

İnvaziv Fungal İnfeksiyonlarda Tanı ve Tedavi Yaklaşımları: Diğer İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

Dr. Bilgin ARDA*

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

İnvaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojisi son 20 yıl içinde değişmiştir. Solid organ transplantasyonu, hematolojik kök hücre nakli, kanser, AIDS, prematürite, ileri yaş, immünsüpresif tedavi alanındaki gelişmeler fungal infeksiyon insidansını ve etyolojik dağılımı değiştirmiştir. 1980'li yıllarda mayalar, özellikle de *Candida albicans* en sık saptanan invaziv fungal infeksiyon olmasına karşın, günümüzde hematolojik kök hücre nakli uygulanan olgularda saptanan mayaların yarısından fazlasını albicans dışı kandidalar oluşturmaktadır. Küf infeksiyonları içinde de *fumigatus* dışı aspergilloz, *Zygomycosis*, fusariyozis, *phaeohyphomycosis* olgularında artış bildirilmektedir. Bu epidemiyolojik değişimin gerçek nedeni tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Ancak antifungal profilaksi, invaziv alet kullanım oranlarındaki artış, immünsüpresif tedavilerdeki değişiklikler önemli rol oynamaktadır. Bu yazıda kandida ve aspergilloz dışında sık görülen invaziv fungal infeksiyonlar özetlenmiştir.

FUSARİYOZ

Hiyalohifomikoz etkenleri arasında incelenen *Fusarium* türleri, toprakta saprofit olarak bu-

lunan, çabuk üreyen, pigmentsiz, açık renkli, septalı, dallanan veya dallanmayan hifler geliştirir. En sık rastlanan patojen türler *Fusarium solani*, *Fusarium oxysporum* ve *Fusarium moniliforme*'dir. *Fusarium* türleri insanlarda keratit ve onikomikoz gibi yüzeysel infeksiyonlara ve immünsüprese hastalarda dissemine infeksiyonlara neden olabilir. Bağışıklığı baskılanmamış hastalarda keratit ve onikomikoz en sık görülen infeksiyonlar olup, bunları kateter infeksiyonları, pnömoni, septik artrit, sinüzit, tromboflebit, fungemi ve peritonit izler. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda nötrope-ni süresi ve T-hücre baskılanması infeksiyona yatkınlığı belirleyen temel faktörlerdir. Bu grup hastalarda infeksiyon normal konaktan farklı olarak invaziv ve dissemine seyretme eğilimindedir. İki yüz elli dokuz fusariyozis olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada olguların %79'unun kanser tanısı aldığı, 84 olgunun hematolojik maligniteli (%56'sı akut lösemi) ve olguların %83'ünün tanı anında nötropenik olduğu belirtilmiştir. Fusariyoz insidansı allojeneik kök hücre nakli uygulananlarda (%0.22-0.20), otolog kök hücre nakli uygulananlara göre daha yüksektir. Etkenin bulaş yolu solunum ve deri yoluyla olmaktadır. Son yıllarda hastane suyunun rezervuar olduğunu gösteren yayınlar bildirilmiştir.

Fusarium türleri, *Aspergillus* ve *Mucor* cinsleri gibi damar yayılımı gösterir. Tromboz ve doku nekrozuna neden olur. Katetere tutunma özelliği ile fungemi, kontakt lenslerde kolonize olabilmesi ile de mikotik keratit gelişir. Yaygın sistemik fusariyozun klinik görünümü aspergilloza

benzer. Ani başlayan ateş, miyalji ve eritematöz deri lezyonları önemli belirtilerdir. Hastalarda nötropeni devam ettiği müddetçe mortalite yüksektir. Akciğer infeksiyonu klinik ve radyolojik bulguları spesifik değildir.

Dissemine aspergilloz ve diğer küf infeksiyonlarının aksine fusariyoz olgularında kan kültüründe üreme oranları oldukça yüksek olup, 294 olgunun değerlendirildiği bir seride %40.5 olarak rapor edilmiştir. Kan kültürleri dışında solunum örnekleri, doku örneklerinin patolojik ve mikolojik incelemeleri ile de tanı konabilir. Direkt mikroskopik inceleme için preparatın su ile hazırlanması önerilmektedir. Çünkü laktofenol gibi sık kullanılan solüsyonlar mantarın yapısını bozmakta ve yanlış değerlendirmeye neden olmaktadır. Absorbe edilmiş, heterolog, poliklonal tavşan antikoları ile yapılan özgül immünohistokimyasal boyama tekniği ile *Fusarium* hifleri dokuda kolaylıkla gösterilir.

Klinik örneklerden yapılan 25°C'de 7-10 gün inkübe edilen kültürlerdeki koloni büyüklüğü, morfolojisi ve pigmentasyonu ayırıcı tanı için önemlidir.

Kontrollü klinik çalışmalar olmadığı için ciddi fusariyoz olgularının optimal tedavisi net değildir. En çok tedavi deneyimi yüksek doz amfoterisin B (1-1.5 mg/kg/gün) ve lipid formülasyonlu amfoterisin B (en az 5 mg/kg/gün) ile dir. Hematolojik maligniteli 84 invaziv fusariyoz olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada 69 olgu klasik amfoterisin B, 13 olgu lipozomal amfoterisin B ile tedavi edilmiştir. Yirmi yedi (%32) olgu tedaviye yanıt vermiş, ancak tanı sonrası 90. gün sağ kalım, olguların 18'inde gerçekleşmiştir. Lipozomal amfoterisin B alan grupta tedavi başarısı (%46) klasik amfoterisin B alan gruba (%32) göre daha yüksek olmakla birlikte, aralarında istatistiksel fark yoktur. Ekinokandinler *Fusarium*'a karşı etkin değildir. Tedaviye dirençli olgularda vorikonazol ve posakonazol antifungal duyarlılık sonuçlarına göre değerlendirilmelidir.

SCEDOSPORIUM SPP. İNFEKSİYONLARI

Doğada toprak, su, bozulmuş sebzeler gibi ortamlarda bulunan saprofit bir mantardır.

Scedosporium apiospermum

Normal konakta travma sonrası lokalize infeksiyonlara, pnömoni ve dissemine infeksiyonlara yol açabilir. İmmünsüprese hastalarda pnömoni, sinüzit, deri infeksiyonu, beyin apsesi gibi derin

invaziv infeksiyonlara yol açar. Klinik görünüm aspergilloza benzer. Nötropeni ve organ transplantasyonu en sık saptanan risk faktörleridir.

Scedosporium prolificans

Normal konakta travma ve cerrahi sonrası lokalize kemik ve yumuşak doku infeksiyonları görülürken, immünsüprese hastalarda dissemine infeksiyon şeklinde seyrederek. Fusariyoz olgularında olduğu gibi kan kültürlerinde üreme oranları yüksektir. İnfeksiyon bölgesinden alınan doku ve aspirasyon örneklerinin mikolojik incelemelerine göre tanı konur.

Fusariyoz olgularında olduğu gibi tedavi protokolleri net değildir. Genellikle amfoterisin B ve flusitazine direnç görülür. Normal konakta intraartriküler, intraoküler veya lokal infeksiyon bölgelerine yapılan uygulamalar ve sistemik antifungal tedavi yaklaşımları başarılı olabilmektedir. İmmünsüprese hastalarda tedavi yanıtları iyi değildir. Lokalize cerrahi rezeksiyon ile birlikte antifungal tedavi yaklaşımı önemlidir. Tedavide amfoterisin B, vorikonazol, posakonazol in vitro duyarlılık sonuçları da göz önüne alınarak düşünülmelidir.

MUKORMİKOZ

Mukormikoz (*Mucormycosis*) *Mucor*, *Absidia* ve *Rhizopus* cinslerinin türlerince oluşturulan, organ tutulumu (rinoserebral, serebral, pulmoner, gastrointestinal, yumuşak doku) ile giden vasküler invazyon ve doku nekrozu ile karakterize akut ya da subakut gidişli fungal infeksiyondur. Nadir olarak sistemik infeksiyonlar da görülebilir. *Rhizopus arrhizus* (*Rhizopus oryzae*), insanlardaki mukormikoz olgularının yaklaşık %60'ından; rinoserebral olguların ise %90'ından sorumlu bir ajandır. Olgular diyabetik ketoasidoz, hematolojik malignite, desferroksamin ya da kortikosteroid tedaviler ile ilişkilidir. Travmaya bağlı yumuşak doku infeksiyonları, kontamine bantlardan gelişmiş küçük nozokomiyal epidemiler de bildirilmiştir.

Rhizopus microsporus var rhizopodiformis

Mukormikoz olgularında ikinci sıklıkta izole edilen tür olup, olguların yaklaşık %15'inden sorumludur. Yara bantları veya elastik bandajlarla ilişkili kütanöz lezyonlardan daha çok izole edilmektedir. Yenidoğan ünitesinde dil basacağından kaynaklanmış nozokomiyal yayılımlar da bildirilmiştir. Rinoserebral olgulardaki rolü oldukça seyrektr.

Mucorales üyesi olan küf mantarları geniş, bölmesiz, kalın duvarlı, dik açılı oluşturarak dallanan hifler oluşturur. Mucorales üyeleri kolay ürer, besiyerlerinde beyazımsı, kahverengimsi, yumaksı hava miselleri oluşturur. İzolasyon için en uygun besiyeri, sikloheksimid ilave edilmiş sabouraud agar besiyeridir.

Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde ve metabolik hastalığı olanlarda, özellikle diyabetik ketoasidozlu hastalarda, tipik fırsatçı infeksiyonlara neden olur. Mantarlar, burun boğaz boşluğundan giren tozlarla çevreden bulaşarak alt solunum sistemine veya mide-bağırsak sistemine ulaşır; güçlü afinite gösterdikleri damar sisteminde çoğalır ve tromboz oluşumunu izleyerek infarkta yol açar. Hazırlayıcı faktörlerin düzelmediği durumlarda ise infeksiyon sıklıkla lokal ve sistemik yayılıma geçerek %80'in üzerinde mortal seyretmektedir.

Rinoserebral mukormikoz çoğunlukla diyabetik ketoasidozlu olgularda görülür. Ayrıca, nötroopenik hastalar da riskli gruptur. İnfeksiyon genellikle paranazal sinüslerden başlar, damak, yüz, göz ve beyne doğru yayılır. Yüz, baş ağrısı, yüksek ateş, yumuşak dokularda ödem, burundan pürülan akıntı ve nekroz, semptom ve bulguları oluşturur. Retinal arter trombozu sonucunda görme bozuklukları, V. ve VII. kafa çiftlerinin tutulmasıyla pitozis ve pupiller dilatasyon gelişmesi kötü prognozu gösterir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile sinüs mukozalarında kalınlaşma, kemik destrüksiyonları ve yumuşak doku tutulumları gösterilebilir. Kesin tanı damak, burun, orbita gibi ulaşılabilen bölgelerdeki nekrotik ve eskarlı dokulardan yapılan biyopsi örneklerindeki histopatolojik görüntü ve bu örneklerdeki üremelerle konur.

Pulmoner mukormikoz özellikle nötroopenik hastalarda görülmekle birlikte, daha nadir olarak diabetes mellitus (DM) ve AIDS'li hastalarda da rastlanır. Ateş ve/veya dispne dışında başka semptom bulunmaz. İlerleyen olgularda nekroz ve pulmoner hemorajiye bağlı hemoptizi kötü prognozu gösterir. Benzer hasta grubunu tuttuğu için pulmoner aspergillozdan farkı yoktur. Ancak etkenin üretilmesiyle kesin tanı konur.

Kütanöz mukormikoz olguları, sporadik olarak daha çok DM'li hastalarda deri bütünlüğü bozulduğunda lokalize infeksiyon olarak karşımıza çıkmaktadır.

Gastrointestinal mukormikoz ileri derecede malnütrisyonda besin maddeleri ile alınan etkenler aracılığıyla gelişir. Çok akut ve genellikle ölümcül olduğu için tanı postmortemdir.

Serebral mukormikoz genellikle rinoorbital bölgeden komşuluk yoluyla olmaktadır. Tanı da, morfolojik olarak tipik olan mantar hiflerinin yol açtığı doku infiltrasyonunun gösterilmesine dayanır. Biyopsi materyali veya nekrotik dokudan potasyum hidroksit (KOH) preparatı hazırlanmalıdır. Mantarın izolasyonu sabouraud agarda gerçekleştirilir. Mantar elemanlarının morfolojik özelliklerine göre tanı konur.

Tedavide en önemli yaklaşım, altta yatan hastalığın düzeltilmesidir. Standart tedavide klasik amfoterisin B 1-1.5 mg/kg/gün dozda veya amfoterisin B'nin lipidli bileşikleriyle 5 mg/kg/gün dozda tedaviler mümkün olmaktadır. Antifungal tedaviyle birlikte cerrahi debridman uygulanması çok önemlidir.

KRIPTOKOKOZ

Cryptococcus neoformans kapsüllü bir mayadır. *C. neoformans* sikloheksimid içermeyen sabouraud agar besiyerinde 30-37°C'de üç-dört gün inkübasyondan sonra krem renkli, mukoid koloniler oluşturur.

Cryptococcus'un normal yaşam ortamı organik maddelerce zengin topraklardır. Sıklıkla kuş pisliğinde bulunur. *C. neoformans* akciğerlerde, santal sinir sistemi (SSS)'nde ve vücudun çeşitli yerlerinde kronik, subakut, nadiren akut seyirli kriptokokoza yol açmaktadır. İnsan vücuduna solunum yolundan girer, akciğerlere ulaşır ve burada genellikle belirtisiz akciğer kriptokokozuna yol açar. Primer akciğer odaklarından kan yoluyla başka organlara ulaşır. Özellikle SSS'ne afinitesi yüksek olup, meningoensefalite neden olur. Yaygın kriptokokozlu hastaların %5-10'unda uzun ve yassı kemikleri, eklemleri tutan iskelet kriptokokozu görülür. Göz tutulumu meningoensefalit sırasında çok görülür. İnfeksiyon koroidde başlar, retinaya ve vitröze yayılır. Papilla ödemi, corpus vitreum bulanıklığı, optik atrofi, motor felçler, skotom, koryoretinit, endoftalmi gelişebilir.

Malignite, steroid tedavisi predispozan faktörlerdir. AIDS hastalarında da kriptokokoza sık rastlanır.

Tanı, özellikle menenjitte önem taşır. Etken, beyin omurilik sıvısı (BOS) sedimentinde faz

kontrast mikroskopuyla gösterilir. Yayma preparatın negatif boyama yöntemiyle boyanmasıyla kapsül gösterilir. Kültür için en uygun besiyeri, sikloheksimid içermeyen sabouraud agar besiyeridir. Kapsül polisakkaridinin BOS ve serumda gösterilmesi amacıyla lateks aglutinasyon testi uygulanır. Kriptokokozlu AIDS'lilerin kan kültürlerinden %35-70 olumlu sonuç alınır. Kan için en iyi sonuç lizis santrifüjleme ile elde edilir.

Kriptokok menenjitinde ve yaygın infeksiyonlularda standart tedavi olarak damar yoluyla amfoterisin B (0.3-0.5 mg/kg/gün), ağızdan da flusitozin (100-150 mg/kg/gün) verilir. Kombinasyon tedavisi, amfoterisin B'nin dozunda ve tedavi süresinde azalma sağladığı gibi, tek başına amfoterisin B kullanımından daha iyi bir tedavi hızı da sağlar. Tedaviye yanıt alınamayan hastalarda amfoterisin B dozu 0.6-1 mg/kg/gün olarak yükseltilir. Tedavi normal konakta dört haftada etkili olabilirken, immünsüprese hastalarda altı hafta sürdürülür. Sadece amfoterisin B kullanılıyorsa 1mg/kg/gün dozunda verilmeli ve 10 hafta sürdürülmelidir. İtrakonazol ve flukonazol amfoterisin B'den daha az toksik olmakla birlikte, hastaların en az yarısındaki başarısızlıktan dolayı, erken dönem akciğer kriptokokozu dışında pek kullanılmamaktadır.

PNEUMOCYSTIS JIROVECI

Pneumocystis jiroveci; AIDS, solid organ veya hematolojik malignitesi olan, organ transplantasyonu yapılan ve kronik immünsüpresif tedavi alan bağışıklığı baskılanmış hastalarda ağır pnömoniye yol açan fırsatçı bir patojendir. Tek hücreli ökaryotik bir mikroorganizma olan *P. jiroveci*, uzun yıllar protozoon olarak kabul edilmesine karşın, son veriler filogenetik olarak mantarlarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. *P. jiroveci*'nin; kist, sporozoit ve trofozoit olmak üzere üç yapısal formu bulunur. *P. jiroveci*'nin yaşam siklusu net olarak aydınlatılamamış ve in vitro kültürü yapılamamıştır. *P. jiroveci*'nin insanlara bulaşma mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, vücutta giriş yolunun solunum sistemi olduğu düşünülmektedir.

P. jiroveci infeksiyonu olguların %99'undan fazlasında akciğerlerde sınırlıdır. Etken nadiren direkt olarak akciğerden plevral boşluğa, lenf bezlerine ve hematojen yolla diğer organlara yayılabilir. Ekstrapulmoner *P. jiroveci* infeksiyonu kemik iliği, lenf bezleri, karaciğer, kalp, dalak, göz, kulak, mastoid, endokrin ve genitoüriner organlar-

da saptanabilir. *P. jiroveci* pnömonisinde (PJP) dispne, takipne, öksürük, ateş, siyanoz en sık saptanan semptom ve bulgulardır. Öksürük prodüktif değildir. Nadiren balgam, hemoptizi ve göğüs ağrısı olabilir. Kanserli immünsüpresif çocuk ve erişkinlerde pnömni ateş ve takipne ile ani başlar. AIDS'li hastalarda infeksiyon sinsi başlar, semptomlar haftalarca veya aylarca devam edebilir.

AIDS veya diğer nedenlere bağlı immünyetmezlikli hastaların pnömonilerinde *P. jiroveci* etken olarak düşünülmelidir. Periferik kan testleri PJP için özgül değildir. Akciğer grafisinde interstisyel pnömni görünümü vardır. Olguların %90'ından fazlasında perihiler bölgeden başlayan bilateral, difüz infiltrasyon gözlenir. Kan gazlarının analizi hastalığın ağırlığını belirlemede ve takibinde önemlidir. PJP'nin kesin tanısı solunum örneklerinde ve akciğer biyopsisi örneklerinde mikroorganizmanın morfolojik olarak gösterilmesiyle konur.

Tedavide tercih edilecek ilk ilaç, trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)'dür. Bu tedavi ile olguların yaklaşık %75'i iyileşir. AIDS'li olgularda iki-üç hafta, AIDS dışındaki olgularda ise 14-17 günlük tedavi genellikle yeterlidir. Pentamidin tedavisinde önerilen süre ve tedaviden beklenen yanıt TMP-SMZ tedavisi gibidir. Hafif veya orta şiddetteki PJP tedavisinde atovakon seçilebilir. Bu ajana bağlı yan etkilerin nadir görülmesine karşın, tedaviye alınan yanıt TMP-SMZ ve pentamidinden daha azdır. TMP-SMZ yan etkilerinin gözlemlendiği olguların 2/3'ü dapson tedavisini tolere etmektedir. HIV ile infekte orta derecede veya ciddi PJP olan olgularda steroid tedavisi mekanik ventilasyon gereksinimini, solunum yetmezliğini ve ölüm riskini azaltır.

KAYNAKLAR

1. Aygen B, Doğanay M. *Pneumocystis carinii*. Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1840-5.
2. Ener B. Mukormikoz etkenleri. Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1828-32.
3. Kayser FH, Bienz KA, Eckert J, Zinjkernagel RF. Hastalık Etkeni Mantarlar. Tıbbi Mikrobiyoloji. (Çevirenler: Küçükler MA, Tümbay E, Ang Ö, Erturan Z). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 363-79.

4. Kuştimur S. *Aspergillus*, *Fusarium* ve diğer küf mantarları. Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1833-9.
5. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: Implications for diagnosis and management. Clin Infect Dis 2002;35:909-20.
6. Nucci M, Anaissie E. Emerging fungi. Infect Dis Clin North Am 2006;20:563-79.
7. Revankar SG. Phaeohyphomycosis, Infect Dis Clin North Am 2006;20:609-20.
8. Yücel A. *Cryptococcus neoformans* ve diğer maya formundaki mantarlar. Wilke TA, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:1809-17.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Bilgin ARDA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İZMİR