

Fungal Hastane İnfeksiyonlarında Tanı

Dr. Beyza ENER*

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa.

Mantarlar bazı yapılarının gözle görülür büyüklükte olması nedeniyle ilk fark edilen patojenler arasındadır. Ancak insanlarda morbidite ve mortaliteye yol açan hastalıkları düşük virulansları dolayısıyla nadir oluştururlar ve bu nedenle uzunca süre ilgiden uzak kalmışlardır. Son yıllarda modern tıptaki gelişmelere paralel olarak riskli hastaların yaşam süreleri uzamış, hastanelerde takip edilen hastalarda fırsatçı patojenler sorunlar yaratmaya başlamış ve bunlar arasında da mantarlar, *Staphylococcus epidermidis*'ten sonra görülme sıklığında artışın en fazla olduğu grubu oluşturmuştur (1). Dolayısıyla mantar hastalıklarının klinik verileri ile laboratuvar bulgularının artık çok iyi bilinmesi ve laboratuvar sonuçlarının yorumlanmasında doğru yaklaşımların yapılması tedavi gecikmelerini ya da gereksiz tedavi programlarını önleyecektir. Bu derlemenin amacı da etkeni göstermeye yönelik laboratuvar verilerinin klinik anlamlılığını ve mantar infeksiyonları tanısına katkısını tartışmaktır.

Riskli hastalar denildiği zaman, primer hastalık yönünden çeşitli disiplinlerde takip edilebi-

len (hematoloji-onkoloji servisleri, yenidoğan üniteleri, reanimasyon ve çeşitli yoğun bakımlar, yanık ve travma üniteleri gibi) çok farklı gruplar olabilir; ancak ortak olarak bunlarda bazı uygunsuz koşullar bulunmaktadır. Bunlar Tablo 1'de görüldüğü şekilde sıralanabilir (2). Uygunsuz koşulların ciddiyetinin artması ve bir hastada birden fazla koşulun bulunması mantar infeksiyonu yönünden riski yükseltmektedir.

Hastanelerde en sık karşılaşılan fırsatçı mikoz etkenleri; maya grubu mantarlardan *Candida* türleri ve küf grubu mantarlardan *Aspergillus* türleridir. Bununla beraber risk altındaki hastalarda her mantar türünün etken olabileceği düşünülerek yorumlarda dikkatli olmak gerekir. Son yıllarda *Fusarium*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*, *Pseudallescheria*, *Malassezia*, *Blastoschizomyces* gibi birçok mantarın etken olduğu olgular bildirilmektedir (3).

KANDİDOZLAR

Candida türlerinin oluşturduğu mikozlardır. *Candida* türlerinin hiçbir organ ya da dokuya özel afinitesi yoktur, fırsat bulduğunda her çeşit mikoz oluşturabilir. Tablo 2'de en sık karşılaştığımız yüzeysel ve derin kandidozlar kısaca özetlenmiştir. Tablo 2'de görülen yüzeysel kandidozlardan sadece orofaringeal infeksiyonların hastane infeksiyonları karakteri olabilir ve özellikle uzun süre yatan çoklu antibiyotik kullanan hastalarda orofaringeal mukozada gelişebilir. Hastanın ağzında yanma, ağrı, yemek yemede güçlük gibi subjektif şikayetlerinin yanısıra, tipik objektif fizik muayene bulguları da vardır. Ancak bazen

Tablo 1. Mantar İnfeksiyonları İçin Uygunsuz Koşullar.

- > 14 gün antibakteri tedavisi alması (Kolonizasyonların artmasına neden olmaktadır)
- Mukozalarda harabiyetin olması (İnvazyonu kolaylaştırmaktadır)
- Hastalarda damar içi kateterlerin bulunması (Giriş kapısı oluşturmaktadır)
- Hastalarda üriner kateterlerin bulunması (Giriş kapısı oluşturmaktadır)
- Parenteral beslenme (Giriş kapısı oluşturmaktadır)
- İmmün baskılayıcı tedavi (Nötropeni ve nötrofil fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır)
- Kortikosteroid kullanımı (Monosit-makrofaj fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır)

Tablo 2. Yüzeysel ve Derin Kandidozlar.**Yüzeysel kandidozlar**

Kutanöz infeksiyonlar: Kötü hijyen koşullarında, nemli kıvrım yerlerinde gelişen makülo eritematöz lezyonlarla karakterize infeksiyonlardır.

Kronik mukokutanöz infeksiyonlar: Genellikle çocukluk çağıında başlayan otozomal resesif geçişli poliendokrino-pati ile seyreden bir hastalıktır.

Onikomikoz: Daha çok paronişya ile beraber seyreder.

Orofaringeal infeksiyonlar: Yenidoğan ve bebeklerde pamukçuk adı verilen bu basit tablo AIDS pandemisinden sonra hızla önem kazanmaya başlamıştır.

Vulvovajinitler: Doğurganlık çağıındaki kadınların yaklaşık 1/3'ünün hayatının bir döneminde yakalandığı rahatsızlık verici bir tablodur.

Göz ve kulak infeksiyonları: Genellikle topikal antibiyotik veya kortikosteroid kullanımından sonra nadiren gelişen infeksiyonlardır.

Derin kandidozlar

Lokal inokülasyon: Özefajit, GIS kandidozu, üriner sistem kandidozu, peritonit, artrit gibi lokal kalmış tablolardır. Genellikle bu bölgelere uygulanmış enjeksiyon, kateter, cerrahi gibi iatrojenik girişimler bulunmaktadır.

Hematojen yayımlı infeksiyon: Fokal odaklardan kana karışarak uzak organların tutulduğu yaygın infeksiyonlardır. Karaciğer, böbrek, dalak, beyin, kalp, kemikler ve cilt en fazla tutulan bölgelerdir. Akut ve kronik olmak üzere iki formda görülür. Kronik olana "hepatosplenik kandidoz" da denir.

aynı hasta gruplarında herpes simpleks virüs (HSV) I'de benzer yakınmalara ve objektif bulgulara sebep olabilir. En iyi ayırma yolu direkt mikroskopik inceleme ile tipik maya sporlarının ve hiflerinin görülmesidir. *Candida* türleri orofaringeal florada %2-69 oranında bulunabildiğinden kültürün yeri hemen hemen hiç yoktur (4). Genellikle yüksek riskli hastalarda tür belirlemek istendiğinde, orofaringeal kazıntı örnekleri Sabouraud dextrose agar (SDA)'a ekilir ve 24-48 saatte tipik maya kolonileri oluşur.

Derin kandidozlarda, en önemli problem tanıda karakteristik olan lezyonların basit fizik mu-

ayene ile ulaşılamayacak organ ve dokularda olmasıdır. Dolayısıyla tanı için yardımcı endoskopik ve görüntüleme yöntemlerine ve bunlara destek mikrobiyolojik incelemelere gerek vardır. Bu infeksiyonlardan bir kısmı komşuluk veya travmatik ya da iatrojenik yolla gelişmiş lokal infeksiyonlardır. Bir kısmı ise hematojen yolla gelişmiş yaygın infeksiyonlardır (Tablo 2).

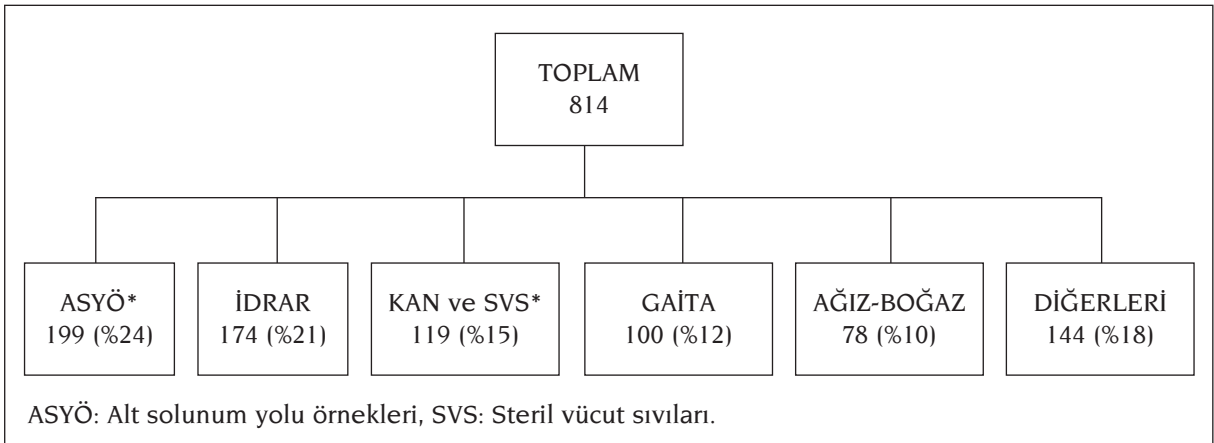
Orofarinksin alt kısmında gelişmiş gastrointestinal sistem kandidozlarında; desendan yolla direkt inokülasyon sonucu gelişmiş bronkopnömonilerde; çoğunlukla üriner kateter aracılığıyla gelişmiş üriner sistem kandidozlarında dışkı,

balgam ve idrar kültürlerindeki üremelerin kolonizasyon ve kontaminasyon olma olasılığının yüksekliği nedeniyle anlamları çok düşüktür. Ancak endoskopik olarak tipik lezyonların görülmesi ve endoskopi esnasında alınan örneklerde histopatolojik olarak invazyonun, ekim yoluyla da üremenin gösterilmesi “gerçek tanıya” götürür. Oysa riskli hastalarda endoskopik incelemelerin çok zor olduğu düşünülürse, bu hastaların örneklerinin %10-30'luk KOH ile taze olarak incelenmesi ve yalancı hif yapılarıyla beraber konak inflamatuvar yanıtın saptanması klinik bulguları da olan hastalarda “yüksek olasılıkta tanıyı” oluşturur (4,5). Hematojen yayılım ve hematojen yayılım sonunda mortalite riskinin yüksek olduğu hastalarda yüksek olasılıktaki tanıyla tedavi planlaması yapılmaktadır. Ancak kolonizasyon-kontaminasyon ihtimali yüksek olan olgularda, kemik iliği alıcıları hariç profilaktik kemoterapinin yararı yoktur. Aksine mantar florasını bozarak daha büyük problemlerin doğmasına neden olabilir.

Abdominal ve kafa travmaları; çeşitli şantlar, periton diyalizleri, tedavi amaçlı eklem içine yapılan enjeksiyonlar gibi durumlarda lokal olarak kandidozlar gelişebilir. Bu koşullarda yerine göre alınan steril vücut sıvılarında (BOS, periton sıvısı, eklem sıvısı gibi) ekim sonucu üremelerin olması yukarıdaki örneklerden farklı olarak direkt mikroskopi negatif bile olsa anlamlı kabul edilir. Bunlar lokal enfeksiyonlar olup mortalite riski çok yüksek değildir. Ancak bahsedilen durumların olmadığı koşullarda steril vücut sıvılarındaki üremeler, hematojen yayılım sonucu organ tutulumunu ve mortalite açısından kötü prognozu gösterir.

Şekil 1, 1998 yılında Anabilim Dalımız Mikoloji Laboratuvarı'nda işleme alınan örneklerdeki *Candida* üreme sayısını ve dağılımını göstermektedir. Kan ve steril vücut sıvılarındaki %15 civarında olan üremeler bir tarafa ayrılacak olursa, üremelerin büyük bir kısmı yoğun kolonizasyon ve kontaminasyonun yaşandığı örneklerde olmuştur. Bu da bize klinik laboratuvarların yorumda karşılaştıkları zorluğu açık olarak göstermekte ve mikoz tanısında klinik-laboratuvar işbirliğinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Bilindiği gibi, kelime anlamı ile “kandidemi” kanda *Candida* türlerinin bulunması demektir ve en önemli özelliği hematojen yayımlı derin kandidozun tanısında bir gösterge olmasıdır. Ancak derin kandidozlarda her zaman kandidemi gelişmediği gibi, her kandidemi olgusu da yaygın bir kandidozla sonlanmaz ve “geçici kandidemi-benign kandidemi” kavramı özellikle hastadan alınan kan örneklerinden yalnız birinde üreme olduğu zaman düşünülebilir (6). Bu durumda nötropenik hastalar hariç zaman zaman gereksiz yere çok toksik olan amfoterisin B tedavisi uygulanabilir (7). Özel durumları nedeniyle nötropenik hastalarda ise kandidemi sonucu %80'e varan yayılım olabileceğinden her koşulda tedavi uygulanmalıdır (7). Ancak kandidemi gelişen olguların büyük bir kısmını travma, yanık ya da büyük cerrahi operasyon geçirmiş, çok sayıda antibiyotik kullanan, intravenöz (IV) ya da arteriyel kateterli yoğun bakım, prematüre ve yenidoğan ünitelerindeki hastalar oluşturmaktadır. Bu hasta gruplarındaki kandidemilerde ise yayılım riski kesin olarak bilinmemekte ve “olası derin kandidozlardan” bahsedilmektedir (6). Üremenin anlamlılığına ancak Tablo 3'de belirtilen di-



Şekil 1. 1998 Yılında Hasta Örneklerinde Üreyen *Candida* Türlerinin Dağılımı.

Tablo 3. Kandidemi Olgularında Aranması Gereken Klinik ve Laboratuvar Diğer Veriler.

Klinik bulgular	<ul style="list-style-type: none"> • Sepsisin nonspesifik bulguları (Ateş, hipotansiyon, vb.) • Papüler deri lezyonları • Miyalji • Retinal lezyonlar • Bilgisayarlı tomografi ya da ultrasonografi ile belirlenmiş multipl hepatik lezyonlar
Mikrobiyolojik bulgular	<ul style="list-style-type: none"> • Pozitif kültür sayısının > 2 fazla olması • Derin doku kültürlerinde üreme olması • Steril vücut sıvılarında üreme olması
Diğer laboratuvar bulguları	Lökosit sayısının artması ve çomak formasyonunun görülmesi
Radyoloji	Fokal odakların belirlenmesi amacıyla özellikle osteomyelit gelişen olgularda değerlidir.
Özel testler	<i>Candida</i> antijeni, antikor ve metabolitlerini tarayan özel testler olup, tanı değerleri kesin değildir.

ğer klinik ve laboratuvar verilerinin varlığında karar verilir ve tedavi şekli belirlenebilir. Kandidemiyle beraber tablodaki kriterlerden herhangi birinin varlığında üreme anlamlı kabul edilmeli, yaygın kandidozda mortalitenin %30-50 civarında olduğu unutulmamalıdır.

ASPERGİLLOZ

Doğada yaygın olarak bulunan *Aspergillus* türlerine karşı gelişebilen ve tanıda genellikle mikroskopik olarak mantar elemanlarını gösteremediğimiz ve etken mantarları üretmediğimiz allerjik hastalıklar bir tarafa bırakılırsa, iki önemli klinik tablo karşımıza çıkar. Bunlar;

- Aspergilloma ve
- İnvaziv aspergillozdur (4).

Aspergillomalar; sinüsler, iyileşmiş tüberküloz ve apse boşluklarının *Aspergillus* türleri ile istila edilmesi sonucu gelişen klinik antite olup, zaman zaman oluşturabildiği masif kanamalar ve tümöral kitleler ile benzerliği dışında mortaliteye sebep olan bir tablo değildir. Sistemik anti-fungal tedavi genellikle kapalı olan bölgeye ulaşamadığından etkili olmayıp, çoğu olguda tam iyileşme cerrahi müdahale ile kazanılır. İnvaziv aspergilloz ise immünkompromize hastalarda gördüğümüz mortalitesi oldukça yüksek (%80), çabuk tanı ve tedavisi gereken klinik bir tablodur. Tedavide yüksek doz antifungal ilaçlara erken başlamak çok önemli olup, hayat kurtarıcıdır.

Başta da söylendiği gibi *Aspergillus* türlerine doğada yaygın olarak rastlanır ve en önemli buluş yolu inhalasyon olduğundan, klinik tablolar daha çok akciğerleri ilgilendirir. Bunun dışında, literatürde gördüğümüz gibi, risk altındaki hastalarda lokal inokülasyon ile gelişmiş invaziv infeksiyonlarla her doku ve organda karşılaşabiliriz (8). Çok sayıda *Aspergillus* türleri olmakla beraber, klinik tablolardan en fazla sorumlu olan türler; *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus*'dur.

En önemli ve öldürücü tablo olan invaziv aspergillozlar, spesifik belirti ve bulgu veren hastalıklar değildir. Bunun ötesinde klinik örneklerden üretilmeleri de tanıda yardımcı olmayıp, klinik örneklerdeki üremelerde dört çeşit olasılık sözkonusudur (9). Bunlar;

- Kontaminasyon,
- Saprotik kolonizasyon,
- Aspergilloma,
- İnvaziv infeksiyonlar.

şeklinde sıralanabilir. Burada kastedilen kontaminasyonlar, kandidozlardan farklı olarak genellikle besiyeri kontaminasyonlarıdır. Küf mantarları için inceleme yaparken besiyerlerinin daha uzun süreli inkübasyonda tutulması bu tür kontaminasyonları kaçınılmaz yaparken, diğerlerinden en iyi ayırım, direkt mikroskopik incelemenin negatif olması ve genellikle birden fazla kul-

Tablo 4. Olguların Değerlendirilmesinde Puanlama Sistemi.

• Semptomlarda > %50 pozitiflik olması	1 puan
• Radyolojik bulgular	1 puan (Nonspesifik) 2 puan (Spesifik)
• Etkili antifungal tedavi	1 puan
• > 5 gün yanıtız antibiyotik tedavisi	1 puan
• Başka etyolojinin olmaması	1 puan
• İmmünsüpresyon ve nötropeni	1 puan (Orta, < 1000/mm ³) 2 puan (Ciddi, < 100/mm ³)

lanılan besiyerlerinden sadece bazılarında üremelerin olması ile kesinleşir. Laboratuvar çalışanları bunları çoğunlukla rapor etmezler. Özellikle nemli, tozlu, rutubetli ortamlarda yaşayan kişilerde bronşlarda ve sinüslerde saprofitik kolonizasyon karşılaşılabilecek diğer bir durumdur ve gerek direkt mikroskopinin pozitif olması, gerekse üremeler sorun yaratmakta ve laboratuvar personeli için kesin yorum yapmak güçleşmektedir. Ayırıcı tanıda en önemli kriter klinik örneklerin direkt mikroskopik incelemesinde kolonizasyonda konak inflamatuvar yanıtın belirgin olmamasıdır. Ancak kesin olmadığından saprofitik kolonizasyonlar rapor edilir ve yorum klinisyene bırakılır. Aspergilloma ve invaziv infeksiyonlar söylendiği gibi direkt mikroskopi ve üremelerle kesin tanısı olmayan tablolar olmakla beraber, risk faktörleri olan hastalarda sebat eden üremeler, klinik bulgularla beraber muhtemel tanıyı oldukça destekler (9). Tablo 4'de olguların değerlendirilmesinde kolaylık sağlayabilecek bir puanlama sistemi ve Tablo 5'de ise bu puanlamaya dayanılarak yapılmış tanımlamalar görülmektedir (9). Klinik ve radyolojik verilere göre hastaların alabilecekleri maksimum puan sekiz olmaktadır. Hastanın aldığı toplam puanın maksimum puana oranlanması ile elde edilen aralıklar Tablo 5'de de görüldüğü gibi "kolonizasyondan yüksek olasılıktaki hastalığa" kadar değişik şekilde ifade edilebilir. Ancak kesin tanı biyopsi örneklerinden yapılan histopatolojik incelemede daimi invazyonlarının gösterilmesi ve etkenin üretilmesi ile konur. Histopatolojik inceleme, etken mantarın ismini belirlemede yeterli değildir. Günümüzde, yukarıda da belirtildiği gibi birçok küf mantarı etken olabilmekte, bunların histopatolojik görünimleri birbirine çok benzemektedir (10,11). Bu nedenle biyopsi örneklerinin ekilme-

Tablo 5. Puanlamaya Göre Oluşan Tanımlamalar.

• < 0.3	Kolonize hastalar
• > 0.3 - < 0.5	Tanımlanamayanlar
• > 0.5	Olasılıkla aspergilloz
• > 0.75	Yüksek olasılıkla aspergilloz

si tür ayırımını sağlamak açısından önemlidir. Bazı türlerin (*Pseudallescheria* gibi), invaziv aspergillozda yaygın olarak kullandığımız amfoterisin B'ye dirençli olduğu düşünülürse tedavinin planlanmasında etkenin tiplendirilmesi gerekebilir.

Sonuçta mikozların tanısı birçok disiplinin (hastayı takip eden klinik, radyoloji, patoloji ve mikrobiyoloji) beraber olarak çalışmasını gerektiren bir durumdur. Halen belli koşullarda standarda oturmuş tanı kriterleri yoktur. Bu nedenle her hasta ayrı bir olgudur ve tanı ve tedavide yüz güldürücü sonuçlar almak için multidisipliner yaklaşım koşuldur.

KAYNAKLAR

1. Beck-Sague CM, Jarvis WR, NNIS. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51.
2. Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storf S, Medoff G, Dunagan C. Candidemia in a tertiary care hospital. Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *CID* 1992;15:414-21.
3. Vartivarian SE, Anaissie EJ, Bodey GP. Emerging fungal pathogens in immunocompromised patients: Classification, diagnosis, and management. *CID* 1993;17(Suppl 2):487-91.

4. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia, London: Lea & Febiger, 1992.
5. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principle and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2656-74.
6. Sugar MA. Problems in diagnosis of invasive candidiasis in the immunocompromised patients. In: Rex JH, Meunier F (eds). Serious *Candida* Infections: Risk Factors, Treatment and Prevention. Medical Information Press, 1995:27-33.
7. Karabinis A, Hill C, LeClercq B, Tancrede C, Baume D, Andremont A. Risk factors for candidemia in cancer patients a case-control study. J Clin Microbiol 1988;26:429-32.
8. Denning DW. Invasive aspergillosis. CID 1998; 22:781-805.
9. Greub G, Bille J. *Aspergillus* species isolated from clinical specimens: Suggested clinical and microbiological criteria to determine significance. Clin Microbiol Infect 1998;4:710-6.
10. Manning SC, Schaefer SD, Close LG, Vuitch F. Culture positive allergic fungal sinusitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:174-8.
11. Cox GM, Schell WA, Scher RL, Pereflect JR. First report of involvement of *Nodulisporium* species in human disease. J Clin Microbiol 1994;32:2301-4.

YAZIŞMA ADRESİ:

Prof. Dr. Beyza ENER

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

BURSA

Makalenin Geliş Tarihi: 24.06.2000 Kabul Tarihi: 28.06.2000

THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES and CLINICAL MICROBIOLOGY

**flora**

İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ DERGİSİ

LÜTFEN ABONE OLUNUZ!...

Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi'ne 2000 yılında abone olabilmek için Bilimsel Tıp Yayınevi'nin 106310 nolu posta çeki hesabına bir yıllık abone bedeli olan 10.000.000 TL'nin yatırılması ve posta çeki dekontu veya fotokopisinin kısa bir not ile birlikte "Flora Dergisi PK:99 Cebeci - Ankara" adresine gönderilmesi yeterlidir.

bilimsel tıp
yayınevi