

HASTANEDE YAPILAN İNŞAAT ÇALIŞMALARININ İMMÜN SİSTEMİ BASKILANMIŞ HASTALARIN BULUNDUĞU ÇEVRE VE FIRSATÇI KÜF ENFEKSİYONLARI GELİŞİMİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI*

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF CONSTRUCTIONS IN HOSPITAL ENVIRONMENT ON THE CRUCIAL UNITS FOR IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS AND THE DEVELOPMENT OF OPPORTUNISTIC MOLD INFECTIONS

**Ayşe EREN¹, Semra KUŞTİMUR¹, Ayşe KALKANCI¹, Salman ÜNVERDİ²
Firdevs AKTAŞ³, Gülsan TÜRKÖZ SUCAK⁴**

ÖZET: Bu çalışmada, hastanemizde devam eden inşaat çalışmalarının, immün sistemi baskılanmış hastalarda görülen fırsatçı küf enfeksiyonları üzerindeki etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Fırsatçı enfeksiyon riski yüksek olan hastaların bulunduğu kemik iliği ve böbrek transplantasyon üniteleri, hematoloji ve onkoloji üniteleri gibi bölümlerde yatan toplam 43 hastanın odalarının iç ve dış ortam havalarından "Air İdeal Hava Örnekleme Cihazı" ile kültürler alınmıştır. İç ortam hava örneklerinden en sık izole edilen küf mantarları, *Penicillium* (%50.6), *Cladosporium* (%20), *Chrysonilia* (%11) ve *Aspergillus* türleri (%10.6) olmuştur. Dış ortam hava örneklerinden izole edilen küf mantarları içinde yine *Penicillium* (%38.8) ilk sırayı almış, bunu *Cladosporium* (%24.3), *Paecilomyces* (%10.7) ve *Aspergillus* türleri (%8.7) izlemiştir. İç ve dış ortam hava örnekleri arasında üreme olması açısından ve toplam koloni ve spor sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamış ($p>0.05$), bu durum hastane çevresinde ve içerisinde yürütülen çeşitli inşaat çalışmalarına bağlanmıştır. Hava örneği alınan odalarda yatan hastalara ait 43 örneğin [bronkoalveoler lavaj (BAL), balgam, endotrakeal aspirat, sinüs dokusu] kültürleri yapılmış ve sekizinden (%18.6) çeşitli küf mantarları izole edilmiştir. Bunların dördü *Penicillium chrysogenum* (balgam izolatları), ikisi *Aspergillus fumigatus* (balgam ve BAL izolatu), birisi *Aspergillus flavus* (BAL izolatu) ve birisi de bir bitki patojeni olan *Valsa sordida* (sinüs dokusu izolatu) olarak tanımlanmıştır. Toplam 53 serum, BAL ve doku örneğinde ise ELISA ile galaktomannan antijeni araştırılmış ve klinik örneklerinden küf mantarı izole edilen sekiz hastanın beşinde pozitif bulunmuştur. BAL örneğinde ve odasının hava örneğinde *A. fumigatus* üretilen bir hasta invazif aspergilloz nedeniyle kaybedilmiştir. Hastanemizin kemik iliği nakil ünitesinde yer alan odaların havasında, HEPA filtre değişiminden önce ve sonra alınan örneklerde saptanan küf mantarlarının toplam koloni ve spor sayılarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.005$). İnşaat yapılanmalarının

*Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (No: 01/2003-04) tarafından desteklenmiş ve XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Kuşadası, Aydın, 2004)'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara. (kalkanci@gazi.edu.tr)

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

olduğu dönemlerde ve risk grubundaki hastaların bulunduğu ünitelerde, gerek havadaki küf florasının, gerekse hastaların kolonizasyonunun incelenmesinin, olası fırsatçı küf enfeksiyonlarını önlemede etkili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: İmmün süpresif hasta, fırsatçı küf enfeksiyonu, hava örnekleme, hastane inşaatı.

ABSTRACT: This study was planned to determine the effect of building constructions in and around our hospital, on the development of opportunistic mold infections in immunocompromised patients hospitalized in bone marrow and kidney transplantation units and haematology and oncology units. Samples were collected from high risk units by an air sampler (Air Ideal) from indoors and outdoors of a total of 43 patient rooms. The most commonly isolated species from indoor air cultures of our hospital were *Penicillium* spp. (50.6%), *Cladosporium* spp. (20%), *Chrysonilia* spp. (11%) and *Aspergillus* (10.6%) species. When outdoor samples were considered, *Penicillium* spp. (38.8%) was still in the first line, followed by *Cladosporium* spp. (24.3%), *Paecilomyces* spp. (10.7%) and *Aspergillus* (8.7%) species. There was no statistically significant difference of total colony and spore numbers between the samples obtained from indoor and outdoor air ($p>0.05$), indicating the close relation with the construction studies in and around the hospital. Clinical samples including bronchoalveolar lavage (BAL) fluid, sputum, endotracheal aspirate and sinus tissue were collected from the total of 43 patients staying at these air sampled rooms, and eight of them (18.6%) yielded positivity for the growth of molds. Of them four were identified as *Penicillium chrysogenum* (sputum isolates), two as *Aspergillus fumigatus* (sputum and BAL isolates), one as *Aspergillus flavus* (BAL isolate), and one as *Valsa sordida* (sinus tissue) which is considered as a plant pathogen. A total of 53 sera, BAL, and tissue supernatant samples were screened by ELISA for the presence of galactomannan antigen, and five of the eight patients whose cultures were positive were also found positive for galactomannan antigen. One patient has died due to invasive aspergillosis whose BAL specimen and indoor air sample were positive for *A. fumigatus*. In evaluation of indoor air samples before and after the change of HEPA filters, statistically significant decrease was detected in total colony and spore numbers between the samples taken before and after the filter changes ($p<0.005$). This study has emphasized the importance of examination of mold flora of indoor air and clinical samples of high risk group patients intermittently, in order to prevent opportunistic mold infections in crucial units especially during hospital constructions.

Key words: Immunocompromised patients, opportunistic mold infections, air sampling, hospital construction.

GİRİŞ

Fırsatçı mantar patojenleriyle oluşan nozokomial mantar enfeksiyonlarının insidansı giderek artmaktadır. "National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)" verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD) hastanelerinde mantar enfeksiyonlarında son on yılda %0.2'den %0.38'e yükselen anlamlı bir artış görülmektedir¹. Bu artışın en önemli sebebi, hastanede yatan hasta popülasyonlarındaki esas değişikliklerdir. Daha çok akciğer enfeksiyonlarında karşımıza çıkan *Aspergillus* türleri değişik merkezlerde farklılık gösterse de, %1-2 oranında görülen ve en sık rastlanan fırsatçı küf mantarlarıdır². İyi bilenen *Aspergillus* ve *Candida* türlerinin dışında *Fusarium*, *Trichosporon* türleri, *Zygomycetes* üyeleri, *Scedosporium* türleri ve diğer bazı siyah pigmentli mantarlar gibi bazı fırsatçı küfler de giderek artan sıklıkta etken olabilmektedir^{3,4}.

Bir çok hastanede büyük çaplı inşaat çalışmaları, yenileme, genişletme, yıkım ve kazı işlemleri gerçekleştirilmektedir. Bu inşaat çalışmaları sırasında, özellikle ameliyathane, yoğun bakım, yenidoğan üniteleri, yanık üniteleri gibi riskli hastaların bulunduğu bölgelerin, havalandırma sistemlerinin iyi çalışmadığı veya tozlu, topraklı inşaat alanlarına yakın olduğu koşullarda, fırsatçı mantarlara bağlı epidemilerin görülebileceği gözardı edilmemelidir⁵⁻⁷. Bu mikroorganizmalar yaşamı tehdit eden, tanısı ve tedavisi zor, dolayısıyla prognozları kötü enfeksiyonlara yol açmaktadırlar⁸.

Hastanemiz gelişmekte olan, etrafında ve içerisinde bir çok inşaat çalışmasının devam ettiği bir hastanedir. Bu nedenle hastanede yatan ve özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların bulunduğu kemik ve böbrek nakli üniteleri, hematoloji, onkoloji servisleri gibi riskli ünitelerde yatmakta olan hastalarda görülebilecek fırsatçı küf enfeksiyonlarını belirlemek ve inşaat çalışmalarının hastane havası üzerine etkisini saptamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Örnekleri: Temmuz 2003-Mart 2004 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Kontrol Komitesinin takip ettiği üniteler olan yoğun bakımlar, böbrek ve kemik iliği nakil üniteleri, çocuk ve erişkin hematoloji ve onkoloji servisleri çalışma kapsamına alındı. Bu birimlerde yatan, bağışıklık sistemi baskılanmış ve fırsatçı küf enfeksiyonları açısından risk altında olan 43 hastadan alınan klinik örnekler [balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL), endotrakeal aspirat (ETA), sinüs dokusu] Sabouraud dekstroz agar (SDA) besiyerine ekilerek kültürleri yapıldı. Ayrıca 10 sağlıklı birey ile hastanede yatan ve mantar dışı bir etkenin yol açtığı pnömonezi olan 10 hasta, kontrol grubu olarak alındı. Hastalardan alınan 53 serum, BAL ve doku örneğinde de *Aspergillus* galaktomannan antijeni, enzim immün yöntemi (ELISA) ile ticari kit (Platelia *Aspergillus*, BioRad, Fransa) kullanılarak araştırıldı. Galaktomannan antijen pozitifliği için indeks değeri olarak 0.7 kabul edildi.

Hava Örnekleri: İç ve dış ortam hava örnekleri “hava örnekleme cihazı” ile (Air Ideal, bioMerieux, Fransa) alındı ve SDA besiyerine ekimleri yapıldı. Hasta odalarında ve dış ortamda, cihaz 10 dakika çalıştırılarak, 1000L (1m³) hava absorbe edildi ve havadaki mantarlar besiyeri üzerine otomatik olarak ekildi. Koloni sayıları şu formüle göre hesaplandı: MPN = N x [(1/N) + (1/N+1) + (1/N+2) + (...)] + (1/N-CFU+1). MPN, alınan küfün metre küpteki en olası sayısı; CFU, koloni oluşturan ünite ve N, başlıklardaki delik sayısını ifade etmekte idi.

Kültür ve Tanımlama: Küf kolonilerinin rengi ve üreme hızları kaydedildi. Üreyen kolonilerden selofan bant parçası ile yapışkan yüzü küf kolonisinin üzerine dokundurularak örnek alındı. Selofan bant, laktofenol pamuk mavisi konulmuş bir lam üzerine hava kabarcığı kalmayacak şekilde lam boyunca yapıştırıldı ve ışık mikroskopunda 10X ve 40X objektifle incelendi. Bu yöntemle mantarların genellikle hif ve spor yapıları bozulmadan incelenebildi; hif/spor bütünlüğü bozulan ve bu yöntemle tanımlanamayan örneklere ise lam kültür yöntemi uygulandı. Lam kültüründe, 1x1 cm boyutlarında kesilen SDA besiyeri,

boş bir petri içindeki lam üzerine yerleştirildi, lamın üstü lamel ile kapatıldı. Lam, içinde ıslak bir pamuk bulunan petriye, V şeklindeki bagetlerin üstüne yerleştirildi. Lam üzerindeki besiyerinde üreme başladığında, mikroskopta 10X ve 40X büyütme ile incelendi. Tanımlamada, hiflerin dallanıp dallanmadıkları, şekilleri, septalı veya septasız oluşları, saydamlıkları, konidyum büyüklükleri, şekilleri, renkleri, dizilişleri, vezikül yapısının olup olmadığı, sporangiospor ve artrospor varlığı dikkate alındı. Bu özellikler, koloni üreme hızı, rengi ve yüzey görünümü ile birlikte değerlendirilerek detaylı mikoloji atlaslarına göre cins ve olası tür tanımı yapıldı^{9,10}.

BULGULAR

Çalışmamızda, hastalardan alınan toplam 43 örneğin 8'inin (%18.6) kültüründen küf mantarı izole edilmiş ve bunların 4'ü *P.chrysogenum*, 2'si *A.fumigatus* ve biri *A.flavus* olarak tanımlanmıştır. Bir hastanın sinüs dokusundan izole edilen mantarın ise bir bitki patojeni (*Valsa sordida*) olduğu izlenmiş (Tablo I), bu mantarın kesin tanısı moleküler yöntemle doğrulanmıştır. *Penicillium* sp. izole edilen 4 hastanın 2'sinde, klinik olarak invazif pulmoner enfeksiyonu düşündürecek bulguların mevcut olduğu belirlenmiştir. Bu iki hastada galaktomannan antijeni de iki kez pozitif bulunmuştur. Klinik örneğinde *Penicillium* üreyen diğer iki hastada klinik bulgular uyumsuz bulunduğu için, bu üremeler kontaminasyon olarak kabul edilmiştir.

Tablo I. Pozitif Hasta Örneklerinin Kültür ve ELISA Sonuçları

Örnekler	Kültür	ELISA-Galaktomannan antijeni*
Balgam	<i>Penicillium chrysogenum</i>	-/-
Balgam	<i>Penicillium chrysogenum</i>	+/+
Balgam	<i>Penicillium chrysogenum</i>	+/-
Balgam	<i>Penicillium chrysogenum</i>	-/-
BAL	<i>Aspergillus fumigatus</i>	(Serum, serum, BAL) -/+
Balgam	<i>Aspergillus fumigatus</i>	-/-
BAL	<i>Aspergillus flavus</i>	+/+
Sinüs dokusu	<i>Valsa sordida</i>	(Serum, doku süpernatanı) +/-

* Galaktomannan antijeni için özellikle belirtilen örnekler dışındaki bütün örnekler serumdur. En az iki ardışık sonuç verilmiştir.

Aspergillus spp. izole edilen üç hastadan, galaktomannan antijeni (GM) pozitif bulunan ve klinik bulguları uyumlu olan iki hastaya aspergilloz tanısı konmuş, diğer hastada GM antijeni negatif ve klinik belirtileri uyumsuz olduğu için, sonuç kontaminasyon olarak kabul edilmiştir.

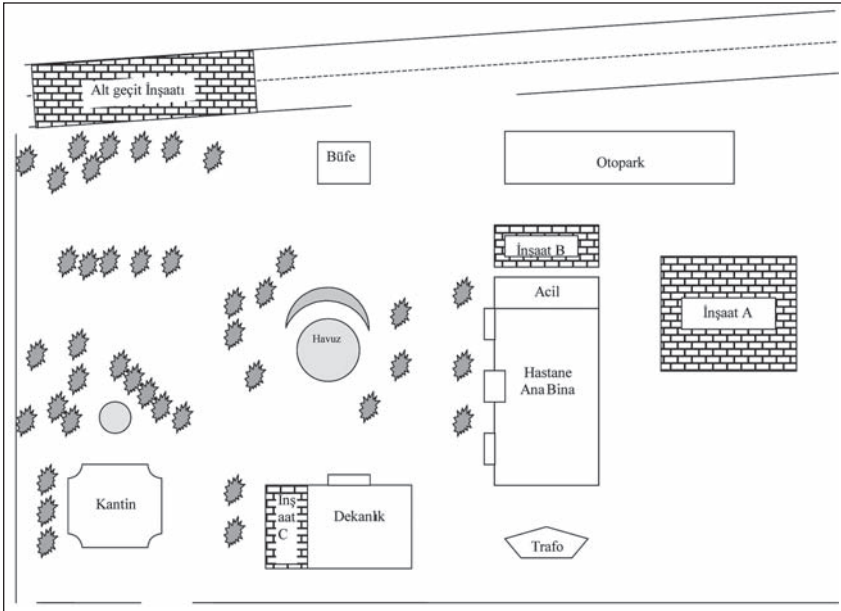
GM antijeni araştırılan 53 örneğin 8'inde (%15.1) pozitiflik saptanmıştır. Pozitif örneklerin alındığı hastalardan 5'inin kültüründe bir küf mantarı izole edilmiştir (Tablo I). Bakteriyel pnömonisi olan kontrol grubundan bir (%10) hastanın serum örneğinde GM antijeni pozitif bulunmuş, sağlıklı kontrol grubunda ise pozitiflik saptanmamıştır.

Hasta odalarının içinden ve dışından alınan hava örneklerinde en sık saptanan küf mantarları *Penicillium* ve *Cladosporium* türleri olmuştur (Tablo II).

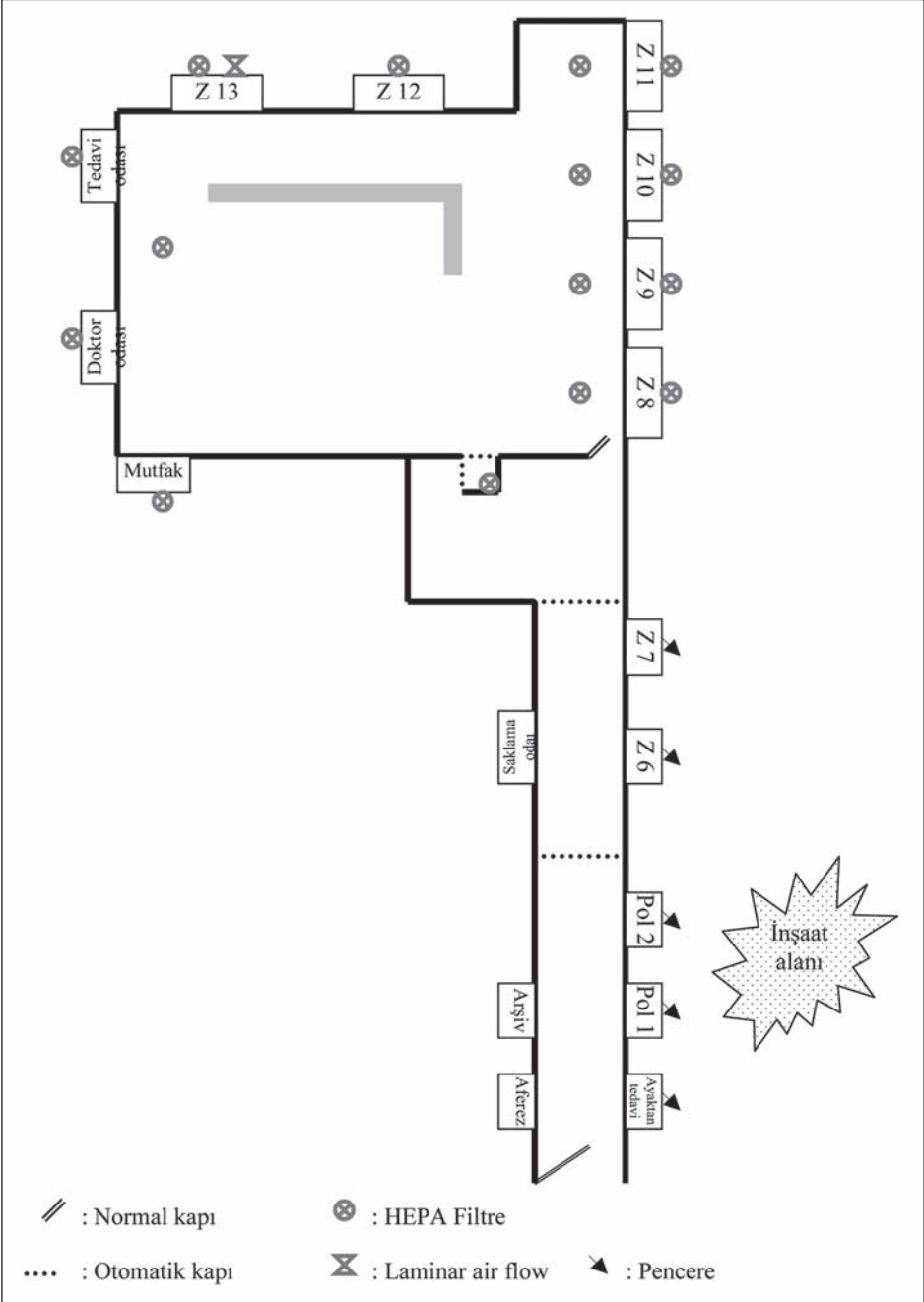
Tablo II. İç ve Dış Ortam Havasında En Sık Üreyen Mantar Türleri

Küf mantarı	İç ortam havası (%)	Dış ortam havası (%)
<i>Penicillium</i> spp.	50.6	38.8
<i>Cladosporium</i> spp.	20	24.3
<i>Chyrsionilia</i> spp.	11.1	4.9
<i>Aspergillus</i> spp.	10.6	8.7
<i>Paecilomyces</i> spp.	3.2	10.7
<i>Mucor</i> spp.	2.2	2.9
<i>Alternaria</i> spp.	1.2	6.8
<i>Cladophialophora</i> spp.	1.2	–
Diğer (<i>Rhizopus</i> , <i>Trichoderma</i> , <i>Acremonium</i> spp.)	–	0.9

Hastanemizin çevresinde Temmuz 2003-Mart 2004 tarihleri arasında devam eden inşaatlar Şekil 1’de gösterilmiştir. Şekil 2’de ise fırsatçı mantar enfeksiyonları açısından yüksek risk taşıyan hastaların yattığı ve HEPA filtrelerinin kullanıldığı özel bir servis olan kemik iliği nakil ünitesinin planı verilmiştir. İzole edilen türler, hasta odalarının iç ve dışından alınan hava örneklerindeki koloni sayıları ve tanımlanan türler Tablo II’de verilmiştir.



Şekil 1. Hastane binalarının yerleşimi ve çevresindeki inşaat alanları.



Şekil 2. Kemik iliği nakil ünitesinin yerleşim planı.

Tablo III. Kemik iliği Transplantasyon Ünitesinde HEPA Filtreler Değişmeden Önce ve Değiştikten Sonra Üreyen Küf Mantarları ve Spor Sayıları

Oda	Filtreler Değişmeden Önce		Filtreler Değiştikten Sonra		Toplam koloni sayışı**	Spor sayısı
	Küf Mantarı* (sayı)	Toplam koloni sayışı**	Küf Mantarı (sayı)	Toplam koloni sayışı**		
Z13	<i>Penicillium</i> spp (46), <i>Cladosporium</i> sp (20)	66	<i>Penicillium</i> spp (2), <i>Cladosporium</i> spp (1)	3	3	
Z12	<i>Penicillium</i> spp (14), <i>Cladosporium</i> spp (10)	24	-	0	0	
Z11	<i>Penicillium</i> spp (12), <i>Cladosporium</i> spp (4)	16	-	0	0	
Z10	<i>Penicillium</i> spp (6), <i>Cladosporium</i> spp (2), <i>Paecilomyces</i> spp (2), <i>Alternaria</i> spp (2), <i>A.niger</i> (2), <i>Chyrsionilia</i> spp (2)	16	-	0	0	
Z9	<i>Penicillium</i> spp (22), <i>Cladosporium</i> spp (8)	30	-	0	0	
Z8	<i>Penicillium</i> spp (10), <i>Paecilomyces</i> spp (2)	12	-	0	0	
Dr	<i>Penicillium</i> spp (12), <i>Cladosporium</i> spp (8), <i>Paecilomyces</i> spp (10), <i>Aspergillus</i> spp (4)	34	<i>Penicillium</i> spp (2), <i>Cladosporium</i> spp (1)	3	3	
Tedavi	<i>Penicillium</i> spp (10), <i>Cladosporium</i> spp (4), <i>Paecilomyces</i> spp (8), <i>A.flavus</i> (4)	26	<i>Penicillium</i> spp (12), <i>Cladosporium</i> spp (1)	13	13	
Mutfak	<i>Penicillium</i> spp (16), <i>Cladosporium</i> spp (2), <i>Paecilomyces</i> spp (2), <i>A.niger</i> (2)	22	<i>Penicillium</i> spp (1)	1	1	
Koridor	<i>Penicillium</i> spp (32), <i>Cladosporium</i> spp (20), <i>Paecilomyces</i> spp (14), <i>A.flavus</i> (4)	70	<i>Penicillium</i> spp (1)	1	1	
Z7	<i>Penicillium</i> spp (36), <i>Cladosporium</i> spp (36)	72	<i>Penicillium</i> spp (1), <i>Cladosporium</i> spp (3)	4	4	
Z6	<i>Penicillium</i> spp (22), <i>Cladosporium</i> spp (28), <i>Aspergillus</i> spp (8)	58	<i>Penicillium</i> spp (1), <i>Cladosporium</i> spp (3), <i>Paecilomyces</i> spp (6)	21	22	
Pol-2	<i>Penicillium</i> spp (60), <i>Chyrsionilia</i> spp (30)	90	<i>Penicillium</i> spp (20), <i>Cladosporium</i> spp (5),	10	10	
Pol-1	<i>Penicillium</i> spp (66), <i>Cladosporium</i> spp (20), <i>Paecilomyces</i> spp (4), <i>A.niger</i> (6)	96	<i>Penicillium</i> spp (6), <i>Cladosporium</i> spp (4), <i>Paecilomyces</i> spp (8)	25	26	
Saklama	<i>Penicillium</i> spp (14), <i>Chyrsionilia</i> spp (10)	24	<i>Penicillium</i> spp (56), <i>Cladosporium</i> spp (5)	18	19	
Aışiv	<i>Penicillium</i> spp (74), <i>Cladosporium</i> spp (6), <i>Chyrsionilia</i> spp (6)	86	<i>Penicillium</i> spp (23), <i>Cladosporium</i> spp (3)	61	69	
Aferez	<i>Penicillium</i> spp (32), <i>Cladosporium</i> spp (24), <i>Chyrsionilia</i> spp (4), <i>Aniger</i> (6)	66	<i>Penicillium</i> spp (9), <i>Cladosporium</i> spp (1)	26	27	
Ayaktañ tedavi	<i>Penicillium</i> spp (46), <i>Cladosporium</i> spp (6), <i>Chyrsionilia</i> spp (2), <i>A.niger</i> (2)	56	<i>Penicillium</i> spp (9), <i>Cladosporium</i> spp (1)	10	10	

* İzolatların makroskopik ve mikroskopik özelliklerine^{8,10} göre tanımlanan olası türler sunuldu. *Penicillium* spp (*P.citrium*, *P.decumbens*, *P.chrysogenum*, *P.expansum*), *Cladosporium* spp (*C.cladosporioides*), *Chyrsionilia* spp (*C.stiophila*), *Paecilomyces* spp (*P.javanicus*, *P.viridis*, *P.crustaceus*), *Aspergillus* spp (*A.flavus*, *A.niger*), *Alternaria* spp (*A.infectoria*).

** CFU/m³ ⊗ HEPA filtre.

İç ve dış ortam havası arasında gerek üreme olması açısından, gerekse toplam koloni ve spor sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$). Ancak odalardaki HEPA filtreler değiştikten sonra, toplam koloni ve spor sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.005$).

Z8 no'lu odada yatan hastanın BAL örneğinde *A.fumigatus* üremiş ve hasta invazif aspergilloz nedeniyle kaybedilmiştir. Bu oda, ünitenin ana kapısına çok yakın bir konumda olup, oda havasında da aynı etken gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Hastanemiz çevresi ve içerisindeki inşaat çalışmalarının yoğun olması nedeniyle, özellikle immün sistemi baskılanmış hasta grupları fırsatçı küf enfeksiyonları bakımından büyük risk altında kalmaktadır. Yaptığımız çalışmada, fırsatçı küf enfeksiyonları için risk oluşturabilecek kaynaklar ve önleme yöntemlerinin etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmamızda iç ve dış ortam hava örneklerinde en sık rastlanan küfler *Penicillium* ve *Cladosporium* türleri; buna karşılık enfeksiyon etkeni olarak en sık izole edilen küfler *Aspergillus* türleri olmuştur. Enfeksiyon oluşumunda rol alan faktörlerden *Aspergillus* türlerine ait virülans faktörlerinin bu sıklıkta rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak konak faktörlerinin değişmesi nedeniyle, fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak saprofit mantar türleri ile giderek artan sıklıkta karşılaşmaktadır. Çalışma döneminde bir hastadan *Valsa sordida* izole edilmiş, tanı moleküler olarak doğrulanmış ve bu bitki patojeninin ilk kez insanda enfeksiyon oluşturması açısından değerli bulunup, olgu raporu olarak sunulmuştur¹¹.

Penicillium chrysogenum izole edilen hastalardan ikisinde, klinik olarak invazif pulmoner enfeksiyonu düşündürecek bulgular görülmüştür. Ancak bu enfeksiyon, EORTC-MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group) kriterlerine göre "kanıtlanmış (proven) fungal enfeksiyon" olarak kabul edilmemiştir¹². Bu iki hastada galaktomannan (GM) antijeni iki kez pozitif bulunmuştur. Bu pozitiflik, *Aspergillus* ve *Penicillium* antijenlerinin olası çapraz reaksiyonu olarak kabul edilmiştir^{13,14}. *Penicillium* türlerinin invazif akciğer enfeksiyonlarına yol açabildiği, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir^{15,16}. Akciğer kanseri nedeniyle opere edilen bir hastada *P.chrysogenum*'un yol açtığı ilk nekrotizan pnömoni tablosu bildirilmiştir¹⁷.

Çalışmamızda hastaların %15.1'inde GM antijeni pozitif bulunmuştur. Pozitif bulunan sekiz hastanın beşinde kültürde *Aspergillus* türleri izole edilmiştir. Bakteriyel pnömoni grubundaki %10 GM pozitifliği, piperasilin-tazobaktam tedavisine bağlanmıştır¹⁸. GM antijen testi tarama amaçlı bir testtir. Serum örneklerinin toplanmasına, invazif aspergilloz açısından yüksek risk taşıyan hastalarda, hastaneye yatıştan hemen sonra başlanmalıdır. Daha sonra, en az haftada iki kez serum örneği alınmalıdır. Özellikle ardışık iki serumda pozitif sonuç saptanması, aspergilloz tanısını yüksek oranda düşündürmelidir^{19,20}.

Nozokomiyal küf enfeksiyonlarında başlıca risk faktörü hastane havasındaki spor konsantrasyonudur. Son yıllarda spor konsantrasyonunun ölçümünde en çok kullanılan yöntem, otomatik hava örnekleme cihazları ile örnek alınmasıdır.

Bu cihazlar ile standart hacimde hava örneği alınabilmekte ve kantitatif olarak spor sayısı ölçülebilmektedir^{21,22}. Bu avantajları nedeniyle çalışmamızda "Air Ideal Hava Örnekleme Cihazı" kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda, hastanenin hem iç hem de dış ortam havasında en sık olarak *Penicillium* ve *Cladosporium* türlerinin mevcut olduğu görülmüştür. İç ve dış ortam havası arasında toplam koloni ve spor sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ($p>0.05$), hastane çevresinde ve içerisinde yürütülen çeşitli inşaat çalışmalarına bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda filtre edilmemiş havada ortalama 1-15 cfu/m³ patojen *Aspergillus* türü bulunduğu bildirilmiştir²³. Aspergilloz riskinde artış anlamına gelen bir eşik spor konsantrasyonu olmamasına rağmen, çoğu araştırmacı, cerrahi alanlarda ve korunmuş izolasyon bölgelerinde 5 cfu/m³'ten az spor olmasını ve 0.1-1 cfu/m³ spor sayısının hedeflenmesi gerektiğini belirtmektedir^{24,25}. Bizim çalışmamızda, *Aspergillus* türlerinin ürettiği hasta odalarının ikisinde spor sayısı 5 cfu/m³'ün altında, yedi odada ise 5 cfu/m³'ün üstünde bulunmuştur.

Odalardaki HEPA filtreler değiştikten sonra, toplam koloni ve spor sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir azalma görülmüştür ($p<0.005$). Filtre değişiminden sonra küf konsantrasyonundaki azalmanın en fazla HEPA filtrelerin bulunduğu odalarda görüldüğü dikkati çekmiştir. HEPA filtre olmayan odalardaki spor konsantrasyonunun fazlalığı, Şekil 2'de görüldüğü gibi filtre olan ve olmayan birimleri ayıran otomatik kapıların oluşturduğu sürekli hava akımı ile ilişkili olabilir. Şekil 2'de görülen Z8 numaralı oda, normal kapıya çok yakın bir konumdadır. Bu kapı normalde kapalı olmasına rağmen üç ay süreyle bozuk olduğundan sürekli olarak açık kalmıştır. Bu nedenle bu odaya, inşaat alanına çok yakın konumda bulunan penceresi olan odalardan sürekli bir hava akımı olması sonucu iç ortam florasının etkilendiği düşünülmektedir. Bu üç aylık süre zarfında Z8 no'lu oda havasından alınan örnekte ve bu odada yatan hastanın BAL örneğinde *A.fumigatus* üremiş ve hasta invaziv aspergilloz nedeniyle kaybedilmiştir.

Fırsatçı küf enfeksiyonlarının oluşmasında hastane çevresinde ve içerisinde devam eden inşaat çalışmalarının etkisi vardır^{26,27}. Bunun önlenmesi ve ortaya çıkabilecek salgınların önüne geçebilmek için inşaat çalışmaları sırasında gerekli önlemler alınmalı, inşaat çalışmaları başlamadan önce ve çalışmalar sırasında spor ve partikül sayımları yapılmalıdır^{26,28,29}. Çalışmalar sırasında pencereler mühürlenmeli, mümkünse hastane binaları yapılırken pencere olmamasına ya da en azından riskli ünitelerde HEPA filtreler bulunmasına dikkat edilmelidir. Ayrıca, hematoloji-onkoloji servisleri, kemik iliği ve böbrek nakil üniteleri, hastanenin giriş veya girişe yakın katlarına değil, daha üst katlara kurulmalıdır. Hasta odalarında bulunan HEPA filtreler etkinlik açısından belirli aralıklarla kontrol edilmeli, hastane enfeksiyon kontrol komiteleri bu konuda dikkatli davranmalıdır.

Bu çalışma bize, özellikle hastane içerisinde ve çevresinde inşaat yapılanmalarının olduğu dönemlerde ve risk grubu hastaların bulunduğu çeşitli ünitelerde, gerek havadaki küf florasının, gerekse bu hastaların çeşitli örneklerindeki küf kolonizasyonunun zaman zaman incelenmesinin, olası fırsatçı küf enfeksiyonlarını önlemede önemli olduğunu göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Beck-Sague C, Jarvis WR. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. J Infect Dis 1993;167: 1247-51.
2. Ener B. Fungal hastane enfeksiyonları: epidemiyoloji ve kontrol. Hastane Enfek Derg 1998; 2: 150-55.
3. Panagopoulou P, Filioti J, Petrikkos G, et al. Environmental surveillance of filamentous fungi in three tertiary care hospitals in Greece. J Hosp Infect 2002; 52: 185-91.
4. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 499-511.
5. Cheng SM, Streifel AJ. Infection control considerations during construction activities: land excavation and demolition. Am J Infect Control 2001; 29: 321-8.
6. Faure O, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, Mallaret MR, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Eight-year surveillance of environmental fungal contamination in hospital operating rooms and haematological units. J Hosp Infect 2002; 50: 155-60.
7. Anderson K, Morris G, Kennedy H, et al. Aspergillosis in immunocompromised paediatric patients: associations with building hygiene, design, and indoor air. Thorax 1996; 51: 256-61.
8. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 34: 55-69.
9. Larone DH (ed). Medically Important Fungi: A Guide to Identification. 2002, 4th ed. ASM Press, USA.
10. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ (eds). Atlas of Clinical Fungi. 2000, 2nd ed. ASM Books, USA.
11. Kalkanci A, Kustimur S, Sucak TG, et al. Fulminating fungal sinusitis caused by *Valsa sordida*, a plant pathogen, in a patient immunocompromised by acute myeloid leukemia. Med Mycol 2006; 44: 531-7.
12. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al; Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. 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.
13. Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ, Donnelly JP, Verweij PE. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting *Aspergillus* galactomannan. Clin Microbiol 1997; 35: 257-60.
14. Rimek D, Zimmermann T, Hartmann M, Prariyachatigul C, Kappe R. Disseminated *Penicillium marneffe* infection in an HIV-positive female from Thailand in Germany. Mycoses 1999; 42 (Suppl 2): 25-8.
15. Lyratzopoulos G, Ellis M, Nerringer R, Denning DW. Invasive infection due to *Penicillium* species other than *P.marneffe*. J Infect 2002; 45: 184-207.
16. Mok T, Koehler AP, Yu MY, Ellis DH, Johnson PJ, Wickham NW. Fatal *Penicillium citrinum* pneumonia with pericarditis in a patient with acute leukemia. J Clin Microbiol 1997; 35: 2654-6.
17. D'Antonio D, Violante B, Farina C, et al. Necrotizing pneumonia caused by *Penicillium chrysogenum*. J Clin Microbiol 1997; 35: 3335-7.
18. Sulahian A. False positive test for *Aspergillus* antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. N Engl J Med 2003; 349: 2366-7.
19. Maertens J, Theunissen K, Lodewyck T, Lagrou K, Eldere JV. Advances in the serological diagnosis of invasive *Aspergillus* infections in patients with haematological disorders. Mycoses 2007; 50 (Suppl 1): 2-17.

20. Aquino VR, Goldani LZ, Pasqualotto AC. Update on the contribution of galactomannan for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia* 2007; 163: 191-202.
21. Nesa D, Lortholary J, Bouakline A, et al. Comparative performance of impactor air samplers for quantification of fungal contamination. *J Hosp Infect* 2001; 47: 149-55.
22. Mehta SK, Mishra SK, Pierson DL. Evaluation of three portable samplers for monitoring airborne fungi. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62: 1835-8.
23. Pasquarella C, Pitzurra O, Savino A. The index of microbial air contamination. *J Hosp Infect* 2000; 46: 241-56.
24. Munoz P, Burillo A, Bouza E. Environmental surveillance and other control measures in the prevention of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7 (Suppl 2): 38-45.
25. Cornet M, Levy V, Fleury L, et al. Efficacy of prevention by high-efficiency particulate air filtration or laminar airflow against *Aspergillus* airborne contamination during hospital renovation. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 508-13.
26. Ansorg R, van den BR, von Heinegg EH, Rath PM. Association between incidence of *Aspergillus* antigenemia and exposure to construction works at a hospital site. *Zentralbl Bakteriol* 1996; 284: 146-52.
27. Thio CI, Smith D, Merz WG, et al. Refinements of environmental assessment during an outbreak investigation of invasive aspergillosis in a leukemia and bone marrow transplant unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 18-23.
28. Vanden Bergh MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 221-7.
29. Rath PM, Ansorg R. Value of environmental sampling and molecular typing of aspergilli to assess nosocomial sources of aspergillosis. *J Hosp Infect* 1997; 37: 47-53.