonuna yol açan en sık saptanan etkenler *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Cladosporium* ve *Penicillium*'dur (3,4).

Özellikle HS ve KHTÜ'de bulunan immün sistemi baskılanmış hastalar havada bulunan bakteri taşıyan partiküller ve mantar sporları nedeni ile büyük risk altındadır. Enfeksiyon etkeni olan mantar sporları çoğunlukla *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus* gibi nispeten küçük çapta (2-5 mikron) spor oluşturan patojen *Aspergillus* türlerine ait sporlardır. Hastanede yatan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda diseminasyon ya da lokal enfeksiyonlara yol açabilmektedir (5).

İnvaziv Aspergillozis vakalarının çoğu pnömoni olarak karşımıza çıkar. Bu yüzden immüno-compromize hastalarda pulmoner enfeksiyona *Aspergillus* sporlarının doğrudan veya nazofarengeal kolonizasyon sonrası inhale edilmesinin neden olduğu hipotezi öne sürülmüştür (6,7).

Sporlar inhale edildiğinde hem üst, hem alt solunum yolunda tutunur. Bireylerin çoğunda bu sporlar herhangi bir sağlık sorunu yaratmaksızın solunum yollarından

temizlenirken, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar invazyona duyarlı oldukları için tablo İA ile sonuçlanabilmektedir (8). Farklı hasta grupları İA gelişimi için çeşitli risk faktörlerine sahiptir. Tanımlanan en önemli risk faktörleri; uzun ve derin nötropeni, kronik granümatöz hastalık gibi nötrofillerdeki kalitatif veya kantitatif bozukluklar, yüksek doz kortikosteroid tedavisi, graft versus host hastalığı veya organ rejeksiyonudur. Yapılan çalışmalarda *Aspergillus* türleri ile nazofarengeal kolonizasyonun varlığının İA gelişmesi açısından risk oluşturduğu da öne sürülmektedir (2,9).

Modern tıptaki ilerlemelerle hasta popülasyonu değişime uğramış, İA açısından yüksek riskli olan, bağışıklık sistemi ciddi şekilde baskılanmış hasta sayısı belirgin olarak artmıştır (9). Otopsi incelemeleri de son yıllarda İA oranlarında meydana gelen dramatik artışı belgelemiştir. Yetmişli yıllarda otopsi yapılan hastaların %0,4'ünde İA saptanırken bu oran doksanlı yıllarda %4'e yükselmiş, 2000'li yıllarda %8-12 olarak belirtilmiştir. Tüm tanı ve tedavi çabalarına rağmen İA'a bağlı mortalite çeşitli vaka serilerinde %42-100 oranındadır (10).

Nozokomiyal fungal infeksiyonlara bağlı mortalitenin azaltılması için çabalar hastalığa neden olmadan önce infeksiyonun kazanılmasının önlenmesi veya patojenin tedavi edilmesi üzerine odaklanmaktadır (11).

Sık infeksiyona yol açması nedeni ile pek çok çalışma *A. fumigatus* ile ilgilidir. *A. Flavus* ve *A. terreus* daha az bilinmektedir (12). Hava örnekleme çalışmalarında hem dış ortam, hem iç ortam havasında *A. Flavus* ve *A. Terreus* yoğunlukları *A. fumigatus*'tan daha az bulunmuştur. Yeterli bilgi olmaması nedeniyle *Aspergillus* türlerinin hastaneye giriş yolunun benzer olduğu kabul edilmektedir (13).

Aspergillus türlerinin primer ekolojik ortamının çürüyen bitkiler olduğuna inanılmaktadır. Bununla birlikte hava *Aspergillus* sporlarının çevrede yayılımında kritik rol oynar. Küçük boyutları ve yüzeylerinin pürüzsüzlüğü nedeni ile *Aspergillus* sporları uzun süre havada kalabilir (14). *A. fumigatus* sporlarının konma hızının 0.03 cm/sn (yaklaşık 1 m/saat) olduğu rapor edilmiştir. Sonuç olarak sporlar her yerde bulunabilir. Sporların yavaş konmasından dolayı havayla temastaki herhangi bir şey bu sporlarla kontamine olabilir. Konmuş sporların kurcalanması sıklıkla ani spor artışlarıyla sonuçlanabilir (15,16).

Aspergillus sporlarının hastaneye yolları bilinmektedir; açık pencereler, dış ortam havasını yetersiz filtre eden havalandırma sistemleri en önemli giriş yollarıdır. Seyrek temizlendiği için içerisinde yüksek konsantrasyonda bulunan spor içeren tozlar

kümelenen hava kanalları uyarıldıklarında da hastane havasındaki *Aspergillus* sporları miktarında ani artışlar meydana gelebilir. Bir diğer iyi bilinen yol HEPA filtre çıkışlarının uygunsuz temizlenmesi sırasında oda havasına *Aspergillus* sporlarının karışmasıdır (17).

Aspergillus sporları havalandırma yoluyla yayılımının yanı sıra gıda hazırlanmasında kullanılan baharatlarla veya saksı toprağı, süs bitkileri, çiçekler, taze meyveler gibi diğer organik materyaller aracılığıyla da hastanelere girebilir (18). Sporlar hastane ortamına girdikten sonra üremeler genellikle ortamın nemi ile ilişkilidir. Sporlar nemli ortamda bulunduklarında; germinasyon ve miçelyal büyüme, bunun sonucunda da sonradan oluşan sporulasyon meydana gelir. Bozulmuş yiyecekler, süs bitkileri, buhar ve ventilasyon araçları, su geçiren iyi yalıtılmamış borular hastanelerdeki fungal sporların kaynağı olabilmektedir. Uygun olan bu ortamlarda funguslar rahatça çoğalabilmekte ve bu ortamlar fiziksel olarak uyarılırsa çevreye çok miktarda fungal spor yayılabilmektedir (19,20).

Günümüzde İA'nın olası geçiş yollarından birisinin hastane suları olduğundan da kuşkulaniılmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde çeşitli hastanelerde lavabo ve duş başlıklarından fırsatçı fungal patojenler üretilmiştir. Duş öncesi ve sonrasındaki örneklemeler havadaki *Aspergillus* spor sayısında belirgin artış olduğunu göstermiştir. Bu artışa duş alma sırasında duş başlığında bulunan sporların açığa çıkmasının neden olduğu düşünülmektedir. Hastalar spor taşıyan aeresollerini inhale edip infekte olabilir. Alternatif olarak banyo duvar ve tabanında bulunan sporlar duş alma sırasında meydana gelen hava akımı değişiklikleriyle yayılabilir. Bu bulgunun klinikle ilişkisi henüz yeterince açık değildir (21).

Klinik aspergilloz gelişiminde kronik düşük seviyede endemik *Aspergillus* sporlarının mı yoksa ani artan sporların yüksek inokülasyonunun mu daha etkili olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bununla bağlantılı olarak çeşitli araştırmacılar *Aspergillus* türlerinin etken olduğu infeksiyonların çoğunlukla hastanelerdeki onarım faaliyetleri sırasında veya hemen sonrasında meydana geldiğini belirtmişlerdir. Bazı araştırmacılar da kötü çalışan kontamine olan havalandırma sistemlerini salgından sorumlu tutmuştur. Onarım çalışmaları veya farklı nedenlere bağlı olarak meydana gelen hastane havasındaki *Aspergillus* sporları artışını saptamak zordur ama salgınları öngörmek açısından çok önemli olabilmektedir. Çünkü havadaki *Aspergillus* sporları yoğunluğuyla İA sıklığı arasında doğrudan ilişki olduğu düşünülmektedir (22,23).

Eski hastane binalarının havalandırma sistemleri modernize edildiğinde İA oranlarının azaldığı rapor edilmiştir (24). Ayrıca immün kompromize hastaların bulunduğu hastane bölümlerine High-efficiency particulate air (HEPA) filtre ünitelerinin yerleştirilmesiyle hem solunan havadaki *Aspergillus* spor sayısında, hem de İA insidansında belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir (25). Arnow ve arkadaşlarının yaptığı prospektif bir çalışmada; metreküpteki *A. Fumigatus* ve *A. Flavus* spor konsantrasyonlarının $<0,2$ 'den; $> 1,1$ 'e yükselmesinin immün kompromize hastalardaki İA insidansının %0,3'ten, %1,2'ye artmasına neden olduğu gösterilmiştir (26).

2.3. Hava Kontaminasyonunu Belirleme Yöntemleri

Başlıca üç yöntem kullanılır:

1. Elektronik Partikül Sayacıları

Bu cihazlar daha çok askeri, elektronik ve uzay endüstrisi gibi alanlarda temiz odaların denetiminde kullanılmaktadır (27).

2. Sedimentasyon Yöntemi

Hastane havasının mikrobiyolojik örneklemesinde kullanılan en eski yöntemdir. Kolay ve ucuz olması nedeni ile günümüzde de sık tercih edilmektedir. Örnekleme alanında katı besiyeri içeren plakların kapakları açık olarak belli süre (15 dakika) bırakılması ile gerçekleştirilir. Sedimentasyon yönteminin dezavantajı havadaki partiküllerin besiyerine düşmesi prensibine dayanmasıdır. Partiküllerin sedimentasyon hızları boyutlarından, biçimlerinden ve atmosfer hareketlerinden etkilendiği için bu yöntem ile sedimentasyon hızı düşük bazı partiküller atlanabilir (27).

3. Volümetrik Hava Örnekleme Yöntemi

Belli hacimde hava örneği alarak metreküp veya fitküp'teki mikroorganizma sayısını belirleyen yöntemlerdir(27).

Bu yöntemde steril jelöz filtreler veya doğrudan besiyerine ekim yapan cihazlar kullanılır (28,29).

Filtre kullanan cihazlarda vakum etkisiyle belli hacimdeki hava filtre üzerinden geçirilerek mikroorganizma taşıyan partiküllerin bu filtrele tutunması sağlanır. Daha sonra bu filtreler steril şartlarda uygun besiyerlerine yerleştirilir, 37°C’de etüvde 72 saat inkübe edilir. Oluşan koloniler ayılarak metreküp (m³)’teki mikroorganizma saptanır ve sayısı hesaplanabilir. Bu cihazlarda emilecek hava hacmi ve süresi ayarlanmakta ve cihaz bu işlemleri otomatik olarak yapmaktadır. Örneklenen hava hacmi arttığı için bu yöntemin duyarlılığının sedimentasyon metodun göre daha yüksek olduğu öne sürülmektedir. Bu yöntemin dezavantajı uzun süreli örneklemelerde kuruyabilmesi ve besiyerine aktarımı sırasında kontamine olabilesidir (30).

2.4. Hastanelerde Hava Kalitesini Arttırıcı Uygulamalar

Ventilasyon sistemlerinden beklenen fonksiyon bulundukları binadaki havanın optimum sıcaklık ve neme sahip olmalarını sağlamalarıdır. Hastane binası söz konusu olduğunda ise bu fonksiyona personelin ve hastaların sağlığını koruyacak özellikte bir hava akımının sağlanması da eklenir (31).

Hastane içinde özel ventilasyon gereken bölümler; pozitif basınçla korunmuş hastane odaları, negatif basınçlı izolasyon odaları ve ameliyathanelerdir. Bu bölümlerde nozokomiyal infeksiyon riskinin veya sağlık personelinin solunum yoluyla bulaşan patojenlere maruz kalma riskinin minimuma indirilmesi için özel ventilasyon sistemlerine ihtiyaç duyulur (32,33).

2.5. İnvaziv Aspergilloz Açısından Yüksek Riskli Hastane Bölgelerinde Hava Kalitesini Arttırıcı Uygulamalar

Özellikle tanısı zor ve tedavisi güç olduğu için İA’u kontrol altına almanın en iyi ve en ucuz yolu riskli hastaların bulunduğu ortamlarda hava kontaminasyonunu en aza indirmektir (29,34).

Center for Disease Control and Prevention (CDC) yüksek riskli bölgeler için çevre stratejileri önermektedir, bu öneriler:

1. Gelen havanın HEPA filtre filtrasyonu
2. Doğrudan oda hava akımı
3. Koridora göre pozitif hava basıncı

4. Uygun izole edilmiş odalar
5. Oda hava değişiminin yüksek oranda olmasını kapsamaktadır (34).

Hasta odası ile oda dışındaki alanlar arasında $> 2,5$ Pa'lık bir basınç farkı bulunmalı ve saatte 3-10 hava değişimi sağlanmalıdır. Filtre edilen havanın akım yönü hastadan koridora doğru olmalıdır (29,34).

Yüksek riskli ünitelerde HEPA filtre ve/veya Laminar Air Flow (LAF) kullanımının İA riskinde azalma sağlamıştır fakat sıfıra indirememiştir. Bunun nedeni hastaların hastaneye kabulden önce Aspergillus ile kolonize olmaları veya tanı ve tedavi prosedürleri nedeniyle hastaların bu güvenli ortamdan ayrılmaları olabilir (34,35).

CDC rehberleri yüksek riskli hastaların hastane yapım onarım çalışmaları, temizlik aktiviteleri, halılar, kontamine gıdalar, saksı bitkileri ve çiçek aranjmanları gibi potansiyel kaynaklara maruziyetini en aza indirilmesi için hastanelerin denetlenmesini önermektedir (34).

Hastane mühendislik ve mutfak personeli ile de enfeksiyon kontrol stratejileri açısından işbirliği içinde olunmalıdır (34).

CDC ve Infectious Diseases Society of America (IDSA)'nın önerilerine göre allojenik kemik iliği alıcıları için hazırlanan odalardaki havalandırma sisteminde $> 0,3 \mu\text{m}$ büyüklüğündeki partikülleri filtre edebilen HEPA filtreleri bulunmalıdır. Özellikle hastanede yapım onarım çalışmalarının yürütüldüğü dönemlerde, uygun filtrasyon daha büyük önem taşır. Hahn ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği çalışmada onarım çalışmaları sırasında meydana gelen havadaki partikül artışıyla ilişkili olarak bir İA salgını meydana geldiği anlaşılmıştır. Bu salgın sırasında HEPA filtre kullanılan alanlarda, havada taşınan partikül artışı meydana gelmediği saptanmıştır. Hava, hasta odasına bir yandan girmeli ve bunun tam karşısındaki taraftan terk etmelidir. Hasta odasında sürekli pozitif basınç sağlanmalı, odayla koridor ya da giriş odasındaki basınç farkı ($>2,5$ Pa) korunmalıdır. Giriş odasında koridora oranla pozitif basınç olmalıdır, bunun tek istisnası solunum izolasyonu uygulanması gerektiren bir durum olmasıdır. Havalandırma sisteminin rutin bakımı sonrasında sistem yeniden çalıştırıldığında, enfekte partikül sayısında ani bir artış gelebileceği için enfeksiyon kontrol ekibi ve sorumlu personel arasında sürekli iletişim sağlanmalıdır (30,34).

2.6. Hastanelerde Yapım Onarım Faaliyetleri Planlanırken Alınması Gereken Önlemler

Hastane yapım onarım faaliyetleri planlandığında yüksek riskli hastaları havadaki yüksek spor konsantrasyonlarına maruz bırakmayacak stratejiler uygulanmalıdır (35).

Yapım onarım çalışmalarının yapıldığı bölgeler, hastalara bakım veren alanlardan, tavandan tabana kadar uzanan toz geçirmez bir bariyerle ayrılmalı, bu bariyerin hava geçirmeyecek şekilde izolasyonu sağlanmalıdır. Eğer bu tarz bariyerlerin oluşturulması mümkün değilse, hastaların yapım onarım çalışmaları tamamlanana ve sonrasında gerekli temizlik yapılan kadar o bölgeden uzaklaştırılmaları gereklidir (29,35).

Hastane içinde veya çevresinde yapım onarım çalışmalarının devam ettiği sürece kemik iliği nakli alıcıları oda dışına çıkarken N95 tipi maske takmalıdır, Doğru kullanıldığı takdirde N95 maskeleri ile havadaki partiküllere maruziyet %90 oranında azaltılabilir (36).

2.7. Hava Kontaminasyonunun İzlemi

Nozokomiyal İA vakası geldiği zaman, CDC hastanede yatan hastaların ortaya çıkabilecek yeni vakalar için prospektif olarak takip edilmesini ve geriye dönük hastane mikrobiyolojisinin tekrar gözden geçirilmesini önermektedir. Korunmuş bölgelerde ayda bir, yüksek riskli bölge yakınında tadilat çalışmaları sırasında, hastalar yeni korunmuş alana kabul edilmeden önce veya onarım çalışmalarından sonra ve havalandırma sistemlerinin kalitesinde bozulma kuşkusu olduğu zaman çevresel surveyans önerilmektedir (35,37).

Aspergillus salgınını araştırma maliyeti çevresel örnekleme maliyetinden daha yüksektir (35).

Çeşitli örneklerden aynı fungal türlerin izole edilmesi veya her zamanki sayıda meydana gelen ani bir artış çevresel bir kaynağın mevcudiyetini akla getirmelidir. Bu durumlarda ilk olarak örnekleme faaliyetleri doğrulanmalıdır. Kapalı örnekleme alanında herhangi bir faaliyet (bir hava akımı gibi) olup olmadığı kontrol edilmelidir. Havalandırma sistemindeki kanalların ve ızgaraların hijyenik durumu teknik ekip tarafından kontrol edilmelidir (34,35).

2.8. Hastanelerde Su Kontrolü

Hastaneler, suyla bulaşan infeksiyonlar için riskli alanlardır. Hastane suyunun yanı sıra bununla bağlantılı olarak ıslak alanlar ve sıvı solüsyonlar mikroorganizmaların çoğalması veya canlı olarak uzun süre kalabilmesi için uygun ortamlardır. Şehir şebeke suyunun içilebilir ve sağlık açısından güvenilir olma zorunluluğu vardır. Hastaneler için de bu geçerli olup, hasta bakımı ve personel hijyeni için güvenli olması gereklidir. Özellikle *Legionella* spp. ve *Pseudomonas* spp. hastanede su sistemlerinde uygun ortamlar bularak çoğalabilir ve hastane kökenli infeksiyonlara neden olabilirler (38).

Çoğunlukla hava kaynaklı bulaşı bilinen aspergillus son yıllarda yapılan bir çalışmada hava yanında sulardan da izole edilmiş, moleküler analizler hastaların hem su hem de hava kaynaklı aspergillus sporları ile infekte olabileceklerini göstermiştir. Ancak henüz hastane su sistemlerinde *Aspergillus* spp. ile ilgili bilgiler sınırlıdır (39).

Su kaynaklı bulaşın başlıca yolları; 1)Direkt temas, 2)Suyun içilmesi, 3)İndirekt temas, 4)Aerosollerin inhalasyonu, 5)Kontamine suyun aspirasyonu şeklindedir. İlk üç yol çoğunlukla Gram negatif bakterilerin bulaşıyla ilgilidir (3). Aerosol oluşumu ise özellikle *Legionella* spp. bulaşında önemli olan bir yoldur. Su kaynaklı infeksiyonların gelişiminde 3 faktör gerekli olup, bunlar; suyun kontamine olması, etkenin kişiye ulaşması ve konağın duyarlı olmasıdır. Alınacak önlemler bu basamaklara göre planlanmalıdır (39). Uygun mimari alt yapı ve teknik donanım yanında, gerekli sürveyans, rutin temizlik ve dezenfeksiyon protokollerinin uygulanması su kaynaklı infeksiyonların kontrolünde ön plana çıkmaktadır. Hastaneler hasta profillerine ve imkanlarına göre kontrol stratejilerini belirlemek durumundadırlar (40).

3. ASPERGİLLUS ve İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ

İnvaziv fungal infeksiyonlar (İFİ) özellikle altta yatan risk faktörleri (nötropeni, kanser kemoterapisi, tranplantasyon, AIDS, kortikosteroid kullanımı gibi) olan hastalarda önemli mortalite ve morbitide nedenlerinden biridir (41).

Aspergillus doğada yaygın olarak bulunan bir küf mantarı olmasına karşın infeksiyon ajanı olarak önem kazanması yakın zamanda, modern tıbbın gelişimi ile geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının ve daha etkili immun süpressif tedavilerin sonucunda olmuştur (41,42).

Tüm dünyada inhalan küf sporlarının %0.1-22'si *aspergillus*'tur. Hastalık yapan türler sıklıkla *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus* ve *A. Nidulans*'tır, diğer aspergillus türlerinin hastalık etkeni olmaları nadirdir. *A.fumigatus* İA infeksiyonlarının yaklaşık %90'ında etken patojendir (43).

3.1. Mikoloji

Aspergillus genusu ilk defa 1729 yılında Floransa'da Micheli tarafından tanımlanmıştır. 1856 yılında Virshow mikroskopik olarak özelliklerini belirtmiştir (44).

Patojenik *Aspergillus* türleri kültürde 24–72 saat içinde ürer. İA'un en sık etkeni olan *A. fumigatus*'un diğer koloni morfolojisi gri-yeşilimsi renkte olup, hifaları diğer aspergillus türleri gibi, hyalin tarzında, septalı tipik 45°C açıyla dallanma gösterir (44).

3.2. Patogenez

Aspergillus infeksiyonlarına karşı konakçı savunması antikor oluşumundan çok fagositoz ile olmaktadır. Konidyalar infeksiyonu başlatan inhale partiküller olduğundan makrofajlar ve nötrofiller mantarı konidya safhasında hızla öldürerek ilk savunma hattını oluştururlar. Nötrofiller, sadece konidyalar retiküloendotelyal sistem (RES)'den kaçarsa ve miçel oluşumuna başarlarsa devreye girerler. İnvaziv aspergilloz infeksiyonlarının immün sistemi sağlam olan bireylerde görülmesi son derece nadir bir durumdur. Makrofaj ve nötrofillerin sayısının azaldığı veya fonksiyonun bozulduğu durumlarda *Aspergillus* infeksiyonlarına yatkınlık artar (44,45).

Aspergillus sporları havada sıklıkla saptanabilir, kurumaya dirençlidir ve kolayca yayılır. *Aspergillus* konidiyaları ile temas sonrası balgamda günlerce

saptanabilir. Sağlıklı insanların orofarenks ve gastrointestinal sistem floralarından izole edilebilmektedir (45).

Aspergillus sadece invaziv hastalık değil diğer non-invaziv ve yarı-invaziv sendromlara yol açabilir. Mikroorganizmanın kolonizasyonu ile birlikte fungus topu (aspergilloma), allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), kronik nekrotizan pnömoniden invaziv pulmoner aspergilloza ve doku invazyonu ile diğer sendromlara neden olabilecek invaziv veya yarı invaziv enfeksiyonlarla seyredebilir (44,46,47).

3.3. İnvazif Pulmoner Aspergillozis (IPA)

İnvaziv pulmoner aspergilloz ilk defa Rankin tarafından 1953 yılında bildirilmiştir (44).

İnvaziv pulmoner aspergilloz'da mortalite hızı nötropenik hastalarda %50'yi, kök hücre transplantasyon alıcılarında %90'ı aşmaktadır (48).

3.3.1. Risk faktörleri

İnvaziv pulmoner aspergilloz immün kompromize hastalarda daha sık görülmektedir. Major risk faktörleri; nötropeni, kök hücre ve organ transplantasyonu, uzamış ve yüksek doz kortikosteroid tedavi, hematolojik maligniteler, sitotoksik kemoterapi, AIDS ve kronik granülomatöz hastalıktır (49).

Nötropeni; mutlak nötrofil sayısının mm^3 'te 500'den az olmasıdır. İnvaziv pulmoner aspergilloz gelişme riski nötropeni süresi ve derinliği ile direkt ilişkilidir; bu risk nötropenik hastalarda ilk üç haftada %1/gün iken, üç haftadan sonra %4/gün olarak tahmin edilmektedir (50).

Solid organ nakli (özellikle akciğer transplantasyonu) ve kök hücre alıcıları IPA için riskli hasta grubudur. Kök hücre alıcılarında pre-engraftman dönemi, çok sayıda anti-rejeksiyon tedavisi ve graft-versus-host disease (GVHD) tedavisi (kortikosteroid, siklosporin vb) IPA gelişimi açısından kolaylaştırıcı faktörlerdir (50).

Allojenik heamopoetik stem cell transplantation (HSCT) şiddetli GVHD (grade III - IV) gelişimi açısından yüksek riskli gruptandır. Bu hastalarda IPA enfeksiyonu özellikle iki dönemde pik yapmaktadır; HSCT'yi takiben nötropeni ile birlikte ilk ay içinde, ikinci dönem ise GVHD tedavisi esnasında (ortalama HSCT'yi takiben 78-112

günlerde) görülmektedir. Bu hasta grubunda yapılan çalışmalarda aktif sitomegalovirüs infeksiyonunun IPA riskini 13.3 kat artırdığı bulunmuştur (51,52).

Yapılan çalışmalarda IPA infeksiyonu açısından konak ilişkili risk faktörleri olarak konakta tümör nekrozis faktör (TNF) reseptör tip-2 ve interleukin (IL-10) promoter nükleotid polimorfizmi, kemik iliğinde demir birikimi gibi faktörler öne sürülmüştür (53).

3.3.2. Klinik

Aspergillus, infeksiyöz sporlarının inhalasyonu ile sıklıkla alt solunum yollarına yerleşir. Çok nadiren IPA sinüsler, gastrointestinal sistem ve cilt – deri (kataterler, yanık) gibi diğer odaklardan kaynaklanabilir (54).

Hastaların semptomları genellikle non-spesifiktir ve bronkopnömoni ile seyreder; antibiyotiğe yanıtız ateş, öksürük, balgam, dispne başlıca semptomlardır (55).

Bazen hastalarda plöretik tarzda göğüs ağrısı (vasküler invazyonun yol açtığı pulmoner infarkt sonucu) ve hemoptizi (genellikle orta dereceli, bazen şiddetli) semptomları izlenebilir. IPA nötropenik hastalarda hemoptizinin önemli nedenlerinden biridir, bu semptom nötrofil gelişimiyle birlikte oluşan kavitasyonla ilişkili olabilir (55,56).

Aspergillus infeksiyonu hematojen yol ile diğer organ sistemlerine yayılarak solunum yolu semptomları dışında diğer semptomlara da neden olabilmektedir. Sıklıkla santral sinir sistemi tutulur ve menenjit, beyin absesine yol açarak bilinç kaybı, nöbetler gibi semptomlar görülebilir. Çok nadiren deri, böbrekler, plevra, kalp, ösefagus ve karaciğer tutulumu izlenebilir (57,58).

3.3.3. Tanı

İnvaziv pulmoner aspergilloz'un erken tanısı zordur; invazif hastalık için risk faktörlerinin iyi bilinmesi ve yüksek oranda klinik şüphe gerekmektedir (59).

Rutin tanı yöntemleri

1) Mikroskopik inceleme ve kültür: Alınan tüm örneklerdeki fungal yapılar direk ve boyalı mikroskopik inceleme ile görülebilmektedir. Balgam, bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde mantarlar sıklıkla kolonize olduğundan objektif sonuç vermeyebilir. Uygun zamanda yeterli miktarda örneklerin alınmaması ve uygun

koşullarda laboratuara gönderilememesi sonuçları etkileyen önemli faktörlerdendir. Mantarların kan kültüründe üretilmesi İFİ'ların tanısı için önemlidir. Son yıllarda lizis santrifüj yönteminin kullanılması mantarların kan kültürlerinde üretilmesini kolaylaştırmıştır (59,60).

Balgam örneğinde *Aspergillus* spp üremesinin önemi hastanın immün durumuna göre değişir. İmmün sistemi sağlam hastalarda balgamda *Aspergillus* spp üremesi hemen daima kolonizasyon olarak kabul edilir ve klinik önemi yoktur, antifungal tedavi genellikle gerekmez. İmmünkompromize hastalarda balgam örneğinde *Aspergillus* spp üremesi invaziv hastalık için yüksek prediktif değere sahiptir. Yapılan çalışmalarda lösemi ve HSCT hastalarında balgam örneklerinde *Aspergillus* spp üremesinin invaziv hastalık açısından pozitif prediktif değerinin %80-90 olduğu gösterilmiştir. Balgam örneklerinin negatif olması IPA infeksiyonunu dışlamamaktadır. Yapılan çalışmalarda IPA tanısı alan hastaların %70'inde balgam örneklerinde üreme olmadığı saptanmıştır (61).

Kesin tanı için biyopsi materyali olarak alınan doku örneklerinde mantar yapılarının gösterilmesi ve kültürde üremesi tanıda oldukça değerlidir (62).

2) Kültür dışı tetkikler: Torakoskopik veya açık akciğer biyopsisi ile akciğer dokusunun histopatolojik olarak incelenmesi altın standart olarak kabul edilmektedir. İncelemede akciğer dokusunu invaze etmiş septalı, dallanan hifa görülmesi ve dokuda *Aspergillus* üremesinin pozitif olması IPA infeksiyonu tanısı için diagnostiktir (63,64).

3) Galaktomannan: *Aspergillus* üremesi sırasında salınan hücre duvar komponentidir. ELISA yöntemi plazma, bronkoalveoler lavaj (BAL), beyin omurilik sıvısı gibi örneklerden çalışılabilmektedir (65).

Aspergillus için spesifiktir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir (> %30-100). Eşik değer 0.5 ng/ml'dir. Ardışık testlerle seviye takibi önerilir. 0.7'nin üstünde tek değer anlamlıdır. BAL örneklerinde eşik değer 1 tutulduğunda duyarlılık değişmeden özgüllük artmaktadır (66,67).

Galaktomannan (GM) testinin; çocuklarda GM içeren gıdaların tüketimi durumunda, piperasilin-tazobaktam gibi antibiyotiklerin kullanımında, GHVD varlığında ve multipl myelom hastalarında yanlış pozitifliği olabilir. Ayrıca antifungal

proflaksi alanlarda negatif sonuçlar saptanır. Ayrıca GM testi antifungal tedaviye yanıtın izlenmesinde de kullanılabilir (68,69,70).

4) Beta-D-glukan: *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Pneumocystis spp.*, *Fusarium spp.* gibi çoğu mantar etkenlerinin hücre duvarında bulunur. *Zygomycetes* ve *Cryptococcus* türlerinde yoktur. Duyarlılık %55-%95, özgüllük %77-%96'dır (59,71).

Haftada iki kez alınan ardışık örnekte çalışılması önerilir. Beta-D-glukan testinde; sellüloz membranla hemodiyaliz, intravenöz (İV) immunoglobulin, albumin, sellüloz filtre kullanılan IV infüzyonlar, seröz yüzeylere gazlı bez uygulaması, amoksisilin-klavulanik asit kullanımı, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bazı bakterilerle gelişen kan dolaşım enfeksiyonlarında yanlış pozitiflik olabilir (72).

Galaktomannan ve beta-D-glukan testlerine Akut myeloid lösemi (AML) ve Myelodisplastik Sendrom (MDS) gibi yoğun kemoterapi sonucu 10 günden fazla sürecek nötropeniye girmesi beklenen hastalara seri olarak bakılır (73).

Haftada iki kez bu tetkiklerin yapılması klinik, görüntüleme, endoskopik ve mikrobiyolojik incelemelerin yerini almamalıdır (59,73).

5) Moleküler testler: İnvaziv fungal infeksiyon (IFI) tanısında moleküler testlerin kullanımı sınırlıdır. Bu testlerde fungal deoksiribonükleik asit (DNA) yapıları serum, solunum yolu örneklerinden izole edilebilir. Bunun için belli bir türe yönelik primerler kullanılır. Ancak henüz pratik kullanıma giren standart bir Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) protokolü yoktur (59,74).

İnvaziv fungal infeksiyon tanısında kullanılabilecek PCR bazlı testlerin duyarlılığı %75-100, özgüllüğü %90'ların üzerinde, pozitif prediktif değeri ise %50'nin altındadır (74).

Bunların yanında yalancı pozitiflik oranının yüksek olması, ardışık örneklerle çalışılması gerekliliği bu testlerin kullanımını sınırlandırmaktadır (75).

6) Radyolojik görüntüleme: Geniş spektrumlu antimikrobiyal tedavi ile cevap alınamayan nötropenik ateşli hastalarda en sık akciğer tutulumu (%75) izlendiğinden tanı için Yüksek Rezolüsyonlu Akciğer Tomografisi (YRAT) çekilmesi önerilir. Konvansiyonel akciğer grafilerinde patolojik bulgu saptanma oranı %10 iken YRAT ile bu oran %50'lere çıkabilmektedir (59,76).

Konvansiyonel akciğer grafilerine göre YRAT ile patolojik bulgular 5 gün daha önceden saptanabilmektedir ve YRAT'ın İFİ'lar için negatif prediktif değeri (%97) yüksektir. İFİ'larda nodül (%79), plevral efüzyon (%48), buzlu cam görünümü (%37), konsolidasyon (%31), kavitasyon (%12.9) önemli radyolojik bulgulardır (76,77).

Özellikle en sık akciğer tutulumu olarak izlenen İPA'da halo, hava-hilal belirtisi, kavitasyon saptanır. Ayrıca halo bulgusu *Zygomycetes*, *Fusarium*, *Nocardia*, *Scedosporium*, *Pseudomonasaeruginosa* infeksiyonlarında, *Wegener* granülomatozis ve solid tümörlerde de görülebilmektedir. Halo bulgusu nodüler infiltrasyon ve onun etrafındaki kanama ve ödeme bağlı buzlu cam görünümüdür. Pulmoner aspergillozis'te erken dönem bulgusudur. Hava-hilal bulgusu ise geç dönem bulgusudur (77).

Akciğer dışında paranazal sinüslerin de tomografi ile riskli hastalarda İFİ için mutlaka görüntülenmesi gerekir. Nötropenik ateş tanısıyla takip edilen hastaların nötropeniden çıktıkları dönemde izlenen ateş yüksekliği, batın sağ üst kadranda hassasiyet, hepatosplenomegali, sarılık ve alkalen fosfataz düzeylerinde artma durumunda özellikle dissemine kandida infeksiyonu düşünülmelidir. Hastaların batın incelemesinin ultrasonografi, tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile yapılması gerekmektedir (76,77).

Tanısal testlerin yorumlanması

Fungal infeksiyonlarla uğraşan klinisyenlerin karşılaştıkları en önemli sorunlardan birisi ellerinde yeterli veri yokken, uzamış ateşi olan nötropenik bir hastada maliyeti yüksek olan ve yan etkileri fazla olabilen antifungal ilaçları başlama kararıdır. Özellikle hematolojik malignitesi olan ya da kök hücre nakli yapılan hastalarda invazif aspergilloz riskinin yüksek olması bu durumda karar vermenin önemini de ön plana çıkartmaktadır. Ancak tanıda gecikme invaziv aspergillozda en önemli sorundur. Bu etken kan kültürlerinde nadiren ürer ve kan kültürlerindeki üremeleri genellikle kontaminasyon olarak kabul edilir. Solunum yolu sekresyonlarından alınan kültürlerin duyarlılığı düşüktür. İnvazif aspergillozlu hastaların balgam örneklerinin ancak %8-34'ünde, BAL örneklerinin ise %45-62'sinde üreme olur. Tanı için histopatoloji gereklidir ancak belirgin pansitopeni, solunum sıkıntısı ve kanama riski engelleyici faktörlerdir (78,79).

Gerçekten de klinik araştırmalara bakıldığında bu görülebilir. Bir çalışmada, çalışmaya alınan hastalarda gösterilen kanıtlanmış yedi invazif fungal infeksiyonunun (İFİ) 5 tanesinde sonuç otopsi sonrası elde edilmiştir. Bu nedenle ampirik antifungal tedavi sık uygulanan bir yaklaşımdır. ABD’de ve Avrupa’da ampirik antifungal tedavi alanların ancak %20-25’i gerçek anlamda İFİ’dir. Bilinen başka bir gerçek ise ampirik tedavi ile Aspergilloz sıklığı %2-10 civarında iken, ampirik tedavi yapılmayan ve nötropenisi uzun süren olgularda bu oranın %30’lara yaklaştıdır. Ampirik yaklaşımdan kurtulmanın tek yolu doku tanısı ya da kültür sonucu ile fungal infeksiyonun gösterilmesidir. Bunun çok sınırlı sayıda hastada gerçekleşmesi nedeni ile bu hasta grubunda fungal infeksiyonların tanısı için ‘surrogate marker’ adı verilen ve doğrudan infeksiyon etkenini göstermese de, bunun varlığına işaret eden veriler kullanılır. Bunlar arasında en sık kullanılanları radyolojik görüntüleme ve serolojik testlerdir (78,80).

Hematolojik maligniteli hastalarda en sık yapılan radyolojik görüntüleme akciğere yöneliktir ve Yüksek Rezolusyonlu Akciğer Tomografisi (YRAT) en sık kullanılan yöntemdir. Akciğerin hedef organ olarak seçilmesinin nedeni ateşli nötropenik hastalarda akciğer tutulumunun %75, otopsilerde %60-90 arasında saptanmasıdır. Ayrıca nötropeni varlığında öksürük ve balgam, akciğer infiltrasyonu, kavitasyon ve ampiyem gelişimi belirgin azalır, bu nedenle konvansiyonel akciğer grafilerinde patoloji saptanamayabilir. Yine sistematik çekilen YRAT’ın sağkalıma olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. YRAT’de görülen halo bulgusu, hava-hilâl belirtisi ve kavitasyon genellikle pulmoner aspergilloz için tipik bulgular olarak kabul edilir. Ancak bunların patognomonik olmadığı bilinmelidir. Serolojik testler de tanıya yardımcı olmaktadır. Özellikle galaktomannan testi 2003 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylandıktan sonra klinikte yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. *Aspergillus*’a özgül olan bu testin olumsuz tarafı yalancı pozitifliğinin olabilmesidir. Bu nedenle çocuklarda önerilmemektedir (78,81).

Galaktomannan ve YRAT’nin birlikte tanı kriteri olarak kullanımı, İPA’un erken tanısı ve gereksiz antifungal kullanımının önlenmesi açısından yararlı bulunmuştur (81).

Beta-glukan testi de yararlı olabilmekle birlikte *Aspergillus*’a özgül olmayan pan-fungal bir test olması kullanımını sınırlayabilmektedir. Tüm bu sorunlar klinik çalışmalara da yansımaktadır. Bu alanda yapılan klinik araştırmaları değerlendirmek güç

olmaktadır. Bunun nedeni hastaların komplike olması tanıların aynı şekilde karmaşık olması ve çoğu olguda fungal infeksiyonun doğrulanmasının zor olmasıdır (81).

Avrupa tarafını EORTC (Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu), ABD’nde ise MSG (Mikoz Çalışma Grubu) tarafından, 2002 yılında EORTC/MSG İnvazif Fungal İnfeksiyonlar tanımları yayınlandı. Bu tanımlar ya da bu kılavuz 2008 yılında yenilenmiştir. Buna göre bu tanımlar yalnız klinik ve epidemiyolojik araştırmalar için yapılmaktadır ve günlük tıp pratiğinde kullanılamazlar (78,82).

İlk kılavuz hematolojik kanser ve kök hücre nakli ile ilgili iken, son kılavuzda buna solid tümör ve immunsupresse hastalar da eklenmiştir. Son kılavuzda, daha şüpheli fungal infeksiyon tanımı daraltılırken, olası fungal infeksiyon tanımı genişletilmiştir (78,83). Bu uzlaşma metnine göre invazif fungal infeksiyon olasılığını arttıran durumlar 3 alt başlıkta incelenmektedir:

1. Konakçı faktörleri
2. Klinik faktörler
3. Mikrobiyolojik faktörler.

1) Konakçı faktörleri

Kök hücre alıcıları, 10 gün ya da daha uzun nötropeni olanlar ($<500/\text{mm}^3$), 3 haftadan fazla 0.3 mg/kg üstü prednizon kullanımı, son 90 günde T hücre baskılayıcılarının kullanımı (siklosporin, TNF- α blokörleri, monoklonal antikorlar-alemtuzumab gibi) veya nukleozid analogları kullanımı, herediter ciddi immünyetmezlik (kronik granülomatoz hastalık) gibi faktörler olarak tanımlanmaktadır (78,82).

Burada dikkati çeken en önemli özellik daha önce konakçı faktörü olarak tanımlanan ateşin burada yer almamasıdır. Tablo 3.1’de konakçı faktörleri gösterilmiştir (78,82).

Tablo 3.1. EORTC konakçı faktörleri.

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Kök hücre alıcıları• 10 gün ya da daha uzun nötropeni $<500/\text{mm}^3$• 3 haftadan fazla >0.3 mg/kg prednizon kullanımı• Son 90 günde T hücre baskılayıcılarının kullanımı (cyclosporine, TNF-α blokörleri, monoklonal antikorlar (alemtuzumab gibi) veya nukleozid analogları kullanımı• Herediter ciddi immün yetmezlik (kronik granülomatoz hastalık vb.) |
|--|

2) Klinik faktörler

Klinik faktörlerde de değişiklikler vardır. Daha önceki tanımlarda olan majör ve minör kriterler ayırımı kalkmıştır. Burada en önemli değişiklik radyolojik görüntüleme ile ilgilidir. Daha önce halo, hava-hilâl ve kavitasyon olarak kabul edilen akciğer bulgularına halonun eşlik etmediği nodül, kama lezyonlar ve koyu konsolidasyon gibi bulgular eklenmiştir.

Ayrıca trakeobronşit, sinonazal infeksiyon, santral sinir sistemi infeksiyonu ve dissemine kandidiyaz tanımları yer almaktadır.

3) Mikrobiyolojik faktörler

Burada ayırım kullanılan yönteme göre değil, tanıma göre yapılmaktadır. Ayrıca endemikmikozlar için de ayrı tanımlar vardır. Kanıtlanmış invazif fungal infeksiyon diyebilmek için etkenin görülmesi şarttır (Tablo 2.2). Buna göre doku faktörleri olarak da tanımlayabileceğimiz:

- a) Histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik inceleme ile iğne aspirasyonunda veya biyopsi örneğinde hifa oluşumuna eşlik eden doku hasarı (mikroskopik veya görüntüleme ile infiltrat ya da lezyon),
- b) Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden küf üretilmesi (BAL, sinüs kavitesi ve idrar hariç) varsa buna kanıtlanmış İFİ demek mümkündür.

Kan kültürü ise *Aspergillus* için geçerli değilken, *Fusarium* için geçerlidir. Mayalarda ise,

- a) Maya veya psödohif gösteren mukozadışı alanların biyopsi/iğne aspirasyonu,
- b) Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden maya üretilmesi,
- c) Uyumlu klinik bulgu ve belirti olanlarda kan kültüründen *Candida* ve diğer mayaların üretilmesi kanıtlanmış İFİ tanısı için geçerlidir.

Bunlar olmadığında zaman, doğrudan (sitoloji, mikroskopi veya kültür) balgamda, BAL'da, bronş fırçalama örneğinde veya sinüs aspiratında küf örneği, yani küf mantarına işaret eden fungal yapı ya da kültür ile küf mantarı (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes* veya *Scedosporium* spp.) gösterilmesi veya dolaylı testlerle (antijen ya da hücre duvarı yapısı saptanması) plazma, serum, BAL veya beyin-omurilik sıvısı

(BOS)’nda GMile aspergilloz tanısı, serumda beta-Dglukanile kriptokok ve zigomikoz dışı İFİ tanısı konabilir. Ancak bu testlerin hiçbiri kanıtlanmış İFİ tanısı koymak için yeterli olmayıp, olası İFİ hastalarının tanımı için geçerlidir.

Tablo 3.2. Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon tanısında doku kriterleri.

Küf	Maya
1. Histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik inceleme ile iğne aspirasyonunda veya biyopsi örneğinde hifa oluşumuna eşlik eden doku hasarı (mikroskopik veya görüntüleme ile infiltrat ya da lezyon)	1. Maya veya psödohif gösteren mukoza dışı alanların biyopsi/iğne aspirasyonu
2. Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden küf üretilmesi (BAL, sinüs kavitesi ve idrar hariç)	2. Normalde steril olan, ancak klinik veya radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu anormal bir bölgeden alınan kültürden maya üretilmesi
3. Uyumlu klinik bulgu ve belirti olanlarda kan kültüründen <i>Fusarium</i> gibi küf mantarları üretilmesi	3. Uyumlu klinik bulgu ve belirti olanlarda kan kültüründen <i>Candida</i> ve diğer mayaların üretilmesi

Tanımlar

Yukarıdan da anlaşılabilceği gibi klinik araştırmalarda İFİ’lar 3 grupta tanımlanmaktadır:

Kanıtlanmış, olası ve şüpheli.

Bu tanımların gerçekleştirilmesi için 3 grup faktör kullanılmakta: Konakçı, klinik ve mikrobiyolojik faktörler ya da bulgulardır (78,81).

Kanıtlanmış İFİ

Mikrobiyolojik faktörler arasında yer alan ve daha önce sıralanan doku faktörlerinin varlığı kanıtlanmış İFİ tanımı için yeterlidir. Tanım gereği buna eşlik eden konakçı ve klinik faktörlerin varlığı beklenir (78, 82).

Olası İFİ

Bu tanımda konakçı faktörü, klinik faktör ve ayrıca doku faktörü içermeyen mikolojik faktör birlikte olmalıdır. Örneğin nötropenisi olan, akciğerinde nodülü olan ve GM pozitif olan bir hasta bu gruba girer (78)

Şüpheli İFİ

Bu tanımda konakçı faktörüne eşlik eden ya klinik bulgular ya da mikolojik faktörler vardır. Öneğin nötropenik, akciğer lezyonlu bir hasta veya uzun süredir kortikosteroid alan ve GM pozitif olan hasta bu gruba girer (78).

Sonuç olarak, 2002’de başlayan 2008’de yenilenerek devam eden EORTC tanımları, invazif fungal infeksiyonları tanımlamada somut kriterlere dayandığı için özellikle klinik araştırmalarda çok yararlı olmuştur. Ancak, unutulmaması gereken bu tanımların günlük tıp pratiğine her zaman uygulanamayabileceğidir. Ayrıca özellikle nötropenik olmayan hastalarda *Aspergillus*’un farklı klinik tabloları olabileceği unutulmamalıdır (78,82).

3.3.4. Tedavi seçenekleri

Vorikonazol ve Amfoterisin-B ilk seçenek olarak tercih edilmesi gereken antifungal ilaçlardır (84,85).

1) Vorikonazol

Geniş spektrumlu triazol grubu antifungal ilaçtır (84). Prospektif, randomize, çok merkezli çalışmalarda Amfoterisin-B’ye nazaran 12 haftalık tedaviye yanıt hızı (%53 vs %32) ve 12 haftalık sağkalım oranı (%71 vs %58) daha yüksek saptanmıştır. IPA tedavisinde primer tercih edilmesi önerilmektedir (84,86).

Parenteral ve oral formları mevcuttur. Tedavi doz iv 6 mg/kg günde iki defa ilk gün sonrasında idame dozu 4 mg/kg günde iki defa olarak önerilmektedir. Bir hafta parenteral tedavi sonrasında oral formülüne değiştirilebilir (87).

Yan etkileri orta dereceli olup, sıklıkla görülen yan etkisi görme bozukluğuyla ilişkilidir, renk ayırımında güçlük ve fotofobi görülebilir. Cilt reaksiyonları ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme daha nadir görülen yan etkilerdir (87,88).

Vorikonazol’un önemli ilaç etkileşimleri mevcut olup, tedavide göz önünde bulundurulması gerekmektedir (örneğin sikloporin, warfarin, terfenadin, karbamazepin, kinidin, rifampin, statinler gibi) (88).

2) Amfoterisin-B

Polyen grubu antifungal olup, etkisini fungus hücre duvarında bulunan ergosterole bağlanarak apoptosis yolu ile membran hasarı oluşturarak göstermektedir (85). Parenteral formu bulunmaktadır. IPA enfeksiyonu için klasik Amfoterisin - B önerilen doz 1-1,5 mg/kg/gündür. Önemli yan etkileri bulunmaktadır; Nefrotoksisite, elektrolit bozuklukları ve hipersensitivite reaksiyonları en önemli yan etkileridir. Lipid bazlı preparatlarında (lipozomal Amfoterisin-B, lipid kompleks amfoterisin-B) bu yan etkiler nadir izlenmektedir (85,89)

Lipid bazlı preparatlarda tedavi dozu 3-5 mg/kg/gün'dür (85).

3) Ekinokandinler

Standart tedaviye yanıtızsız veya ilk tercih antifungal ilaçların kontraendike olduğu durumlarda tedavide düşünülebilir (84). Fungal hücre duvarında bulunan (1,3) β -D-glukan sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Tedaviye refrakter olgularda kurtarma tedavisi stratejisinde kombinasyon olarak eklenmesi çeşitli çalışmalarda önerilmektedir (84,88).

4) Posakonazol

Geniş spektrumlu triazol grubu antifungal ilaçtır (84). Sadece oral formu mevcut olup, kurtarma tedavisi stratejisinde alternatif olabilir (86).

Antifungal antibiyotik dışı tedavi seçenekleri

1) Cerrahi; Masif hemoptizi veya perikarda yayılım vb. durumlarında sınırlı düzeyde önerilebilir (84,91).

2) İmmünomodülatör tedavi: İnvaziv pulmoner aspergilloz'un tedavisinde koloni stimulan faktörler (CSF) veya İnterferon- γ immün supresyonun azaltılması yolu ile antifungal tedaviye destek olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda CSF'lerin kemik iliğinde nötrofil yapımını stimüle ettiği ve nötrofillerin funguslara karşı fagositik aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (91).

3) Granülosit tranfüzyonu; Uzamış nötropeni ve hayatı tehdit edici enfeksiyonlarda potansiyel destek tedavisidir. Yapılan randomize çalışmalarda IPA tedavisinde yararlı olduğu bildirilmiştir (84,91).

3.3.5. Profilaksi

İnvaziv pulmoner aspergilloz infeksiyonu immünsuprese hastalarda yönetimi ve tedavisi güç, maliyeti yüksek, mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan bir infeksiyon hastalığıdır (92). Bütün bu sorunlar göz önünde bulundurularak IPA infeksiyonu gelişim riskini azaltmak için riskli hastalarda antifungal profilaksi önerilmektedir (93). İnvaziv fungal infeksiyonların profilaksisinde önerilen ilaçlar ve dozları Tablo 3.3'te gösterilmiştir.

Tablo 3.3. İnvaziv fungal infeksiyonlarda önerilen profilaksi yaklaşımı.

Antifungal grup	Antifungal ilaç	Önerilen doz
Triazoller	Flukonazol	200 – 400 mg / gün po / iv
	Itrakonazol	200 – 300 mg / gün po BID
	Vorikonazol	200 – 300 mg /gün po / iv BID
	Posakanozol	200 mg / gün TID po
Polyenler	Lipozomal Amphoterasin-B	10 mg / kg / hafta iv
Ekinokandinler	Micafungin	50 mg / gün iv

4. MATERİYAL ve METOD

Çalışma Aralık 2011 – Temmuz 2012 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi 'nde

1. Erişkin KİT Ünitesi
2. Erişkin Hematoloji Servisi (HS)
3. Pediatrik Hematoloji Servisi (HS)
4. Pediatrik KİT Ünitesi 'nde

planlanarak prospektif olarak yapılmıştır.

4.1. Örneklerin Alınması

1.a) Hava örneklerinin alınması

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi KİT Ünitesi hasta odalarında 0,5 µm boyutundaki partikülleri %99,97 etkinlikte süzen HEPA filtreler kullanılmaktadır. HS klima santralinde de 0,5 µm boyutundaki partikülleri %95,90 etkinlikte filtreler kullanılarak havalandırılması sağlanmaktadır.

Erişkin ve Pediatrik HS'nin 2 hasta odasından, erişkin ve pediatrik KİT Ünitesinden 2 hasta odasından, bu odaların tuvalet/banyosundan, servis koridorundan olmak üzere 10 bölgeden 8 ay süreyle aylık hava örnekleri alınmıştır.

Örnekleme aynı noktalardan ve günün aynı saatlerinde (sabah 09.00-12.00) yapılmıştır.

1.b) Hava örnekleme yapılan yerler

Çalışma planına göre sekiz ay boyunca, her ay 18 farklı noktadan örnekler toplanmıştır. Bu alanlar şunlardır:

- | | |
|---|---------|
| 1) Pediatrik hematoloji servisi koridoru | (Hpk) |
| 2) Pediatrik hematoloji hasta odası – I | (H 1a) |
| 3) Pediatrik hematoloji servisi hasta odası banyosu – I | (H 1b) |
| 4) Pediatrik hematoloji servisi hasta odası – II | (H 2a) |
| 5) Pediatrik hematoloji servisi hasta odası banyosu –II | (H 2 b) |
| 6) Pediatrik KİT Ünitesi hasta odası I | (H 3 a) |
| 7) Pediatrik KİT Ünitesi hasta odası banyosu I | (H 3 b) |

8) Pediatrik KİT Ünitesi hasta odası II	(H 4a)
9) Pediatrik KİT Ünitesi hasta odası banyosu II	(H 4b)
10) Erişkin hematoloji servisi Koridoru	(Hk)
11) Erişkin hematoloji hasta odası I	(H5a)
12) Erişkin hematoloji servisi hasta odası banyosu I	(H5b)
13) Erişkin hematoloji servisi hasta odası II	(H 6a)
14) Erişkin hematoloji servisi hasta odası banyosu II	(H 6 b)
15) Erişkin KİT Ünitesi hasta odası I	(H 7a)
16) Erişkin KİT Ünitesi hasta odası banyosu I	(H7b)
17) Erişkin KİT Ünitesi hasta odası II	(H 8a)
18) Erişkin KİT Ünitesi hasta odası banyosu II	(H 8b)

2.b) Su örnekleme yapılan yerler

Çalışma planına göre sekiz ay boyunca, her ay 14 farklı noktadan su örnekleri toplanmıştır. Su örnekleri her ay günün aynı saatlerinde (saat 09.00-12.00) alınmıştır. Örnek alınan yerler şunlardır:

1. Ana su tankı	S1
2. Sıcak su tankı	S2
3. Pediatri hematoloji servisi hasta odası-1 banyo başlığından gelen su	(S3a)
4. Pediatri hematoloji servisi hasta odası -1 lavabo suyu geliş suyu	(S3b)
5. Pediatri hematoloji servisi hasta odası- 2 banyo başlığından gelen su	(S4a)
6. Pediatri hematoloji servisi hasta odası- 2 Lavabo suyu geliş suyu	(S4b)
7. Pediatrik KİT Ünitesi hast odası 1 banyo başlığı	S5
8. Pediatrik KİT Ünitesi hast odası 2 banyo başlığı	S6
9. Erişkin hematoloji servisi hasta odası 1 banyo başlığından gelen su	S7a
10. Erişkin hematoloji servisi hasta odası 1 lavabo geliş suyu	S7b
11. Erişkin hemtoloji servisi hasta odası 2 banyo başlığından gelen su	S 8a
12. Erişkin hemtoloji servisi hasta odası 2 lavabo geliş suyu	S8b
13. Erişkin KİT Ünitesi hasta odası 1 banyo başlığı	S9
14. Erişkin KİT Ünitesi hasta odası 2 banyo başlığı	S10

3) Örnek Alma Yöntemleri

i) Volümetrik hava örnekleme yöntemi

Hava kalite kontrol cihazına (airIDEAL BioMerieux) yerleştirilen bir adet Saboround Dekstroz Agar (SDA) besiyeri içeren petriye 100 litre/dakika hava akım hızıyla vakum etkisiyle havanın otomatik olarak ekimi gerçekleştirilmiştir. Örnekleme süresi odaların büyüklüğü ve beklenen kontaminasyon düzeyine bağlı olarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda belirlenmiştir.

ii) Su örneklerinin alınması

Su örnekleri Millipore cihazıyla 500 ml toplanarak, 50 cc/dk su akım hızıyla SDA besiyeri içeren petriye otomatik olarak ekimi gerçekleştirilmiştir. Örnekleme süresi ve kontaminasyon düzeyi alınan suyun yeri ve akım hızıyla ilişkili olarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir.

4.2. *Aspergillus* spp İdentifikasyonu

Alınan hava ve su örnekleri cihaz yardımıyla otomatize sistemle SDA agara inkube edilmiştir. Petriler de 48-72 saate olan üremeler değerlendirilmiştir. Öncelikle üremelerde kolonilerin makroskopik görünimleri incelenmiştir, maya morfolojisinde olan mantar üremeleri çalışmaya dahil edilmemiştir. Küf morfolojisinde üreyen mantarlar laktofenol pamuk mavisini ile boyanarak sporulasyon yapmış hiflerin mikroskopik olarak laktofenol pamuk mavisini ile boyanarak sporulasyon yapmış hiflerin mikroskopik özelliklerine göre cins ve/veya tür düzeyinde tanımlamaları yapılarak *Aspergillus* spp izolatları verifiye edilmiştir.

Daha sonra alınan örneklerdeki *Aspergillus* spp üremeleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda DNA gen analizi kullanılarak identik *Aspergillus* alt türleri tespit edilmiştir.

4.3. İnvaziv *Aspergillus* Vakalarının İzlemi

Erişkin ve pediatrik hematoloji ve KiT servislerinde sekiz ay içerisinde İA gelişen vakalar incelenmiştir.

Hastaların; cins, yaş, altta yatan hematolojik hastalık, kök hücre transplantasyon verileri toplanarak hastalardan alınan örneklerde *Aspergillus*spp üremeleri, histopatolojik örnekleri, serolojik/moleküler testleri, radyolojik görüntülemeleri, hastaların klinik tablosu değerlendirilerek vakalar EORTC/MSG İA tanı kriterlerine göre; kesin, olası ve şüpheli İA olarak gruplandırılmıştır.

4.4. İstatistiksel Analiz

Hastane havası ve hastane su sisteminden alınan örneklerde *Aspergillus* spp üremeleri ve hasta verileri Mikrosoft Excel dosyasına kaydedildi. İstatistiksel analiz SPSS 18.0 istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.

Hava ve su örneklerindeki *Aspergillus* spp üremelerinin gruplar arası ikili karşılaştırmaları ve hasta verileri Mann Whitney U testi, identik *Aspergillus* spp üremelerinin karşılaştırılması Wilconxon Signed Rank Test ile analiz edilmiştir.

P değeri< 0,05 ise anlamlı olarak bulunmuştur.

5. BULGULAR

5.1. Hava Ve Su Örneklerinde *Aspergillus spp* Üremesi Tespit Edilen Yerler

Çalışma planına göre belirlenen ünitelerden sekiz ayda toplam 144 hava ve 112 hastane su sistemi örneği alınmıştır.

Hastane hava örneklemelerinde toplam 16 *Aspergillus spp* üremesi tespit edilmiştir (%11,1). En fazla *Aspergillus spp* üremesi pediatrik hematoloji servisi koridorunda saptanmıştır (%37,5) olarak anlamlı bulunmamıştır. Hava örneklerinde *Aspergillus spp.* üreme yerleri Tablo 5.1’de gösterilmiştir.

Tablo 5.1. Hava örneklerinde *Aspergillus spp* üremesi tespit edilen yerler.

Üreme yerleri	Üreme sayısı (n= 16)	Yüzde p (%)
Hpk	6	37,50< 0,068
Hk	3	18,75<0, 116
H1b	3	18,75<0, 116
H3a	2	12,50< 0, 345
H6a	2	12,50< 0, 345
Toplam	16	100,00

Su örneklerinde toplam yedi *Aspergillus spp* üremesi saptanmış (%6,25), üç üreme pediatri servisi hasta odası banyo başlığından, bir üreme pediatri hasta odası lavabo musluklarının geliş suyunda, bir üreme erişkin hematoloji servisi hasta odası banyo başlığından, iki üreme ise erişkin KIT ünitesi hasta odası banyo başlığından üremiştir. İstatistiksel analiz ile incelendiğinde p değeri olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5.2).

Tablo 5.2. Su örneklerinde *Aspergillus spp* üremesi tespit edilen yerler.

Üreme yerleri	Üreme sayısı (n)	Yüzde p (%)
S4a	3	42,860< 0,073
S4b	1	14,286< 0, 441
S7a	1	14,286< 0, 441
S9	2	28,571< 0,322
Toplam	7	100,00

5.2. Saptanan *Aspergillus spp* Türlerinin Dağılımı

Hava örneklerinde üremeler göz önüne alındığında dokuz *A. fumigatus*, dört *A. flavus*, iki *A. niger*, bir *A. terreus* üremesi olmuştur. Su örneklerinde üremeler göz önüne alındığında üç *A. fumigatus* üç *A. Flavus*, bir tane *A. terreus* üremesi olmuştur. Hava ve su örneklerinde üreyen *Aspergillus* alt tipleri ve üreme yerleri Tablo 5.3'te gösterilmiştir.

Tablo 5.3. Hava ve su örneklerinde üreyen *Aspergillus* alt tipleri.

<i>Aspergillus spp</i>	Hava örnekleri					Su örnekleri				Toplam
	Hpk	H1b	H3a	Hk	H6a	S4a	S9	S7a	S4b	
<i>A.fumigatus</i>	3	2	2	1	1	-	2	-	1	12
<i>A.flavus</i>	1	1	-	1	1	2	-	1	-	7
<i>A.terreus</i>	-	-	-	1	-	1	-	-	-	2
<i>A.niger</i>	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2
Toplam	6	3	2	3	2	3	2	1	1	23

Hastane havasından alınan örneklerde dokuz *A. fumigatus* üremesi saptanmış olup (%56,25) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,045$). Hastane hava örneklerinde *Aspergillus* alt grup üremeleri ve yüzdeleri Tablo 5.4'te gösterilmiştir.

Tablo 5.4. Hava örneklerinde üreyen *Aspergillus* alt tipleri.

<i>Aspergillus spp</i>	Hava örnekleri					Toplam	%	p
	Hpk	H1b	H3a	Hk	H6a			
<i>A.fumigatus</i>	3	2	2	1	1	9	56,25	<0,045
<i>A.flavus</i>	1	1	-	1	1	4	25,00	<0,098
<i>A.terreus</i>	-	-	-	1	-	1	6,250	<0,218
<i>A.niger</i>	2	-	-	-	-	2	12,50	<0,120
Toplam	6	3	2	3	2	16	100,00	

Alınan su örneklerinde üreyen *Aspergillus* alt tipleri incelendiğinde en fazla üreme *A. fumigatus* ve *A. Flavus* saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 5.5).

Tablo 5.5. Su örneklerinde üreyen *Aspergillus* alt tipleri.

<i>Aspergillus</i> spp	Su örnekleri				Toplam	%	p
	S4a	S9	S7a	S4b			
<i>A.fumigatus</i>	-	2	-	1	3	42,85	<0,118
<i>A.flavus</i>	2	-	1	-	3	42,85	<0,118
<i>A.terreus</i>	1	-	-	-	1	14,29	<0,223
Toplam	3	2	1	1	7	100,00	

5.3. *Aspergillus* spp Üremelerinin Aylara Göre Dağılımı

Alınan hava örneklerinde *Aspergillus* spp üremelerinin aylara göre dağılımı incelendiğinde hava örneklerinde en fazla üreme Haziran 2012’de dört üreme (%25) ile saptanmış olup, bunu üç üreme ile Mayıs 2012 takip etmektedir (%18,75) Ocak 2012’de hava örneklerinde üreme olmamıştır.

Alınan su örneklerinde *Aspergillus* spp üremelerinin aylara göre dağılımı incelendiğinde en fazla üreme Haziran 2012’de saptanmıştır (2, %28,6). Aralık 2011 ve Şubat 2012 dönemlerinde üreme olmamıştır.

Hava ve su örneklemelerinde *Aspergillus* spp üremelerinin aylık ve mevsimsel olarak istatistiksel analizinde anlamlı bulgu saptanmamıştır (Tablo 5.6).

Tablo 5.6. Aylara göre *Aspergillus* spp dağılımı.

Zaman	Hastane havasında üreme	Su sisteminde üreme
Aralık 2011	2	-
Ocak 2012	-	1
Şubat 2012	1	-
Mart 2012	2	1
Nisan 2012	2	1
Mayıs 2012	3	1
Haziran 2012	4	2
Temmuz 2012	2	1

5.4. *Aspergillus* spp Üremelerin Gen Analizi İle Karşılaştırılması

Aynı alt grup *Aspergillus* üremeleri gen analizi ile karşılaştırılmıştır.

Aralık 2011’de Pediatri Hematoloji servis koridoru ve Pediatri Hematoloji servis hasta odası banyo havasından alınan hava örneğindeki *A. fumigatus* izolatları identik olarak saptandı.

Haziran 2012’de Pediatrik Hematoloji servis koridorundan alınan hava örneğinde üreyen *A. fumigatus* ve hasta odası tuvaletinden alınan *A. flavus* izolatları identik saptandı. Aynı dönemli alınan pediatrik hasta odası banyo başlığından alınan sudaki *A. fumigatus* izolatı hava örneklemelerindeki *A.fumigatus* izolatları ile identik saptandı.

Belirtilen yerler dışında ve diğer *Aspergillus* alt tipleri arasında identik mikroorganizma saptanmadı.

İdentik *Aspergillus* alt grupları üremeleri Wilconson Signed Rank Test ile analiz edildiğinde P değeri olarak anlamlı sonuç çıkmadı.

5.5. İnvaziv Pulmoner Aspergilloz Tanısı İle İzlenen Hastalar

Sekiz aylık hasta takibinde pediatrik yaş grubu 17 ve erişkin 21, toplam 38 İPA tanısı alan vaka incelenmiştir.

Hasta takiplerinde kültürlerinde *Aspergillus* spp üremesi olan ve histopatolojik İPA tanısı alan hasta yoktu.

Kanıtlanmış İPA tanısı alan hasta yoktu, olası İPA tanısı alan 11 (%28,95), şüpheli İPA tanısı alan vaka sayısı 27 (%71,05) olarak saptandı.

Hastaların takiplerinde hasta örneklerinde *Aspergillus spp* üreme olmaması nedeni ile hava ve su örneklerindeki *Aspergillus* spp üremeler arasında identik mikroorganizma açısından ilişki sağlanamamıştır.

Takip edilen hastaların olası ve şüpheli İPA tanısı aldığı dönemlerde 8 aylık dönemde aylık yüzdesel farklılık olmadığı belirlendi. Saptanan hava ve su örneklerinden üremeler ile İPA tanısı ile takip edilen hastalar arasında ilişki sağlanamamıştır.

İnvaziv pulmoner aspergillosis tanısı alan hasta verileri Tablo 5.7’de gösterilmiştir.

Tablo 5.7. İnvaziv aspergilloz tanısı ile izlenen hasta verileri.

	Pediatric (n = 17)	Erişkin (n = 21)
Altta yatan hastalık		
AML	8	11
ALL	3	2
Lenfoma	1	2
Diğerleri	2	1
KİT	3	5
Kanıtlanmış İPA tanısı	---	---
Olası İPA tanısı	5 (%29,4)	6 (%28,57)
Ortalama yaş	7,20	41, 65
Şüpheli İPA tanısı	12 (%70,59)	15 (%71,28)

6. TARTIŞMA

İnvaziv aspergillozis özellikle hematolojik malignitesi olan ve transplantasyon yapılan hastalarda gelişen ciddi bir infeksiyon olup, yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir (94).

Ortamdaki *Aspergillus* spor konsantrasyonu nozokomiyal İA meydana gelmesinde ana dış kaynaklı nedendir, primer olarak havanın bulaşta rol oynadığı bilinmektedir. Hastane hava filtrasyon sistemlerinin düzenlenmesine ve birçok merkezin bu sistemleri kullanmasına rağmen İA insidansı artmaktadır. Çeşitli hipotezlerde ve çalışmalarda hastanenin diğer yüzeylerinin de *Aspergillus* sporlarının hastane havasının kontaminasyonunda rol oynadığı ileri sürülmektedir (94,95).

Hastane su sisteminin de *Aspergillus* sporlarının hastane havasını kontamine etmekte rolü olabileceği düşünülmekte ve bu konu ile ilgili olarak hipotezler öne sürülmekte, çalışmalar yapılmaktadır. Ancak bu konuda çalışmalar ve veriler yetersiz olup, bu konu ile ilgili olarak çok sayıda veri toplanması ve çalışma yapılması gerekmektedir (96).

Anaissie ve Costa'nın 2002 yılında öne sürdükleri hipotezde; pahalı hastane hava filtrasyon sistemlerine rağmen İA insidansında artışın devam ettiği, bu nedenle *Aspergillus* sporlarının yayılımında hastanede hava dışı kaynakların da bulaşta rol oynayabileceği, öncelikli olarak hastane su sistemlerinin de araştırılması gerektiği belirtilmiştir. Hatta günümüz şartları da gözönünde bulundurularak çıkılan hipotezde hastanenin HEPA filtreleri olmayan yerlerinin *Aspergillus* sporlarının kaynağı olduğu öne sürülerek bu duruma "Primer Havayolu Geçişli *Aspergillosis*", hastane su sisteminden hastane havasına *Aspergillus* sporlarının geçişinin olduğu durumlara ise "Sekonder Havayolu Geçişli *Aspergillosis*" tanımlarının olabileceği öne sürülmüştür (97).

Aspergillus spp ve diğer patojenik mantarlar biofilm vasıtasıyla hastane su şebekesine tutunarak hastanenin diğer sistemlerine geçebilir. Aynı tür ve alt grup mantarlar hastanenin ana su şebekesinde ve su dağılım yollarında saptanmıştır. Su kullanımıyla birlikte havaya yayılan mantar spor konsantrasyonu farklılık gösterir; hasta yatak odasında daha fazla bulunurken diğer yerlerde daha düşük düzeydedir (örneğin koridor vb.) (96,97).

Goebes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane yapım-onarım döneminde hastanenin yapım onarım yerine yakın yerlerinde özellikle lobi ve koridorlarında hastane havasından alınan örneklerde *Aspergillus* spp yoğunluğunun yaklaşık iki kat arttığı gösterilmiştir (98). Falvey ve arkadaşlarının yaptığı on yıllık hastane hava örneklerinin analiz edildiği çalışmada riskli hasta odalarında HEPA hava filtrelerinin kullanıldığı belirtilmiş, Onkoloji Servisinde Mayıs 2003 ve Temmuz 2003 tarihleri arasında hava örneklerinde *A. fumigatus* kolonizasyon konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir ve artışın bu esnada olan hastane yapım-onarım durumuyla ilişkili olduğu düşünülmüş (99). Bizim çalışmamızda 8 aylık periyotta hastanenin riskli bölgelerine yakın yerlerinde hastane yapım-onarım ilişkili bir faaliyet gerçekleştirilmemiştir, aylık olarak hastane örneklerindeki *Aspergillus* spp üremeleri arasında istatistiksel olarak anlam bulunamamıştır.

Kelkar ve arkadaşlarının Hindistan'da yaptığı çalışmada sadece hava örneklerinde epidemiyolojik olarak fungal kolonizasyonun %26 olduğu, tüm fungal kolonizasyon içerisinde *Aspergillus* spp kolonizasyonunun %51,8 bulunduğu gösterilmiş, ama hastanenin hava sistemi dışında hastanenin diğer sistemleri araştırılmamıştır (100). Faure ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane havasından alınan toplam 303 örnekte tüm fungal üremeler içinde 83 *Aspergillus* spp üremesinin olduğu (%27,4), en sık görülen *Aspergillus* alt türünün *A. fumigatus* üremesinin 42 olduğu saptanmış (%50,6). Çalışmada *A. fumigatus* kolonizasyonu tüm *Aspergillus* spp üremelerinin neredeyse %50'sini oluşturduğu izlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (101). Bizim yaptığımız çalışmada hava örneklerinde 9 *A. fumigatus* (%56,25) saptandı ve istatistiksel olarak hava örneklemelerinde üreyen *Aspergillus* alt grupları içerisinde anlamlı bulunmuştur.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2006 yılında Tıgılı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastane bahçesi, erişkin hematoloji servisi ve erişkin KİT Ünitesi'nde alınan hastane hava örnekleri iki farklı yöntemle araştırılmış, hava ölçüm cihazıyla alınan hava örneklerinde tüm hastane ve bahçesinde saptanan mantar türlerinin dağılımına bakıldığında *Aspergillus* spp %5.8 olarak saptanmıştır. Hastane bahçesinde en sık saptanan *Aspergillus* alt türünün *A. niger* olduğu (%25.3), *A. fumigatus* üremesinin öne çıktığı yerlerin KİT Ünitesi hasta odaları (%28,6), hematoloji servisi hasta odaları (%29), hematoloji servisi hasta odası tuvaletleri (%37,3) bulunmuş (102). Bizim yaptığımız çalışmada alınan hastane hava

örneklerinde toplam 16 *Aspergillus* spp üremesi tespit edilmiştir. En fazla *Aspergillus* spp üreme olan yer, altı üreme ile pediatrik hematoloj servisi koridoru havasında saptanmış (%37,5) olup, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p < 0,083$). Alınan hava örneklerinde üreyen *Aspergillus* alt türleri incelendiğinde dokuz *A. fumigatus* (%56,25), dört *A. Flavus* (%25), iki *A. niger* (%12,5), bir *A. Terreus* (%6,25) üremesi olmuştur. Alınan hastane hava örneklerinde *A. Fumigatus* üremesi *Aspergillus* alt türleri arasında yapılan istatistiksel analizde p değeri olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,045$). Hava sisteminde üreyen toplam *Aspergillus* alt grupları arasındaki farklılık önceki çalışmada örnek alınan yerler arasında hastane bahçesi havasının da olması nedeni ile olabilir.

Warris ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptığı 6 aylık bir çalışmada pediatrik KİT ünitesinde alınan toplam 188 su örneklerinin %94'ünde filamentöz fungus üremesi saptanmıştır. *A. fumigatus* musluk suyu örneklerinin %49'unda, duş başlığı örneklerinin %5,6'sında, ana borulardan alınan örneklerin %49,8'inde tespit edilmiştir (103). Bizim çalışmamızda 112 su örneğinde %6,25 üreme saptanmış olup, üremeler göz önüne alındığında üç *A. fumigatus* üç *A. Flavus* bir tane *A. Terreus* üremesi saptanmış olup, istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır.

Panagopoulou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada riskli hasta bölümlerinden alınan hava örneklerinde en sık üreyen mantarlar %25,9 ile *A. niger* saptanırken, ikinci sıklıkta %17, 7 ile *A. flavus* olarak saptanmıştır. Hastane su sistemlerinde üreme saptanmamış, hastane su sisteminden hastane havasına *Aspergillus* spp geçişi ön planda düşünülmemiştir (104). Anaissie ve arkadaşları toplam 350 yataklı hastanede yaptıkları çalışmada; 43 yataklı KİT ünitesi bulunduğu belirtilmiş, fungal infeksiyon için riskli bölgelerden 416 su örneği, 1311 çevre örneği ve 274 hasta odası/koridor hava örneği toplanmıştır. 109 su örneğinde *Aspergillus* spp üremesi olmuş, alt grup olarak *Aspergillus niger* %77 ile ilk sırada, *Aspergillus fumigatus* %11 oranında ikinci sırada saptanmıştır. Alınan örnek yeri incelendiğinde en sık üreme soğuk su dağılım tankında üreme olmuş (%94). Hasta odalarında en sık üreme sıcak su örneklerinde (%23) olmuş ve bu grupta da en fazla saptanan *Aspergillus* spp alt grubunun *A. niger* olduğunu belirtmiştir. Çalışmada hava örneklerinde hasta odasında %30 oranında *Aspergillus niger* üremesi olması nedeni ile hastane su sisteminden sekonder olarak hava yoluna geçiş olabileceği öne sürülmüş fakat çalışmada *A.niger* gen analizi ile identik çalışma yapılmamıştır (105). Bizim çalışmamızda su örneklerinde toplam yedi

Aspergillus spp üremesi saptanmıştır. Su örneklerinde üremeler göz önüne alındığında üç *A. fumigatus* üç *A. Flavus* bir tane *A. Terreus* üremesi olmuştur. İstatistiksel olarak incelendiğinde üreyen *Aspergillus* spp alt grupları arasında p değeri olarak anlamlı bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda su örneklerindeki saptadığımız *Aspergillus* spp üremeleri çoğunlukla hasta odası banyo başlıklarında olup, aynı odaların hava örneklerinde üreme tespit edilmemiştir. Hava örneklerindeki üremeler, su örneklerindeki üremelerin olduğu yerlerden bağımsız olup, daha çok servis koridorlarındadır. Bu sonuçlar hava kontaminasyonunun su kaynaklı olduğunu düşündürmemektedir.

Panagopoulou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yine özellikle yaz aylarında *Aspergillus* spp kolonizasyonunda artış olması istatistiksel olarak mevsimsel kolonizasyon açısından anlamlı bulunmuştur (2 kat artış) (99). Bizim çalışmamızda aylık üreyen *Aspergillus* spp üremeleri incelendiğinde mevsimlere göre farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Hava ve su örneklerinden identik *Aspergillus* spp üremeleri açısından literatürde çalışma bulunmamaktadır. Yaptığımız çalışmada iki *A. fumigatus* ve iki *A. flavus* arasında identifikasyon sağlanmış ancak üremelerin farklı bölgelerde olması ve aynı hastane su/hava sisteminin birinde üreme olması nedeni ile su sisteminden havaya geçiş açısından bağlantı kurulamamıştır.

Literatürde hastane havası ve su sisteminde *Aspergillus* spp kolonizasyonu ile İPA tanısı almış riskli hastaların takibini birlikte değerlendirilen çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda sekiz aylık peryotta toplam 38 hasta izlenmiştir. Hasta kültürlerinde *Aspergillus* spp üremesine ve histopatolojik tanıya rastlanmamıştır. Bu durumun hastaların gerek genel durumlarının iyi olmaması, gerekse trombositopenik ve kanamaya eğilimi riskli grup hastalar olduğu için yeterince invaziv işlem yapılamaması nedeni ile olduğunu ön planda düşünmekteyiz. Olası ve şüpheli İPA tanısı almış vakaların dağılımsal olarak aylık olarak farklılık saptanmamıştır. Hastane havası ve su sisteminde saptanan *Aspergillus* spp üremeleri ve vaka izlemi arasında istatistiksel anlam bulunamamıştır.

7. SONUÇLAR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde İPA infeksiyonu açısından riskli olan hasta gruplarının bulunduğu Pediatrik ve Erişkin Hematoloji Servisi ve, Pediatrik ve Erişkin KİT Ünitelerinde belirlenen bölgelerden *Aspergillus* spp kolonizasyonu, su sisteminden hastane havasına *Aspergillus* spp geçişi ve birlikte İPA tanısı ile izlenen hastalar toplam sekiz ay prospektif olarak incelenmiştir.

1. Çalışma planına göre belirlenen ünitelerden sekiz ayda toplam 144 hava ve 112 su örneği toplanmıştır.
2. Hava örneklerinden toplam 16 *Aspergillus* spp (%11,1) üremesi tespit edilmiştir. En fazla *Aspergillus* spp üremesi pediatrik hematoloji servisi koridorunda saptanmıştır (6 - %37,50). Erişkin hematoloji servisi koridorunda 3 *Aspergillus* spp üremesi olmuştur (%18,75). Hasta odaları ve hasta odası banyo havasından alınan hava örneklerinde *Aspergillus* spp üremeleri, hasta servis koridor havası üremelerinden daha az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Su sistemi örneklerinden toplam 7 *Aspergillus* spp üremesi saptanmıştır (%6.25). 6 tanesi hasta odası banyo başlığında üremiştir (%85,71). Hava ve su üremelerinin farklı yerlerde olması bize ilk planda kontaminasyonu düşündürmemektedir.
3. Hava örneklerinde *Aspergillus* alt grupları incelendiğinde 9 *A. fumigatus* (%56,25), 4 *A. flavus* (%25) saptanmıştır. Su örneklerinde 3 *A. fumigatus* (%42,85), 3 *A. flavus* (%42,85) üremesi tespit edilmiştir. Hava örneklemelerinde *A. fumigatus* üremesi *Aspergillus* alt grupları içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,045$).
4. *Aspergillus* alt gruplarında aynı genotipte olan iki *A. fumigatus* ve iki *A. flavus* izolatı saptanmıştır, ancak üreme yerlerinin farklılığı nedeni ile çalışmamızda hastane su sisteminden havaya *Aspergillus* spp sporlarının geçişini destekleyen bulguya rastlanmamıştır.
5. Çalışmamızda aylara göre örneklerde üreyen *Aspergillus* spp dağılımında belirgin farklılık saptanmamıştır.

6. Sekiz ayda İPA tanısı ile izlenen 17 pediatrik, 21 erişkin hasta grubu olmak üzere toplam 38 vaka izlenmiştir, takiplerinde kanıtlanmış İPA tanısıyla izlenen hasta olmadı. Hasta kültürlerinde *Aspergillus* spp üremesi olmaması nedeni ile mikrobiyolojik olarak; hava ve su örneklerinde *Aspergillus* spp üremeleri ile hastadan alınan kültür üremeleri arasındaki ilişki incelenemedi. Olası ve şüpheli İPA tanısıyla izlenen hastalarda, hava ve su örneklerinde aylık üremeler arasında yüzdesel birikimsel olarak istatistiksel anlam bulunamamıştır.

Öneriler;

1. Bu konu ile ilgili literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda hastane su sisteminden havaya geçişi ve riskli hastalarla ilişkisini saptayamadık. Hastanemizde *Aspergillus* spp'nin su sisteminden havaya geçişini kanıtlamak için tekrarlayan çalışmalara ihtiyaç vardır.
2. Çalışma süresinin daha uzun tutulabilmesi ve örneklerin toplanmasından sonra da hasta takibinin gerekliliği önerilebilir.
3. İnvaziv pulmoner aspergilloz tanılı hastalarda trombositopeni ve hastanın genel durumundan kaynaklı bronkoskopi gibi invaziv işlemler sınırlı sayıda yapılmaktadır, durumu uygun hastalarda invaziv işlemlerin artırılarak doku ve/veya mikrobiyolojik tanı için daha doğrudur. Nozokomiyal aspergilloz da *Aspergillus* spp'nin hastane ortamından hastaya bulaşını gösterebilmek için daha çok hasta örneklemeleri ve invaziv işlemlere ihtiyaç duyulmaktadır.

8. ÖZET

HASTANE SU ve HAVA SİSTEMİNDE *ASPERGILLUS* spp TAYİNİ ve AYNI DÖNEMDE İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ OLGULARI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatrik ve Erişkin Hematoloji Servisi, Pediatrik ve Erişkin KİT Ünitesi’de Aralık 2011 – Temmuz 2012 tarihleri arasında çalışma planına göre hastane havası, su sistemi örnekleri alınarak *Aspergillus* spp tayini ve aynı dönemli İnvaziv aspergilloz olguları prospektif olarak değerlendirildi.

Çalışma planına göre aylık 18 farklı bölgeden hava örneği ve 14 farklı bölgeden su örneği alındı. Sekiz ayda toplam 144 hava örneği ve 112 su örneği alındı.

Hava örneklerinde 16 *Aspergillus* spp üremesi oldu (%11.1). En fazla *Aspergillus* spp üremesi Pediatrik Hematoloji servisi koridorunda saptanmıştır (%37,50). Hava örneklemelerinde *A. fumigatus* üremesi *Aspergillus* alt grupları içinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,045$).

Su sistemi örneklerinden toplam 7 *Aspergillus* spp üremesi saptanmıştır (%6.25) 6 tanesi hasta odası banyo başlığında üremiştir (%85,71). Hava ve su üremelerinin farklı yerlerde olması bize ilk planda kontaminasyonu düşündürmemektedir.

Aspergillus alt gruplarında aynı genotipte olan iki *A. fumigatus* ve iki *A.flavus* izolatu saptanmıştır, ancak üreme yerlerinin farklılığı nedeni ile çalışmamızda hastane su sisteminden havaya *Aspergillus* spp sporlarının geçişini destekleyen bulguya rastlanmamıştır.

Sekiz ayda İPA tanısı ile izlenen 17 pediatrik, 21 erişkin hasta grubu olmak üzere toplam 38 vaka izlenmiştir, takiplerinde kanıtlanmış İPA tanısıyla izlenen hasta olmadı. Hasta kültürlerinde *Aspergillus* spp üremesi olmaması nedeni ile mikrobiyolojik olarak; hava ve su örneklerinde *Aspergillus* spp üremeleri ile hastadan alınan kültür üremeleri arasındaki ilişki incelenememiştir.

Olası ve şüpheli İPA tanısıyla izlenen hastalarda, hava ve su örneklerinde aylık üremeler arasında yüzdesel birikimsel olarak istatistiksel anlam bulunamamıştır.

Anahtar kelimeler: Hematoloji, kök hücre transplantasyonu, hastane hava ve su sistemi kontaminasyonu, *Aspergillus* spp., invaziv aspergilloz.

9. ABSTRACT

DETERMINATION OF WATER AND AIR SYSTEM HOSPITAL ASPERGILLUS SPP and INVAZIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS CASES THE SAME PERIOD

Akdeniz University Medical Faculty Hospital, Pediatric and Adult Hematology Service, Pediatric and Adult BMT Unit in December 20011-July 2012 in accordance with the work plan between hospital air, water system samples and determination of *Aspergillus* spp invasive aspergillosis cases were evaluated prospectively in the same term.

According to the work plan of 14 months from 18 different regions and different regions, water samples were taken from the air sample. Eight months, a total of 144 air sample and 112 water samples were taken from.

Growth of *Aspergillus* spp air samples was 16 (11 1%). Growth of *Aspergillus* spp maximum of pediatric hematology service corridor of the patients (37.50%). Air samples, *A. fumigatus* growth in sub-groups were statistically significant ($P < 0.045$).

Total seven samples were grown in the water system of *Aspergillus* spp (6.25%), six of them yielded the title of the patient room bathroom (85.71%), air and water contamination in the first place growths not suggest us to be in different places.

The two sub-groups of *Aspergillus* same genotype *A. fumigatus* and two *A. flavus* isolates were, however, differences in breeding places of *Aspergillus* spp spores into the air because of the passage of the water system to support the hospital study, evidence is not found.

Followed by eight months of the diagnosis of IPA in 17 pediatric and 21 adult patients group showed a total of 38 cases, follow-up of patients with the diagnosis of IPA was not proven. Growth of *Aspergillus* spp microbiological cultures of patients due to the lack of air and water samples taken from patients with *Aspergillus* spp reproduction explored the relationship between cultural reproduction.

Patients with the diagnosis of probable and suspect IPA, air and water samples, statistical significance was not found in the cumulative percentage of monthly growth isolations.

Key words: Hematology, stem cell transplantation, the hospital system of air and water contamination, *Aspergillus* spp, invasive aspergillosis.

10. KAYNAKLAR

1. Rainer J, Peintner U, Poder R. Biodiversity and concentration of airborne fungi in a hospital environment. *Mycopathologia* 2001; 149: 87-97.
2. Gorny RL, Dutkiewicz J. Bacterial and fungal aerosols in indoor environment in Central and Eastern European countries. *Ann Agric Environ Med* 2002; 9: 17-23.
3. Harriet AB. An update on pollen and fungal spore aerobiolog J Allergy Clin Immün 2002; 110(4): 544-52.
4. Morris G, Kokki MH, Anderson K, Richardson MD. Sampling of Aspergillus spores in air. *Journal of Hospital Infection* 2000; 44: 81-92.
5. Perdelli F, Cristina ML, Sartini M. Fungal contamination in hospital environments. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 44-7.
6. Streifel AJ. Environmental Management of Mould Contamination in a University Hospital, Business Briefing. *Hospital Engineering&Facilities Management* 2003; 1: 54-8.
7. Chang CC, Athan E, Slavin MA. Preventing invasive fungal infection during hospital building Works. *Internal Medicine Journal* 2008; 38: 538-41.
8. Lee L, Berkheiser MB, Jiang Y. Risk of bioaerosol contamination with Aspergillus species before and after cleaning in HEPA-filtered rooms housing patients with hematologic malignancy. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28: 1066-70.
9. Hospenthal DR, Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Concentrations of airborne Aspergillus compared to incidence of invasive aspergillosis: Lack of correlation. *Med Mycol* 1998; 36: 165-8.
10. Hajjeh R, Warnock D. Counterpoint: invasive aspergillosis, and the environment e rethinking our approach to prevention. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1452-9.
11. Warris A, Andreas V, Verweij PE. Hospital sources of Aspergillus species: New routes of transmission. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 156-62.
12. Engelhart S, Hanfland J. Impact of portable air filtration units on exposure of haematology-oncology patients to airborne Aspergillus fumigatus spores under field conditions. *Journal of Hospital Infection* 2003; 54: 300-4.
13. Douwes J, Thorne P, Pearce N, Heederik D. Bioaerosol health effects and exposure assessment: progress and prospects: *Ann Occup Hyg* 2003; 47: 187-200.
14. Gorny, RL, Reponen T, Willeke K, Schmechel D, Robine E, Boissier M, Grinshpun SA. Fungal fragments as indoor air biocontaminants. *Appl Environ Microbiol* 2002; 68 (7): 3522-31.
15. Morris G, Kokki MH, Anderson K, Richardson MD. Sampling of Aspergillus spores in air *Journal of Hospital Infection* 2000; 44: 81-92.
16. Perdelli F, Sartini M. A problem of hospital hygiene: The presence of aspergilli in hospital wards with different air-conditioning features. *Am J Infect Control* 2006; 34: 264-8.

17. Genuis SJ. Clinical medicine and the budding science of indoor mold exposure. *European Journal of Internal Medicine* 2007; 18: 516–23.
18. Kosalec I, Pepeljnjac S. Mycotoxigenicity of clinical and environmental *Aspergillus fumigatus* and *A. flavus* isolates. *Acta Pharm* 2005; 55: 365–75.
19. Gorny RL. Filamentous micro-organisms and their fragments in indoor air-a review. *Ann Agric Environ Med* 2004; 11: 185–97.
20. Klanova K, Hollerova J. Hospital indoor environment: screening for micro-organisms and particulate matter. *Indoor Built Environ* 2003; 12: 61–7.
21. Goncalves AB, Russell R, Paterson M, Lima UVN. Survey and significance of filamentous fungi from tap water. *Int J Hyg Environ Health* 2006; 209: 257-64.
22. Beggs CB. The airborne transmission of infection in hospital buildings: fact or fiction? *Indoor and Built Environ* 2003; 12: 9-18.
23. Kuehn TH. Airborne infection control in health care facilities. *J Solar Energy Eng* 2003; 125: 366-71.
24. Warris A, Verweij PE. Clinical implications of environmental sources for *Aspergillus* Medical Mycology 2005; 1(43): 59-65.
25. Kalliokoski P. Risks Caused by Airborne Microbes in Hospitals - Source Control is Important. *Indoor and Built Environment* 2003; 12; 41.
26. Sarica S. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nin farklı bölümlerindeki iç ortam havası fungus ve bakterilerin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne 2002.
27. Çetinkaya Y. Çevre ile ilgili konular. Doğanay M, Ünal S. Hastane Enfeksiyonları. 1. baskı. Ankara Bilimsel Tıp Yayınevi 2003; 399-409.
28. Friberg B. Ultraclean laminar airflow ORs. *AORN J* 1998; 67: 841-9.
29. Lutz BD, Jin J. Outbreak of invasive *Aspergillus* infection in surgical patients, associated with a contaminated air – handling system. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 786-93.
30. Pasquarella C, Pitzurra O, Savino A. The index of microbial air contamination. *J Hosp Infect* 2000; 46: 241-56.
31. Streifel AJ. Environmental Management of Mould Contamination in a University Hospital, Business Briefing. *Hospital Engineering&Facilities Management* 2003; 1: 54-8.
32. Adilia Warris A, Voss A, Verweij PE. Hospital sources of *Aspergillus* species: New routes of transmission? *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 156-62.
33. Alberti C, Bouakline A, Ribaud P. Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of aspergillosis in haematology patients. *J Hosp Infect* 2001; 48: 198-206.
34. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in healthcare facilities (2003). Recommendations of CDC and Healthcare

- Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Accessed 28 January 2008 from :http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_environinfection.html
35. Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings, 2007. Accessed 28 January 2008 from: http://cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation.html
 36. Weber DJ, Pepercorn A, Melisa A, Mileer B, Bennet ES, William AR. Preventing healthcare-associated *Aspergillus* infections: review of recent CDC/HICPAC recommendations. *Medical Mycology* 2009; 1-11.
 37. Grillot R. Understanding how to prevent invazive aspergillosis *Advanced Studies in Medicine* 2003; 3(1A): 12-3.
 38. Freije MR. Formulating a risk reduction strategy for waterborne pathogens in hospital water systems. *Am J Infect Control* 2005; 33: 50-3.
 39. Centers for Disease Control and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. *Morb Mort Wkly Rep* 2003; 52: 1-231.
 40. Warris A, Klaassen CH, Meis JF. Molecular epidemiology of *Aspergillus fumigatus* isolates recovered from water, air and patients shows two clusters of genetically distinct strains. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 4101-6.
 41. Neofytos D, Horn D, Anaissie E. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 265-73.
 42. Pagano L, Caira M, Nosari A. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study–Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1161–70.
 43. Picazo JJ, Candel FJ, Romo FG. Update on fungal infections – Introduction. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; 32(2): 79–81.
 44. Patterson TF, *Aspergillus* Species. Mandell GL, Bennet MD, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, Pennsylvania; Elsevier Churcill-Livigstone 2010; 3241-55.
 45. Tobias MH, Marta F. *Aspergillus fumigatus*: Principles of Pathogenesis and Host Defense Eucoryatic Cell 2007; 1953–63.
 46. Latge JP. The pathobiology of *Aspergillus fumigatus*. *Trends Microbiol* 2001; 9: 382-9.
 47. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007; 67: 1567–601.
 48. Malani AN, Kauffman CA. Changing epidemiology of rare mould infections: implications for therapy. *Drugs* 2007; 67: 1803–12.
 49. Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; 32(2): 119–23.

50. Upton A, Marr KA. Emergence of opportunistic mould infections in the hematopoietic stem cell transplant patient. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8: 434–4.
51. Sa'a M, Rafael Z. Critical overview of clinical guidelines relating to invasive fungal infection. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; 32(2): 155–9.
52. Hagen EA, Stern H, Porter D. High rate of invasive fungal infections following nonmyeloablative allogeneic transplantation. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 9–15.
53. Warnock DW, Rana A, Brent AL. Epidemiology and Prevention of Invasive Aspergillosis. *Current Infectious Disease Reports* 2001; 3: 507–16.
54. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin N Am* 2006; 20: 545–61.
55. Maschmeyer G, Haas A, Cornely OA. Invasive aspergillosis: epidemiology, diagnosis and management in immunocompromised patients. *Drugs* 2007; 67: 1567–601.
56. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Jpn J Med Mycol* 2007; 48: 1-12.
57. Tekaia F, Latge JP. *Aspergillus fumigatus*: saprophyte or pathogen? *Current Opinion in Microbiology* 2005; 8: 385–92.
58. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Med Mycol* 2005; 43(1): 207–38.
59. Nucci M, Anaissie E. Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Solid-Organ Transplantation Focus on Aspergillosis. *Clin Chest Med* 2009; 30: 295–306.
60. George RT, Patterson TF. Pulmonary Aspergillosis *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29: 103–10.
61. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2006; 44 (Suppl): 163-72.
62. Marr KA. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Med Mycol* 2008; 46: 293–302.
63. Shaukat A, Bakri F. Invasive filamentous fungal infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients after recovery from neutropenia: clinical, radiologic, and pathologic characteristics. *Mycopathologia* 2005; 159: 181–8.
64. Bayındır Y. Aspergillozun Tanı ve Sağaltımı. XIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Klimik 2007; 265-9.
65. O'Shaughnessy EM, Shea YM, Witebsky FG. Laboratory diagnosis of invasive mycoses. *Infect Dis Clin North Am* 2003; 17: 135–58.
66. Verweij PE, Mennink-Kersten MA. Issues with galactomannan testing. *Med Mycol* 2006; 44(Suppl): 179–83.

67. Penack O, Rempf P. Aspergillus galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: implications for clinical management *Annals of Oncology* 2008 European Society for Medical Oncology.
68. Aquino VR, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia* 2007; 163: 191–202.
69. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42(10): 1417-27.
70. Rabadán PM, Gijón P. 1,4 False-positive Aspergillus Antigenemia Due to Blood Product Conditioning Fluids. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 55(4): 22–7.
71. Senn L, Robinson JO, Schmidt S. 1,3-Beta-d-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 878–85.
72. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.
73. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T. Reappraisal of the serum (1→3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections—a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1864-70.
74. Procop GW. Molecular Diagnostics for Invasive Fungal Infections. *Journal of Molecular Diagnostics* 2010; 12(1): 17-9.
75. Donnelly JP. Polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis: getting closer but still a ways to go. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 487–9.
76. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis* 2007; 44(3): 373-9.
77. Tunncliffe G. Airway and parenchymal manifestations of pulmonary aspergillosis, *Respiratory Medicine* 2013; 107: 113-23.
78. Akan H. Fungal İnfeksiyonlarda EORTC tanımları. *ANKEM Derg* 2009; 23(Ek 2): 130-4.
79. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7–14.
80. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP. Revised definitions of invasive fungal diseases from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
81. Ruiz I, Rovira M, Gavalda J. Proven or probable invasive fungal infections (IFI) in hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients. In: 46th Interscience Conference

- on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC); 27–30 September 2006; San Francisco CA, Washington DC, ASM Press 2006.
82. Montero JG, Amaya AR, Villar A. Validated clinical approach for the management of aspergillosis in critically ill patients: ready, steady, go! *Critical Care* 2006; 10: 132.
 83. Brahm H, Segal and Thomas J. Walsh Current Approaches to Diagnosis and Treatment of Invasive Aspergillosis *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707–17.
 84. Penack O, Rempf P, Eisenblaetter M. Bloodstream infections in neutropenic patients: early detection of pathogens and directed antimicrobial therapy due to surveillance blood cultures. *Ann Oncol* 2007; 18: 1870–4.
 85. Donnelly P. Care pathways for managing invasive mould diseases. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2013; 42: 5-9.
 86. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA. An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 96-128. Consensus guidelines.
 87. Salavert M. Prophylaxis, pre-emptive or empirical antifungal therapy: which is best in non-lung transplant recipients? *International Journal of Antimicrobial Agents* 2008; 32(2): 149–53.
 88. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. AmBiLoad Trial Study Group. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289–97.
 89. Bow EJ. Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2008; 140: 133–52.
 90. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
 91. Almyroudis NG, Segal BH. Antifungal prophylaxis and therapy in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 1451-66. Review.
 92. Ziakas PD, Kourbeti IS, Voulgarelis M. Effectiveness of systemic antifungal prophylaxis in patients with neutropenia after chemotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther* 2010; 32: 2316-36. Systemic antifungal prophylaxis is associated with a reduction in proven fungal infections and mortality attributed to these infections in patients with neutropenia after chemotherapy.
 93. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-59.
 94. Angelbeck JH. Nosocomial Aspergillosis – the Risk at the Water Tap or Shower *Clin Up Aspergillus* 2004; 23-9.

95. Cervia JS, Girolamo AO, Francis PC. A Reservoir of Risk for Health Care Associated Infection *Infect Dis Clin Pract* 2008; 16: 349-53.
96. Hajjeh RA, Warnock DW. Counterpoint: invasive aspergillosis and the environment - rethinking our approach to prevention. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1549-52.
97. Anaissie EJ, Costa SF. Nosocomial Aspergillosis Is Waterborne *Clin Infect Dis* 2001; 33(9): 1546-8. Epub 2001 Sep 24. Review.
98. Goebes B. Nosokomial fungal contamination in hospital, *Journal of Hospital Infection* 2002; 34: 36-42.
99. Falvey DG, Streifel AJ. Ten-year air sample analysis of *Aspergillus* prevalence in a university hospital. *Journal of Hospital Infection* 2007; 67: 35-41.
100. Kelkar U, Bal AM, Kulkarni S. Fungal contamination of air conditioning units in operating theatres in India *Journal of Hospital Infection* 2005; 60: 81-4.
101. Faure O, Hidalgo HF, B. Lebeau, Mallarety MR, Thomas PA, Grillot R. Eight-year surveillance of environmental fungal contamination in hospital operating rooms and haematological units. *Journal of Hospital Infection* 2002; 50: 155-60.
102. Tıǧlı GA. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Erişkin Hematoloji Servisi ve Erişkin Kök Hücre Transplantasyon Ünitesinde Hava kontaminasyonunun iki farklı yöntem kullanılarak değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Antalya 2007.
103. Warris A, Gaustad P, Meis J, Voss A, Verweij PE, Abrahamsen TG. Recovery of filamentous fungi from water in a paediatric bone marrow transplantation unit. *J Hosp Infect* 2001; 47: 143-8.
104. Panagopoulou P, Filioti J, Petrikos G. Environmental surveillance of filamentous fungi in three tertiary care hospitals in Greece. 15. *J Hosp Infect* 2002; 52: 185-91.
105. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, Summerbell RC, Rex JH, Monson TP, et al. Pathogenic *Aspergillus* species recovered from a hospital water system: A 3-year prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 780-9.