

# HASTANE KAYNAKLI ASPERGİLLOZ: EPİDEMİYOLOJİ VE KONTROL

## NOSOCOMIAL ASPERGILLOSIS: EPIDEMIOLOGY AND CONTROL

Serpil EROL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum.  
(sererol@gmail.com)

### ÖZET

Son üç dekatta bağımsızlığı baskılanmış hasta sayısının artması ve bu hastaların yaşam sürelerinin uzamasına paralel olarak *Aspergillus* enfeksiyonlarının insidansı da giderek artmıştır. Ayrıca son zamanlarda klasik bağımsızlık yetmezliği olan hastaların dışında yoğun bakım ünitesinde yatan veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalar gibi bazı hasta gruplarında da aspergilloz insidansının arttığı bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar hastane dışında da kazanılabilmekle birlikte, önemli bir kısmı hastanın hastanede yattığı süre içinde ortaya çıkmaktadır. *Aspergillus* sporları sıklıkla solunum yollarından bulaşır, ancak nadiren sindirim yolu veya bütünlüğü bozulmuş deriden girerek de enfeksiyona yol açabilirler. Hastane kaynaklı aspergillozda en sık saptanan etkenler *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus*'tur. Enfeksiyonların özgün klinik bulgularının olmaması ve tanı ve tedavideki zorluklar nedeniyle hastane kaynaklı aspergillozdan korunma büyük önem taşımaktadır. Bu derleme yazıda, hastane kaynaklı aspergillozun epidemiyolojisi ve kontrolü irdelenmektedir.

**Anahtar sözcükler:** *Aspergilloz, hastane enfeksiyonu, epidemiyoloji, kontrol.*

### ABSTRACT

In the last three decades, in accordance with the increase in the number of immunocompromised patients and their prolonged life-span, the incidence of *Aspergillus* infections has increased. Furthermore, in addition to immunocompromised patients, an increase in the incidence of aspergillosis was also detected in patients hospitalised in intensive care units and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Although aspergillosis can be acquired in the community, a considerable number of the cases is healthcare-associated. The primary route of *Aspergillus* acquisition is via inhalation, however, entry through gastrointestinal tract or damaged skin may also be possible. *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* are the most common species isolated from healthcare-associated infections. The clinical spectrum of the infection includes respiratory, cutaneous, sinus and rhino-cerebral manifestations. Since clinical signs are not specific and diagnosis and treatment present difficulties, prevention of health-care associated aspergillosis is of special importance. In this review article, the epidemiology and control of nosocomial aspergillosis have been discussed.

**Key words:** *Aspergillosis, nosocomial infection, epidemiology, control.*

## GİRİŞ

Son üç dekatta tıbbi ve cerrahi tedavilerdeki ilerlemeler, hastanelerde yatmakta olan hasta popülasyonunun özelliklerini önemli ölçüde değiştirmiştir. Özellikle kanser kemoterapisi ve organ transplantasyonu yapılan bağışıklığı baskılanmış hasta sayısında ve bunların yaşam sürelerinde önemli artışlar olmuştur. Bağışıklığı baskılanmış hastalar, önceleri patojen olmadığı veya virülansı düşük olduğu kabul edilen mantarların neden olduğu enfeksiyonlara ileri derecede duyarlıdırlar. Bu hastalardaki mantar enfeksiyonları ağır seyirli, hızlı ilerleyen, tanı ve tedavisi güç enfeksiyonlardır. Bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının artması ile invazif aspergilloz insidansında da belirgin bir artış görülmeye başlanmıştır<sup>1,2</sup>. Hastane kaynaklı mantar enfeksiyonlarında en sık saptanan etkenler *Candida* türleri olmasına karşın, son yıllarda *Aspergillus*'ların oranı önemli ölçüde artmıştır<sup>3,4</sup>. 1970'li yıllarda 1 milyon nüfusta 1.87 olan aspergilloz insidansı 1990'lı yılların ikinci yarısına doğru 38'e kadar yükselmiştir<sup>5</sup>. Bu artış sadece yüksek riskli hastalara bakım veren hematoloji, onkoloji gibi birimlerinde değil aynı zamanda kalp cerrahisi, yanık ve travma ünitelerinde de dikkat çekmektedir. Olgu sayılarındaki bu artışta, teknolojik gelişmelere bağlı olarak tanı yöntemlerinde ve olanaklarındaki artış da rol almaktadır.

## HASTANE KAYNAKLI ASPERGİLLOZ

### Bulaş Yolları

Doğada *Aspergillus* sporları, toprak, su, çürümüş bitkiler ve organik atıkların bulunduğu ortamlarda yaygın olarak bulunur ve genellikle solunum yoluyla vücuda girer. Sağlıklı bireylerde, solunum yolundaki savunma elemanları tarafından kolaylıkla uzaklaştırılan sporlar, bağışıklığı baskılanmış bireylerde yayılarak invazif enfeksiyona yol açabilir<sup>1,6</sup>. Ayrıca, özellikle *Aspergillus flavus*, kontamine gıdalarla sindirim yolundan alınarak da enfeksiyona neden olabilmektedir. *Aspergillus* sporları, kontamine olmuş sargı bezi veya yara bantlarının kullanımı ile bütünlüğü bozulmuş deriden girerek cilt enfeksiyonları da oluşturabilir<sup>3</sup>.

Hastane ortamında *Aspergillus* türleri filtre edilmemiş hava, havalandırma sistemleri, hastane veya çevresindeki inşaat çalışmaları sırasında ortaya çıkan kontamine tozlar, asma tavan, çatı izolasyon malzemeleri, halılar, elektrikli süpürgeler ve süs bitkilerinde bulunabilmektedir<sup>7,8</sup>. Ayrıca hastaların tükettiği, çay, karabiber, taze meyve ve sebzelerde, hatta dondurulmuş gıdalarda da %20'den %100'e varan oranlarda *Aspergillus* türleri izole edilmektedir<sup>9</sup>. Son zamanlarda hastane sularının da *Aspergillus* enfeksiyonlarına kaynak oluşturabileceği ileri sürülmektedir<sup>10</sup>. Zira hastanelerde giderek yaygınlaşan hava filtrasyon sistemlerine karşın, kritik hastalarda aspergilloz insidansı artmaya devam etmektedir. Anaissie ve arkadaşları<sup>10</sup>, bir hastanenin su sisteminin 3 yıllık prospektif incelenmesinde; şebeke suyundan sıcak ve soğuk su depolama tanklarına, musluklara ve hatta duşlara kadar bütün sistemde çeşitli *Aspergillus* türleri izole etmişlerdir. Ayrıca havadaki sporlarının yoğunluğu ölçüldüğünde, HEPA (High Efficiency Particulate Air) filtre sistemine sahip hasta odalarının banyolarında [ortalama 2.95 koloni oluşturan birim (cfu)/m<sup>3</sup>], oda ve koridorlardakinden (sırasıyla; ortalama 0.78 ve 0.61 cfu/m<sup>3</sup>) daha yüksek konsantrasyonda *Aspergillus* spp. saptandığı bildirilmiştir<sup>10</sup>. Ancak su kaynaklı *Aspergillus* enfeksiyonlarına dair kesin bir kanıt henüz ortaya konulamamıştır.

Havadaki *Aspergillus* sporlarının, bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyona neden olabilen minimum konsantrasyonu bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda 1 cfu/m<sup>3</sup>'den az miktardaki sporların bile bu hasta grubunda salgınlara neden olabileceği gösterilmiştir<sup>7</sup>. Gerçekte dış ortam havasındaki spor miktarı 0.2-15/m<sup>3</sup> olup mevsimsel değişiklikler gösterebilmektedir. Ancak en yüksek spor konsantrasyonunun görüldüğü mevsimlerle ilgili veriler çelişkilidir<sup>7,8</sup>. Havadaki spor yoğunluğunun artması ile invazif aspergilloz insidansının arttığına dair bulgular olmakla birlikte bunu desteklemeyen çalışmalar da bulunmaktadır<sup>8,11,12</sup>.

İnvazif pulmoner aspergilloz (İPA)'da inkübasyon süresi kesin olarak bilinmediğinden, hastane kaynaklı olguların tanımı konusunda bir görüş birliği yoktur. Bu sürenin 48 saat ile 3 ay arasında olabileceği kabul edilmektedir. Bu nedenle İPA olgularının ne kadarının hastane kaynaklı, ne kadarının toplum kaynaklı olduğunu belirlemek güçtür. Hastaneye yatıştan 7 gün sonra ve taburcu olduktan sonra 14 gün içinde ortaya çıkan olguların hastane kaynaklı aspergilloz olarak kabul edildiği Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir hastanede, bir yıldan uzun süren bir inşaat çalışması sırasında tanı konan olguların sadece %29'unun hastane kaynaklı olduğu bildirilmiştir<sup>13</sup>. Hastaneye yatıştan 10 gün sonrasına kadar ortaya çıkan olguların hastane kaynaklı olarak kabul edildiği bir Fransız çalışmasında ise, aspergilloz olgularının %23.8'inin hastane kaynaklı olduğu rapor edilmiştir<sup>14</sup>. Bir başka çalışmada da, nötropenik hastalardan izole edilen 136 *A.fumigatus* izolatu, kistik fibrozisli hastalardan izole edilen 95 izolat ve hastane ortamından izole edilen 155 çevresel izolat genotipik olarak karşılaştırılmış ve hasta izolatlının sadece %40'ünün hastane kökenli olduğu sonucuna varılmıştır<sup>15</sup>.

Transplantasyon hastalarında yapılan bir araştırmada, transplantasyon sonrası İPA gelişen olguların tamamının, transplantasyon öncesi kolonize bireyler olduğu bildirilmiştir<sup>16</sup>. Özellikle epidemik olguların çoğunda hastanedeki inşaat ve onarım çalışmaları arasında ilişki gösterilmiş olmakla birlikte, sporadik olguların kaynağını ortaya koymak daha güçtür. Hastanede kullanılan gazlı bez, yara bandı, sargı materyalleri ve kontamine sıvılarla ortaya çıkan olgular bildirilmiştir<sup>17</sup>.

### Risk Faktörleri

Bir hastada *Aspergillus* enfeksiyonunun gelişmesi, konağın duyarlılığı ve çevresel maruziyet arasındaki etkileşime bağlıdır. Aspergilloz için risk altındaki hasta grupları Tablo I'de görülmektedir. En yüksek risk altındaki hastalar, uzamış ağır granülozitopenisi olan remisyon indüksiyon kemoterapisi almakta olan lösemik hastalar ile allojenik veya olog kemik iliği veya periferik kan kök hücre transplant alıcılarıdır. İkinci riskli grubu solid organ transplantasyonu (SOT) yapılan hastalar oluşturmakta olup, bu grupta insidans nakledilen organa göre değişmektedir<sup>4,19</sup>. Örneğin; allojenik hematopoietik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanan alıcılarda insidans %2-26, olog HKHT alıcılarında %0-5, renal transplant alıcılarında %1-3, karaciğer transplantasyonunda %5-15 ve kalp-kidney transplantasyonu yapılanlarda %0-20 iken, kemoterapiye bağlı nötropenik hastalarda %70'e kadar çıkabilmektedir. Hematolojik hastalığı olmayan yoğun bakım hastalarında %5.8'e varan oranlar bildirilmektedir<sup>19-21</sup>. Bağışıklığı baskılanmış hasta grubu di-

**Tablo I. Invazif Aspergilloz İçin Risk Grupları\***

Yüksek risk	Orta düzeyde risk	Düşük risk
Allojenik HKHT	Solid organ transplantasyonu	Kistik fibrozis
Hematolojik malignite	HIV enfeksiyonu	Bağ dokusu hastalığı
Uzamış nötropeni	Kortikosteroid kullanımı	Diabetes mellitus
Otolog HKHT	Yoğun bakım ünitesinde yatma	
	Altta yatan akciğer hastalığı, KOAH	
	İlerlemiş siroz	
	Malnütrisyon	
	Solid organ tümörleri	

\* 4, 19 ve 21 no'lu kaynaklardan alınmıştır.  
HKHT: Hematopoietik kök hücre transplantasyonu, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı.

şında, son zamanlarda klasik risk faktörleri bulunmayan siroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve kısa süreli kortikosteroid kullanımı olan yoğun bakım hastalarında da invazif aspergilloz giderek artan oranlarda bildirilmektedir<sup>23,24</sup>. Kistik fibroz ve bağ dokusu hastalığı olanlar düşük risk grubunda olup bu hastaların örneklerindeki *Aspergillus* üremeleri çoğu kez kolonizasyonu göstermektedir<sup>6,24</sup>. Ayrıca, transplantasyon sonrası hastalığın ortaya çıkış zamanı da giderek daha geç dönemlere kaymaya başlamıştır<sup>25</sup>. Bu durum, hem transplantasyon sonrası bağımsızlığı baskılanmış hastaların sağkalım sürelerinin artmasına, hem de profilaksi ve tedavi stratejilerindeki değişikliğe bağlı olabilir. Günümüzde olguların yaklaşık yarısının transplantasyondan 3 ay veya daha sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir<sup>26,27</sup>. Bu da hastane kaynaklı olguların yerini giderek toplum kaynaklı olgulara bıraktığını düşündürmektedir. Tablo II'de hastane kaynaklı *Aspergillus* salgınlarından bazı örnekler verilmiştir.

### Etkenler

*Aspergillus* cinsi içinde bulunan türlerden 34'ü insanda hastalık yapmaktadır<sup>24</sup>. Hastane kaynaklı aspergillozlarda en sık izole edilen etkenler *A.fumigatus* ve *A.flavus*'tur. Bununla birlikte son yıllarda *A.niger* ve *A.terreus* gibi *fumigatus* dışı türlerin neden olduğu enfeksiyonlar da giderek artan oranlarda bildirilmektedir<sup>2,3,13,35</sup>. ABD'de 2001-2002 yıllarında yürütülen çok merkezli bir surveyans çalışmasında, HKHT yapılan hastaların %56'sında *A.fumigatus*, %18.7'sinde *A.flavus*, %16'sında *A.terreus*, %8'inde *A.niger*, %1.3'ünde *A.versicolor*, %10'unda ise birden çok *Aspergillus* spp. etken olarak saptanmıştır<sup>36</sup>. *A.flavus* özellikle yara yeri enfeksiyonlarında sık saptanan bir etkidir.

### Klinik

Hastane kaynaklı aspergilloz, sıklıkla solunum sistemi tutulumu ve nekrotizan bronkopnömoni tablosuna neden olur. Hastalık sıklıkla çevre dokularda tromboz veya infarkt, pulmoner emboli, serebral hemoraji gibi vasküler olaylarla seyreder<sup>3,13</sup>. Daha az oranda deri, sinüs ve rinoserebral tutulumlara, nadiren de endoftalmit, keratit, endokardit, ster-

**Tablo II. Hastane Kaynaklı Bazı Aspergillus Salgınları**

Yazar, yıl	Enfeksiyon (olgu sayısı)	Etken	Primer tıbbi problem/girişim	Enfeksiyon kaynağı
Saracli ve arkadaşları <sup>27</sup> , 2007	Endoftalmit (3)	<i>A. ustus</i>	Katarakt cerrahisi	Bilinmiyor; muhtemelen hastanedeki inşaat çalışması
Gumaratne ve arkadaşları <sup>28</sup> , 2006	Menenjit (5)	<i>A. fumigatus</i>	Sezaryen seksiyo-spinal anestezi	Nemli depolarda saklanmış kontamine enjektörler
Panackal ve arkadaşları <sup>29</sup> , 2003	IPA (4)	<i>A. fumigatus</i>	Renal transplantasyon	Hastanedeki inşaat çalışması
Vandecasteele ve arkadaşları <sup>30</sup> , 2002	Cerrahi yara enfeksiyonu (9)	<i>A. flavus</i>	Koroner arter cerrahisi	Bilinmiyor
Myoken ve arkadaşları <sup>31</sup> , 2003	Invazif stomatit (3)	<i>A. flavus</i>	Akut lösemi	Bilinmiyor
Gerson ve arkadaşları <sup>32</sup> , 1994	IPA (13)	<i>A. fumigatus</i> <i>A. niger</i>	Lösemi, kemik iliği transplantasyonu	Hastane yakınındaki binada çıkan yangın esnasında camların açılması ile kontamine olan halılar
Grossman ve arkadaşları <sup>33</sup> , 1985	Primer kütanöz aspergilloz (6)	<i>A. fumigatus</i> <i>A. flavus</i> <i>A. niger</i>	Lösemi	Bir depodaki su sızıntısı nedeniyle asma tavanın onarılması esnasında kontamine olmuş yara bantları ve kol tahtaları
Sarubbi ve arkadaşları <sup>34</sup> , 1982	IPA (6)	<i>A. flavus</i>	Lösemi, diabetes mellitus, akciğer hastalığı	Hastane yakınında inşaat çalışması

IPA: Invazif pulmoner aspergilloz.

nal yara yeri enfeksiyonu gibi postoperatif enfeksiyonlar ile aortik graft, periton kateteri, kontakt lens gibi yabancı cisim enfeksiyonlarına neden olabilir<sup>3,17</sup>. Toplam 53 salgın ve 458 hastanın incelendiği bir meta-analizde olguların %77.7'sinde primer olarak tutulan bölgenin alt solunum yolları olduğu belirtilmiştir<sup>17</sup>. Cerrahi alan enfeksiyonları ve yüzeysel cilt enfeksiyonları ikinci sıklıkta saptanmıştır. Bunların dışında santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonları, sinüzit, endokardit, göz enfeksiyonları da rapor edilmiştir. Salgınların %49.1'i hastanedeki inşaat/yapım/onarım çalışmalarıyla, %17'si kontamine veya bozuk havalandırma sistemi ile ilişkili bulunurken, %22.6'sında ise kaynak bulunamamıştır.

Hastane kaynaklı aspergilloz, tipik olarak bağıışıklık yetmezliği olan hastalarda gelişen bir klinik tablo olmasına rağmen, zaman zaman bağıışıklık sistemi normal olan bireylerde de görülebilmektedir. 2005 yılında yapılan bir literatür taramasında, cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkan 500'den fazla olgu saptanmıştır<sup>18</sup>. Olguların çoğu kardiyak, oftalmolojik ve dental girişimler sonrası ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, ortopedik cerrahiden abdominal cerrahi ve beyin ve meme cerrahisine kadar birçok alanda benzer enfeksiyonlar rapor edilmiştir<sup>18</sup>. Kardiyak cerrahi sonrası gelişen olguların çoğu kültür negatif endokardit ve aortit tablosuyla ortaya çıkmış ve %92.7'si kaybedilmiştir. Bu olguların sadece %43.5'inde antemortem dönemde tanı konabilmiştir. Oftalmolojik olgularda klinik tablo çoğunlukla keratit ve endoftalmit şeklinde kendini gösterirken, bu olgularda hastanedeki yapım onarım çalışmaları dışında kontamine irrigasyon sıvıları da kaynak olarak gösterilmiştir. SSS cerrahisi sonrası gelişen olgular menenjit, beyin apsesi veya mikotik anevrizma tablosuyla ortaya çıkmış ve olguların yaklaşık yarısında steroid kullanma öyküsü saptanmıştır<sup>18</sup>.

İnvazif aspergillozda olgu-fatalite oranı ortalama %55-58 olarak bildirilmektedir. Allojenik HKHT yapılanlarda, aplastik anemisi ve HIV enfeksiyonu olanlarda bu oran %85'in üzerine çıkmaktadır. Aspergilloza atfedilen fatalite oranları ise %13-95 arasında değişmektedir<sup>17,37</sup>. Ancak çoğu kez altta yatan hastalığın ağırlığı nedeniyle aspergilloza atfedilen fatalite oranlarını saptamak güçtür. Bir çalışmada hematolojik malignite dışında bir hastalığı olan invazif aspergilloz olgularında fatalite oranları; KOAH'ı olanlarda %85, sistemik hastalığı olanlarda %93, karaciğer sirozu ve SOT'ta %100 olarak rapor edilmiştir<sup>37</sup>. Olgu-fatalite oranları enfeksiyonun tuttuğu bölgeye göre de değişmekte olup, İPA'da ortalama %60, dissemine ve serebral aspergillozda %88 olarak bildirilmektedir<sup>37</sup>. Cerrahi girişimler sonrası ortaya çıkan SSS enfeksiyonlarında fatalite oranları, bağıışıklığı baskılanmış hastalardakinden daha düşük (%68) bulunmuştur<sup>17</sup>. İPA'da bazı faktörlerin fataliteyi artırdığı kabul edilmektedir<sup>6</sup>. Bunlar; (a) HKHT yapılan hastalar için; graft-versus-host hastalığı, nötropeni, sitomegalovirus seropozitifliği, uzun süreli steroid kullanımı, uzamış immünsüpresyon, dissemine hastalık, yüksek mantar yükü, plevral efüzyon varlığı ve 120/mm<sup>3</sup>'ten az monosit sayısı; (b) SOT yapılan hastalar için; ağır immünsüpresyon, renal yetmezlik, komplike postoperatif dönem, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar ve ileri yaş olarak sayılabilir.

Hastane kaynaklı aspergilloz, hastanedeki yatış süresinin uzamasına, hastane harcamalarında ve mortalite oranlarında önemli artışa neden olmaktadır. Bir araştırmaya gö-

re, ABD’de bu enfeksiyonlar hastanede yatış süresinde ortalama 15.3 gün uzamaya, hastane masraflarında hasta başına 60.000 dolar ek maliyete ve mortalitede %18.5’lik artışa yol açmaktadır<sup>38</sup>.

### Kontrol ve Korunma

İnvazif aspergilloz, özgül klinik bulguları olmayan ve tanısında sorunlar olan bir enfeksiyondur. Bir *Aspergillus* türünün solunum sekresyonundan izolasyonu, tek başına tanı koydurucu olmayıp kontaminasyona veya kolonizasyona işaret edebilir. Ayrıca invazif hastalığı olan hastaların klinik örneklerinden yapılan kültürler negatif sonuç verebilir. Kan kültürleri de sıklıkla negatif sonuç vermektedir<sup>20,24</sup>. Bu nedenle kesin tanıda histopatolojik örneklerde doku invazyonunun gösterilmesi gereklidir. Ancak hastalarda genellikle ciddi nötropeni ve trombositopeni olduğundan biyopsi yapmak her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle radyolojik incelemelerin de tanıda önemli bir yeri vardır. Son zamanlarda vücut sıvılarında galaktomannan ve beta-glukan aranmasına yönelik testler de yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır; ancak bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü çok değişkendir. Antifungal tedavi alan hastalarda bu testlerin duyarlılığı düştüğü gibi, %5-20 arasında yalancı pozitiflik de saptanabilmektedir<sup>3,6</sup>. Hastane kaynaklı aspergilloz tanısı ve tedavisi çeşitli zorluklar içerdiğinden bu enfeksiyondan korunma daha büyük önem kazanmaktadır.

Hastanede yapılan inşaat/yapım/onarım çalışmaları ile havalandırma ve su sistemlerine müdahaleler, duyarlı hasta popülasyonunda aspergilloz riskini artıran en önemli faktörler olduğundan bu konuda çeşitli önlemlerin alınması gündeme gelmiştir. 2003 ve 2007 yıllarında “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)”, nozokomiyal *Aspergillus* enfeksiyonlarını önlemek için bir enfeksiyon kontrol stratejisi önermiştir. Bu strateji, sadece ciddi nötropenisi olan HKHT alıcılarının “koruyucu ortam” (protective environment, PE) olarak adlandırılan tek kişilik pozitif basınçlı odalarda yatırılmasını önermektedir<sup>39,40</sup>. Bu odalarda HEPA filtresine sahip ve > 12/saat hızında hava değişimi yapan havalandırma sisteminin bulundurulması ve toz birikimini azaltmak için daha sık çevresel temizlik yapılması önerilmektedir. Ayrıca HKHT alıcılarına, inşaat çalışmaları sırasında koruyucu ortamın dışına çıktıklarında, solunum önlemleri (örn. N95 maske kullanımı) uygulanması önerilmektedir. Bu ortamlarda toz birikiminin önlenmesi için döşemelik kumaş veya halıların kullanılmaması, yüzeylerin silinebilir malzemelerle kaplı olması, kuru veya taze çiçeklerin ve saksı bitkilerinin odaya alınmaması gereklidir. Koruyucu ortamın, SOT yapılan hastalarda veya bağımsızlığı baskılanmış diğer hastalarda kullanımını destekleyen rapor yoktur<sup>41</sup>. Hastanelerdeki inşaat/yapım/onarım çalışmaları esnasında ortaya çıkabilecek enfeksiyonların önlenmesi için CDC ve “Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)” tarafından 2003 yılında yayınlanan “Guidelines for Environmental Infection Control in Healthcare Facilities” kılavuzunda yer alan öneriler aşağıda özetlenmiştir<sup>39</sup>:

- A. Yapım/onarım çalışmalarını koordine etmek için enfeksiyon kontrol ekibinden bir üyenin de bulunduğu multidisipliner bir takım oluşturulması ve alınması gerekli önlemlerin gözden geçirilmesi,

- B.** Bağışıklığı baskılanmış hastalara bakım veren sağlık personelinin ve projede görev alacak ekibin bu aktivitelerin ortaya çıkardığı enfeksiyon riskleri açısından eğitilmesi,
- C.** Yapım/onarım aktivitesi esnasında enfeksiyon kontrolü için uyulması zorunlu olan kuralların ve bu kurallara uyumsuzluk durumundaki yaptırımların çalışma sözleşmesine eklenmesi,
- D.** Çalışma süresince hava yolu ile bulaşan patojenler için uygun bir süreyans programının oluşturulması ve yürütülmesi;
1. Bağışıklık yetmezliği olan hastalarda hava yolu ile bulaşan enfeksiyonların aktif süreyansla izlenmesi,
  2. Olguların saptanması için kurumun mikrobiyolojik, histopatolojik ve postmortem verilerinin periyodik olarak gözden geçirilmesi,
  3. Hastane kaynaklı aspergilloz veya solunum yolu ile bulaşan bir başka mantar enfeksiyonu olgusu ortaya çıktığında tanının mümkünse doku biyopsisi veya kültürle doğrulanması.
- E.** Yapım/onarım çalışmaları ile ilgili enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanmaya konulması;
1. Proje başlamadan önce enfeksiyon kontrol risk analizi (ICRA) yaparak işlemin kapsamının ve bariyer önlemleri ihtiyacının ortaya koyulması:
    - i. Çalışma esnasında oluşan toz kaynaklı mantar sporlarının bağışıklık yetmezliği olan hastalar için risk oluşturup oluşturmayacağı belirlenmesi,
    - ii. Bu tür karşılaşmaları önlemek için beklenmedik durum planı oluşturulması.
  2. Hastane dışındaki yapım/onarım çalışmaları için de enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması;
    - i. Mümkünse dışarıdan hava girişinin engellenmesi, içerideki havanın yeniden sirküle edilerek kullanılması,
    - ii. Bu mümkün değilse havalandırma sistemindeki düşük etkinlikli filtrelerin sık sık kontrol edilmesi ve gerektiğinde yenisi ile değiştirilmesi,
    - iii. Özellikle "koruyucu ortam"ın bulunduğu alanlarda pencerelerin yalıtılması ve dışarıdan diğer yollarla (örn. açık kapılar) hava girişinin mümkün olduğunca azaltılması.
  3. Suyun toprak veya tozla kontamine olmasını önlemek için yer altındaki su sistemlerinin hasar görmesinin engellenmesi,
  4. Hastane içindeki yapım/onarım işleri için enfeksiyon kontrol önlemlerinin uygulanması;
    - i. İnşaat alanından hasta bakım alanlarına toz girişinin engellenmesi için bariyer oluşturulması ve bu bariyerlerin mantar sporlarını geçirmeyecek özellikte olması,



- ii. Eğer rijid bariyerler kullanılmışsa hava kaçağı olabilecek yerlerin yalıtılması,
  - iii. Yüzeylerde toz kontrol önlemlerinin alınması, çalışma alanından geçen trafiğin başka tarafa yönlendirilmesi,
  - iv. Çalışma alanına yakın odalardaki hastaların, bağışıklık durumlarına ve projenin özelliklerine göre yerlerinin değiştirilmesi.
5. Çalışma alanındaki enfeksiyon kontrol önlemleri;
- i. Bariyerlerin kaldırılmasından sonra çalışılan alandaki hava dağıtım sistemlerinin bakımının yapılması,
  - ii. Hasta bakım alanlarına yakın bölgelerdeki çalışma alanlarında negatif basınç sağlanması ve buralarda gerekli mühendislik kontrollerinin sürdürülmesi,
  - iii. Rijid bariyerlerin iç tarafında negatif hava akımının izlenmesi,
  - iv. Bariyerlerin bütünlüğünün korunması, birleşim yerlerindeki boşluk ve açıklıkların kapatılması,
  - v. Çalışma alanındaki pencerelerin yalıtılması,
  - vi. Toz yayılımının engellenmesi için çalışma alanından hasta bakım alanlarına geçişlerin önlenmesi,
  - vii. Çalışma ekibinin kullanacağı koridor, asansör, merdiven, tuvalet gibi alanların belirlenmesi ve hasta bakım alanlarına girerken uygun giysileri giyebilecekleri, giysilerini değiştirebilecekleri ve ekipmanlarını koyabilecekleri alanların sağlanması,
  - viii. Çalışma alanlarının ve girişlerinin günlük temizliği (ıslak temizlik) ve giriş kısmının iç tarafına yapışkan paspasların yerleştirilmesi, inşaat artıklarının üzerinin örtülmesi ve çalışma alanından örtülü şekilde uzaklaştırılması,
  - ix. Hasta bakım alanlarında tavan kaplamalarının, kiremitlerin veya asma tavanın kaldırılması gibi büyük çaptaki tamir işlerinde tozları tutmak için plastik örtüler kullanılması ve tozların uzaklaştırılması için bu alanlara negatif basınç uygulanması ve havanın, süzme kapasitesi 300-800 ft<sup>3</sup>/dakika olan taşınabilir endüstriyel HEPA filtresinden geçirilmesi veya doğrudan dış ortama verilmesi,
  - x. Projenin tamamlanmasından sonra çalışma alanının prosedürlere uygun şekilde temizlenmesi, rijid bariyerlerin kaldırılmasından önce oluşacak toz ve artıkların tutulması için bariyer perdelerin kurulması,
  - xi. Borularda oluşan çökeltileri uzaklaştırarak suyla bulaşan mikroorganizmaların çoğalmasını önlemek için su tesisatının temizlenmesi,
  - xii. Saatlik hava değişimi, uygun nem, basınç farkının yeniden sağlanması, hava filtrelerinin temizlenmesi veya değişimi.

- F. Bariyerlerin sağlamlığının test edilmesi için havadaki partikül ölçümlerinin yapılması,
- G. Yeni yapılan veya yenilenen sağlık kurumlarında özellikle ameliyathanelerde, izolasyon odalarında ve koruyucu ortamlarda havalandırma, ısıtma ve soğutma (heating, ventilation, air-conditioning; HVAC) sistemlerinin kurulması,
- H. İnşaat öncesi, sırası ve sonrasında bağışıklığı baskılanmış hastaların kaldığı bölümlerde rutin mikrobiyolojik hava örneklemelerinin yapılması konusunda öneri yoktur.
- İ. İnşaat çalışmaları sırasında veya hemen sonrasında hastane kaynaklı bir aspergilloz veya solunum yoluyla bulaşan başka bir fırsatçı mantar enfeksiyonu olgusu çıkarırsa uygun izlem prosedürlerinin başlatılması;
  - 1. İnşaat alanı ve koruyucu ortam arasındaki basınç farkı izlem dokümanlarının gözden geçirilmesi,
  - 2. Gerekirse uygun basınç farkının yeniden oluşturulabilmesi için mühendislik uygulamalarının sağlanması,
  - 3. Başka olguların varlığını araştırmak için prospektif izlem yapılması, hastanenin tıbbi ve laboratuvar kayıtlarının retrospektif olarak gözden geçirilmesi,
  - 4. Bulaşın devam ettiğine dair bir epidemiyolojik delil yoksa hastane kaynaklı mantar enfeksiyonlarından korunmak için yapılan rutin uygulamalara devam edilir.
- J. Bulaşın devam ettiğine dair bir epidemiyolojik delil yoksa enfeksiyon kaynağını bulmaya ve ortadan kaldırmaya yönelik çevresel değerlendirmenin yapılması;
  - 1. Hava yoluyla bulaşan mantar sporları için potansiyel kaynak olabilecek yerlerden çevresel örneklerin alınması (yüksek volümlü hava örnekleme cihazları ile),
  - 2. Eğer çevresel bir kaynak saptandıysa veya filtrasyon veya basınç ayarlama sistemlerinde bir hata bulduysa bunların uygun şekilde giderilmesi,
  - 3. Dekontaminasyon için "Environmental Protection Agency (EPA)" onaylı antifungal özelliği olan bir biosidin (örn. bakır-8-kinolinat) kullanılması,
  - 4. Mantar için çevresel bir kaynak saptanamamışsa yapısal sistemler de dahil enfeksiyon kontrol önlemlerinin gözden geçirilmesi,
  - 5. Mümkünse hastadan ve çevreden izole edilen *Aspergillus* türlerinin moleküler alt tip analizlerinin yapılarak suşların karşılaştırılması.
- K. Kritik alanların (örn. koruyucu ortamlar) havalandırılmasını sağlayan sistemler optimal düzeyde değilse, optimal sistemler sağlanana kadar geçici olarak taşınabilir endüstriyel tipte HEPA filtrelerinin kullanılması.

Yapım/onarım çalışmaları ile ilgili enfeksiyon kontrol risk değerlendirilmesi hakkındaki ayrıntılı bilgiler ise "American Institute of Architects Guidelines for Design and Construction of Health Care Facilities" kılavuzunda bulunmaktadır<sup>41</sup>.

2004 yılında CDC ve HICPAC tarafından yayınlanan “Preventing Health Care Associated Pneumonia” kılavuzunda nozokomiyal pulmoner aspergillozun önlenmesi ile ilgili öneriler ise şu şekilde özetlenebilir<sup>42</sup>.

### *I. Personel eğitimi ve enfeksiyon sürveyansı*

- a. Personel eğitimi: Risk altındaki hastalara bakım veren tüm sağlık çalışanları görev ve sorumluluklarına göre enfeksiyon kontrol uygulamaları için eğitilmelidir.
- b. Sürveyans:
  - i. Ağır bağışıklık yetmezliği olan [örn. uzun süreli ve derin nötropenisi olan (2 haftadan uzun süre mutlak nötrofil sayısının  $< 500/\text{mm}^3$  veya 1 hafta süreyle  $< 100/\text{mm}^3$  olması) hastalar, SOT yapılanlar, hematolojik malignitesi nedeniyle kemoterapi alan hastalar] ve uzun süreli yüksek doz steroid alan hastalarda hasta-neye kaynaklı pulmoner aspergilloz şüphesinin dikkate alınması,
  - ii. Hastaların solunum yolu örneklerinden yapılan kültürlerde *Aspergillus* izole edildiğinde enfeksiyon kontrol ekibine bildirilmesi ve hastanenin mikrobiyolojik, histolojik ve postmortem verilerinin periyodik olarak incelenmesini içeren bir sürveyans programının yürütülmesi,
  - iii. Sürveyans kültürleri: Yüksek risk altındaki asemptomatik hastalardan rutin sürveyans kültürü yapılması önerilmez. HKHT yapılan hastaların solunum tedavisinde, akciğer fonksiyon testlerinde ya da inhalasyon anesteziinde kullanılan araç-geçerlerden veya bu hastaların odasındaki tozlardan rutin periyodik kültür yapılması önerilmez. Yapım/onarım çalışmaları öncesinde, sırasında ve sonrasında veya bağışıklığı baskılanmış hastaların kaldığı alanlara yerleşmeden önce veya yerleşim esnasında rutin mikrobiyolojik hava örnekleme yapılması konusunda öneri bulunmamaktadır.
  - iv. Koruyucu ortamlarda oda havasının değişimi, basınç durumu ve filtrasyonun etkinliğinin sürekli veya periyodik aralıklarla izlenmesi önerilmektedir.

### *II. Aspergillus sporlarının geçişinin önlenmesi*

- a. Yüksek riskli hastalar için özel bakım ünitelerinin planlanması;
  - i. Allojenik HKHT alıcıları için: Bu hastalar için “koruyucu ortam” oluşturulmalı ve bu ortam mantar sporlarının girmesini en aza indireyecek şekilde yapılandırılmalıdır. Bunun için giren havanın HEPA filtrasyonundan geçirilmesi, direkt hava akımı, oda havasının koridora göre pozitif basınçlı olması, odanın iyi yalıtılması ve oda havasının yüksek hızda (saatte  $\geq 12$ ) değişiminin sağlanması önerilmektedir. Ancak bu odalarda laminar hava akımının rutin olarak kullanılması önerilmemektedir.
  - ii. Otolog HKHT ve SOT (kalp, karaciğer, akciğer, böbrek) alıcıları için: Bu hastalar için koruyucu ortam oluşturulması hakkında öneri bulunmamaktadır.

- b. Mevcut HKHT ünitelerinde hastane kaynaklı aspergilloz olgusu olmadığında;
- i. Hastanın koruyucu ortama yerleştirilmesi: Allojenik HKHT alıcıları yukarıda özellikleri tarif edilmiş koruyucu ortamlara yerleştirilmelidir. Otolog HKHT alıcılarının rutin olarak bu odalara yerleştirilmesi ile ilgili öneri yoktur.
  - ii. Koruyucu ortamda ve diğer yüksek riskli alanlarda havalandırma, önceden yayınlanan CDC önerilerine göre sürdürülmelidir.
  - iii. Su sızıntısı ve nem oluşumu durumunda mantar çoğalmasını önlemek için acil olarak devreye sokulacak bir eylem planı hazırlanmalıdır.
  - iv. Ağır bağışıklık yetmezliği olan hastalar için planlanmış hasta bakım alanlarında uygun toz alma yöntemleri kullanılmalıdır;
    1. Yatay yüzeylerin temizliği EPA onaylı bir hastane dezenfektanı (bakır-8 kinolinat) ile ıslatılmış bezlerle günlük olarak yapılmalı,
    2. Toz kalmasına neden olacak temizlik yöntemlerinden sakınılmalı,
    3. Bu alanlarda kullanılacak elektrikli süpürgeler HEPA filtresi ile donatılmış olmalıdır.
  - v. Ağır bağışıklık yetmezliği olan hastaların kaldığı odalarda ve koridorlarda halı kullanılmamalıdır.
  - vi. Bu odalarda kumaş kaplı mobilyalardan ve döşemelerden kaçınılmalıdır.
  - vii. Bağışıklık yetmezliği olan hastaların koruyucu ortamlar dışına çıkmaları, gerekirse (örn. tanısal işlemler için) buralardaki kalış süreleri kısa tutulmalıdır.
    1. Bu hastaların sağlık kurumu veya civarındaki yapım/onarım çalışmaları veya diğer toz oluşturan aktiviteler esnasında koruyucu ortam dışına çıktıklarında yüksek etkinlikli maske (örn. N95) takmaları sağlanmalıdır.
    2. Yapım/onarım çalışması gibi toz oluşturan aktivitelerin yokluğunda cerrahi veya N95 gibi solunum maskelerinin kullanımı ile ilgili öneri yoktur.
  - viii. Kurumun mühendislik, bakım, dağıtım ve yiyecek işlerinde görevli personeli ile enfeksiyon kontrol stratejileri sistematik olarak gözen geçirilmeli ve koordine edilmelidir.
  - ix. Hastane ve çevresinde yapım/onarım çalışmaları planlanırken aspergilloz için risk altındaki hastaların bu çalışmalardan kaynaklanacak yoğun *Aspergillus* sporları içeren tozlara maruz kalma olasılığı değerlendirilmeli, böyle bir risk varsa maruziyeti önleyecek bir plan oluşturulmalıdır.
  - x. İnşaat çalışmaları sırasında çalışma alanı ile hastaların kaldığı alanlar arasında toz sızdırmayan bariyerler kurulmalıdır.
  - xi. Kapıların ve diğer bariyerlerin açılıp kapanması hasta bakım alanlarına toz ve kontamine havanın girişine neden olabileceğinden, inşaat alanı trafiği hasta bakım alanlarından geçirilmemelidir.

xii. Ağır bağıışıklık yetmezliği olan hastaların odalarında kuru ve taze çiçeklerin, sak-sı bitkilerinin bulunmasına izin verilmemelidir.

c. Aspergilloz olgusu ortaya çıktığında;

i. Enfeksiyonun hastane kaynaklı olup olmadığı değerlendirilmelidir.

1. İnceleme için şu bilgiler elde edilmeli ve değerlendirilmelidir: Hastanede hastalığın önceki dönemdeki görölme sıklığı; hastanenin mikrobiyolojik, histo-patolojik ve postmortem verilerinin gözden geçirilmesi ile eş zamanlı veya son zamanlarda başka olgu olup olmadığına saptanması; semptomlar orta-ya çıkmadan önce hastanın hastanedeki yatış süresi; hastanın başka bir sağ-lık kurumu veya hastane içinde başka bir birimde kalma veya buralardan nak-ledilme öyküsü; bağıışıklığı baskılandıktan sonra ve aspergilloz ortaya çıkmadan önce hastane dışında kaldığı dönem.

2. Koruyucu ortamlarda havalandırma ile ilgili bir eksikliğin olup olmadığı değerlendirilmelidir.

ii. Hastalığın hastane kaynaklı olduğuna dair bir kanıt yoksa yukarıda, bölüm II.b'de bahsedilen rutin önlemler sürdürülmelidir.

iii. Olası hastane kaynaklı aspergilloz delili varsa kaynağı saptamak ve ortadan kal-dırmak için epidemiyolojik araştırma ve çevresel değerlendirme başlatılmalıdır.

iv. Dezenfeksiyon amacıyla EPA onaylı bir antifungal ajan kullanılmalıdır.

### **Kemoprofilaksi**

Profilakside kullanılacak ilaçların toksisiteleri, ilaç etkileşimleri ve yaygın kullanım son-rası dirençli suşların veya zigomiçes gibi daha nadir görülen mantar enfeksiyonlarının orta-ya çıkma potansiyelleri nedeniyle, *Aspergillus* enfeksiyonları için risk altında olan tüm hastalara profilaksi verilmesi mümkün değildir. Bu nedenle profilaksi ile ilgili çalışmalar yüksek risk altındaki hastalara odaklanmıştır<sup>43</sup>. "European Conference on Infections in Leukemia (ECIL)", 2006 yılındaki ilk toplantısında, allojenik HKHT alıcılarında 400 mg/gün dozunda flukonazol profilaksisini önermiştir<sup>44</sup>. Ayrıca itrakonazolün oral solü-syon veya intravenöz formülasyonlarının kullanımını, bu ilacı tolere eden ve ilaç etkileşim riski olmayan allojenik HKHT alıcıları için önermektedir<sup>44</sup>. Ancak absorpsiyonu iyi olma-dığı için kapsül formunun kullanımı önerilmemektedir. CDC ve HICPAC'ın "Preventing Health Care Associated Pneumonia" kılavuzunda ve CDC, "Infectious Diseases Society of America" ve "American Society of Blood and Marrow Transplantation"ın "Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients" kılavu-zunda flukonazol, itrakonazolün oral solüsyon ve kapsül formları veya amfoterisin B for-mülasyonlarının profilakside rutin kullanımı ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır<sup>42</sup>. Bu-nunla birlikte yeni kuşak azoller ve ekinokandinler gibi daha güvenli ve tolere edilebilir ajanların kullanıma sunulması profilaksi endikasyonlarının yeniden gözden geçirilmesine neden olmuştur<sup>43,44</sup>. 2007 yılında yayınlanan iki prospektif kontrollü çalışmada posako-nazolün profilakside kullanımı incelenmiştir<sup>45,46</sup>. Cornely ve arkadaşları<sup>45</sup> akut lösemili ve

miyelodisplastik sendromlu hastalarda posakonazolün profilaktik amaçla kullanıldığında flukonazol ve itrakonazole göre invazif aspergillozu önlemede daha etkin (%7'ye karşın %1) olduğunu bildirmişlerdir. Ullmann ve arkadaşları<sup>46</sup> ise graft versus host hastalığı olan HKHT alıcılarında oral flukonazol ve posakonazolü karşılaştırmışlar; her iki ilacı da bu grup için tüm mantar enfeksiyonlarını önlemede eşit etkinlikte bulmakla birlikte, posakonazolün invazif aspergillozu önlemede daha başarılı (%2.3'e karşın %7) olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, bu çalışmada posakonazolün daha iyi tolere edildiği ve daha güvenli olduğu da ifade edilmiştir<sup>46</sup>. Birinci ECIL toplantısının ardından profilakside posakonazol kullanımı akut miyeloblastik lösemi, miyelodisplastik sendrom ve HKHT alıcılarında geçici öneri olarak CDC kanıt derecelendirme sistemine göre AI düzeyinde (iyi planlanmış, deneysel, klinik veya epidemiyolojik çalışmalarla desteklenen ve uygulanması önerilen) öneri almıştır<sup>47</sup>.

Daha önceden invazif aspergilloz tanısı ile tedavi alan bir hastada daha sonraki bir bağışıklık baskılanması epizodunda hastalığın nüks etmesini önlemek için antifungal bir ajan uygulanması sekonder profilaksi olarak adlandırılmaktadır. Literatürde hastalığın nüks riski ve sekonder profilaksi uygulamaları ile ilgili çalışmalar az sayıda olup, bu çalışmalar genellikle retrospektif özellikte ve kontrolsüzdür ve hasta popülasyonları heterojendir. Bir literatür taramasında daha önce invazif aspergillozu olup sekonder antifungal profilaksi uygulanmadan kemoterapi alan veya HKHT yapılan hastaların %62'sinde hastalığın nüks ettiği, profilaksi alanlarda ise bu oranın %15.7 olduğu bildirilmiştir<sup>48</sup>. Ancak endikasyon ve seçilecek antifungal ajan konusunda iyi planlanmış karşılaştırmalı bir çalışma yoktur. Yukarıda bahsedilen kılavuzlarda geçmişte pulmoner aspergilloz öyküsü olup HKHT uygulanan hastalarda nüksün önlenmesi için herhangi bir özel strateji (belli bir süre için transplantasyonun ertelenmesi, oral veya intravenöz antifungal ilaçlarla profilaksi vb.) uygulanması ile ilgili öneri bulunmamaktadır<sup>42</sup>.

## SONUÇ

Risk altındaki hasta popülasyonunun artmasına paralel olarak hastane kaynaklı *Aspergillus* enfeksiyonları günümüzde giderek bir artan sorun oluşturmaya devam etmektedir. Ancak tanı ve tedavideki zorluklar nedeniyle bu enfeksiyonların önemli bir kısmı gözden kaçmaktadır ve sıklıkla fatal seyretmektedir. Bu nedenle hastanelerde bu enfeksiyonların sürveyansına ve kontrolüne yönelik önlemlerin büyük bir titizlikle yürütülmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Denning DW. Invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1998; 26: 781-805.
2. Richardson MD. Changing pattern and trends in systemic fungal infections. J Antimicrob Chemother 2005; 56(Suppl 1): 5-11.
3. Beck-Sague CM, Jarvis WR, and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. J Infect Dis 1993; 167: 1247-51.
4. Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 499-511.
5. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital epidemiology. J Infect 1996; 33: 23-32.

6. Barnes PD, Marr KA. *Aspergillus*: spectrum of disease, diagnosis and treatment. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 545-61.
7. VandenBergh MF, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: invasive aspergillosis and the environment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34: 221-7.
8. Warris A, Voss A, Verweij PE. Hospital sources of *Aspergillus* species: new routes of transmission. *Rev Iberoam Micol* 2001; 18: 156-62.
9. Bouakline A, Lacroix C, Roux N, Gangneux JP, Derouin F. Fungal contamination of food in hematology units. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4272-3.
10. Anaissie EJ, Stratton SL, Dignani MC, et al. Pathogenic *Aspergillus* species from a hospital water system: a 3-year prospective study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 780-9.
11. Arnow PM, Sadigh M, Costas C, Weil D, Chudy R. Endemic and epidemic aspergillosis associated with in-hospital replication of *Aspergillus* organisms. *J Infect Dis* 1991; 1: 998-1002.
12. Hospenthal DR, Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Concentration of airborne *Aspergillus* compared to the incidence of invasive aspergillosis: lack of correlation. *Med Mycol* 1998; 36:165-8.
13. Patterson JE, Zidouh A, Minitier P, Andriole WT, Patterson TF. Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis: patients demographics and the utility of antigen detection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1997; 18: 104-8.
14. Fournieret-Vivier A, Lebeau B, Mallaret MR, et al. Hospital-wide prospective mandatory surveillance of invasive aspergillosis in a French teaching hospital (2000-2002). *J Hosp Infect* 2006; 62: 22-8.
15. Debeaupuis JP, Sarfati J, Chazalet F, Latge JF. Genetic diversity among clinical and environmental isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Infect Immun* 1997; 65: 3080-5.
16. Einsele H, Quabeck K, Muller KD, et al. Prediction of invasive pulmonary aspergillosis from colonisation of lower respiratory tract before marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1443.
17. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect* 2006; 63: 246-54.
18. Pasqualotto AC, Denning D. Postoperative aspergillosis. *Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 12: 1060-76.
19. Singh N, Paterson DL. *Aspergillus* infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 44-69.
20. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Wijngaerden EV. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 621-5.
21. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard JF, Brucker J, and the Invasive Aspergillosis Surveillance Network of the Assistance Publique-Hopitaux de Paris. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris Area. *J Hosp Infect Dis* 2002; 51: 288-96.
22. Ader F, Nseir S, Le Berre R, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 427-9.
23. Garnacho-Montero J, Amaya-Willar R, Ortiz-Leyba C, et al. Isolation of *Aspergillus* spp. from the respiratory tract in critically ill patients: risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care* 2005; 9: R191-9.
24. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10: R31.
25. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Core L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100: 4358-66.
26. Grow WB, Moreb SJ, Roque D, et al. Late onset of invasive *Aspergillus* infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29: 15-9.
27. Saracli MA, Mutlu FM, Yildiran ST, et al. Clustering of invasive *Aspergillus* ustus eye infections in a tertiary care hospital: a molecular epidemiologic study of an uncommon species. *Med Mycol* 2007; 45: 377-84.
28. Gunaratne PS, Wijeyaratne CN, et al. An outbreak of *Aspergillus meningitis* following spinal anaesthesia for caesarean section in Sri Lanka: a post-tsunami effect? *Ceylon Med J* 2006; 51: 137-42.
29. Panackal AA, Dahlman A, Keil KT, et al. Outbreak of invasive aspergillosis among renal transplant recipients. *Transplantation* 2003; 75: 1050-3.
30. Vandecasteele SJ, Boelaert JR, Verrelst P, Graulus E, Gordts BZ. Diagnosis and treatment of *Aspergillus flavus* sternal wound infections after cardiac surgery. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 887-90.

31. Myoken Y, Sugata T, Fujita Y, et al. Molecular epidemiology of invasive stomatitis due to *Aspergillus flavus* in patients with acute leukemia. *J Oral Pathol Med* 2003; 32: 215-18.
32. Gerson SL, Parker P, Jacobs MR, Creger R, Lazarus HM. Aspergilliosis due to carpet contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 221-2.
33. Grossman ME, Fithian EC, Behrens C, Bissinger J, Fracaro M, Neu HC. Primary cutaneous aspergilliosis in six leukemic children. *Am Acad Dermatol* 1985; 12: 313-18.
34. Sarubbi FA, Kopf HB, Wilson MB, McGinnis MR, Rutala WA. Increased recovery of *Aspergillus flavus* from respiratory specimens during hospital construction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 33-8.
35. Haiduven D. Nosocomial aspergilliosis and building construction. *Medical Mycology* 2009; 47(Suppl 1): S210-6.
36. Morgan J, Wannemuehler KA, Mar KA, et al. Incidence of invasive aspergilliosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005; 43 (Suppl 1): S49-58.
37. Lin SJ, Shranz J, Teusch SM. Aspergilliosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66.
38. Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of aspergilliosis related hospitalisation in the United States. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1524-8.
39. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in healthcare facilities: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HIC-PAC). *MMWR* 2003; 52 (No.RR-10): 1-44.
40. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Healthcare Infection Practices Advisory Committee. 2007 Guidelines for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Available at: [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/isolation\\_2007.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/guidelines/isolation_2007.pdf)
41. American Institute of Architects (AIA). Guidelines for Design and Construction of Health Care Facilities. 2006, The Facilities Guideline Institute, Washington, DC.
42. Tablan OC, Anderson LJ, Besser R, Bridges C, Hajjeh R; CDC; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53(RR-3): 1-36.
43. Ullmann AJ, Cornely OA. Antifungal prophylaxis for invasive mycoses in high risk patients. *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 571-76.
44. Maertens J, Frere P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely O. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in leukemia patients. Presented at the 14<sup>th</sup> International Symposium of Infections in the Immuno-compromised Host. July 2-5, 2006. Crans-Montana, Switzerland.
45. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-59.
46. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-47.
47. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Hematol* 2007; 78: 275-82.
48. Sispas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergilliosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1584-91.