

Seyrek Rastlanan Fungal İnfeksiyonlar

Dr. Şaban ESEN*

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı, Samsun.

İnvaziv fungal infeksiyonlar son yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda morbidite ve mortalitede artmaya neden olmuştur. Kanserli hastaların tedavisinde yeni ve etkili ilaçların kullanıma girmesi, geniş spektrumlu antibiyotiklerin yoğun bir şekilde kullanılması, organ transplantasyonlarındaki artma, invaziv girişimlerin sıklığındaki ve insan kazanılmış bağışıklık yetmezliği sendromlu (AIDS) hasta sayısındaki artma, invaziv fungal infeksiyonlara zemin hazırlamaktadır. Sistemik mantar infeksiyonlarından en sık izole edilen *Candida* ve *Aspergillus* gibi etkenlerdeki artışın yanı sıra daha önceden patojen olarak kabul edilmeyen bazı mantar türlerinin de hayatı tehdit eden ciddi infeksiyonlardan izolasyon sıklığı artmıştır (1,2). Seyrek rastlanan bu infeksiyonlar gerek altta yatan ciddi immünyetmezlik nedeniyle, gerekse de bu etkenlerin çoğunun antifungal ilaçlara dirençli olması nedeniyle çoğunlukla ölümlü sonuçlanmaktadır. Bu yazıda seyrek rastlanan, ancak görülme sıklığı giderek artan *Trichosporon*, *Fusarium* ve *Scedosporium*

türlerinin ve diğer bazı ender görülen mantarların insanda yaptığı invaziv infeksiyonlardan bahsedilecektir.

FUSARİYOZİS

Genel Özellikleri ve Yaptığı Hastalıklar

Fusarium türleri Hyaline hyphomycetes grubunda yer alır. *Fusarium* genusunun üyeleri toprak ve bitkilerin üzerinde yoğun olarak bulunur. Bazen de kaynak yoğun olarak kontamine olmuş hastane su sistemi olabilir (3). İnsanda *Aspergillus*'tan sonra en sık infeksiyon yapan ikinci küftür. Bu etkenin tanımlanması zordur ve çoğunlukla diğer türler ile karıştırılır. İnsanda infeksiyona en sık neden olan tür *Fusarium solani*'dir. Ancak *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme* ve başka 12 tür daha tanımlanmıştır. *Fusarium* türleri mikotoksin salgılar, bu toksinler insan ve hayvanda hastalığa neden olur. Dünyada bildirilen olguların çoğu Kuzey Amerika ve Akdeniz ülkelerindedir.

Hastaların çoğu immünyetmezliği olan hematolojik maligniteli, kemik iliği nakli uygulanan ve kemoterapi alan hastalardır ve çoğunda derin nötropeni ($< 100/\text{mm}^3$) mevcuttur (4). Diğer tanımlanmış risk faktörleri kortikosteroid tedavisi, sitotoksik kemoterapi, organ transplantasyonu ve AIDS'tir (1,2). Yanıklı hastalarda da yaygın infeksiyon gelişebilir (5). Etkenin kaynağı çoğunlukla inhalasyon yolu ve cilttir, nadiren de infekte tırnaklar (onikomikoz), paranoşi ve selülit kaynağı olabilir (4). Etken, insan cildi üzerine inokü-

le olur, buradan cilt infeksiyonları ve diğer infeksiyonlar gelişir. Kaynak bazen de kolonize gastrointestinal sistem (GİS) olabilir (6). Lokalize derin doku infeksiyonları nadirdir, ancak travmatik olarak etkenin inoküle edilmesi ile endoftalmit, osteomyelit ve septik artrit gelişebilir. Kronik periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonit rapor edilmiştir. Yine nadiren paranazal sinüs infeksiyonunun etkeni olabilir. Klinik tablo nötropeniye eşlik eden primer veya sekonder cilt lezyonları, uygun antibakteriyel tedaviye cevap vermeyen ateş ve kas ağrısıdır (6). *Aspergillus* infeksiyonlarında da cilt lezyonları olabilir, ancak yaygın *Fusarium* infeksiyonlarında cilt lezyonları çok daha sıktır. Cilt lezyonları %60-90 oranında görülür ve en sık ekstremitelerde, bazen de gövde ve yüzde görülebilir. Cilt lezyonları primer veya metastaza sekonder olabilir. Metastatik fusariyal cilt lezyonları ağrılı cilt altı nodülden ortası nekrotik ülser ve etrafı eritemli selülite dönüşüm gösterme eğilimindedir (4). Lezyonlar ektima gangrenozuma benzer. Nadiren de eritem hedef şeklinde ince bir kenarla çevrilmiştir. Birden çok subkütan nodüller de görülür. Bir hastada lezyonların farklı evreleri aynı anda görülebilir.

Yaygın *Fusarium* infeksiyonlarında klinik tablo aspergilloza çok benzer. *Aspergillus*'un tersine kan dolaşımına sürekli olarak fialid ve fialikonidya salınımı vardır. Bu nedenle kan kültür pozitifliği ve uzak organlara yayılma daha sıktır. Kateter kaynaklı yaygın *Fusarium* infeksiyonları da tanımlanmıştır. Aspergillozis ve mukormikoziste olduğu gibi damar dokusuna afinitesi vardır ve kendini tromboz ve doku nekrozu ile gösterir.

Tanı

Cilt lezyonları, tırnak, balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, idrar, beyin omurilik sıvısı (BOS), plevral sıvı, kan ve kateter ucu etkeni izole etmek için kullanılacak klinik örneklerdir. Hyaline hyphomycetes grubunda yer alan mantarlar hava kaynaklı kontaminant olabilir. Bu nedenle cilt ve balgam gibi steril olmayan bölgeden alınan örneklerden izole edildiklerinde direkt mikroskopik inceleme ve klinik bulgular ile desteklenmelidir.

Pulmoner tutulumda, direkt grafide görülen lezyonlar nonspesifik infiltrasyondan nodüler-kaviter lezyonlara kadar değişebilir. Yapılan doku biyopsi örnekleri metenamin gümüş veya pe-

riyodik asit-shiff (PAS) ile boyandığında, mantar elemanlarının çevrelediği yaygın nekroz ve karakteristik olarak dallanmış septalı hifler görülür (7). *Aspergillus*'tan ayırımının yapılabilmesi ve kesin tanı için mantar kültürünün yapılması gereklidir. Agar içeren besiyerlerinde kolayca ürer, ancak sikloheksimid üremesini engeller. Kültürde *Fusarium* için karakteristik, orak şeklinde çoklu septalı makrokonidyalardır. Tanı, klinik bulguların yanı sıra kan kültürü, infeksiyon düşünülen bölgeden yapılan biyopsi örneğinin patolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi, akciğer ve sinüs grafileri ile konur. Kan kültüründe etkeni üretme şansı %60'ın üzerindedir. Kan ve BAL örneklerine uygulanacak polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), kan kültürü sonuçları çıkmadan önce pozitif sonuç verebilir. Ayrıca, akciğerde infiltrasyon yapabilen diğer filamentöz mantarlardan ayırmada da kullanılır.

Tedavi

Fusarium infeksiyonlarının çoğunda tanı konulmadan hasta ölür. Mortalite %50'nin üzerindedir (4). Nötrofil sayısı prognoz üzerine çok etkilidir, bu nedenle granülosit transfüzyonu kemik iliği kendini toparlayana kadar zaman kazandırabilir. Mortalite üzerine olumsuz etki eden diğer bir faktör de steroid kullanımınıdır (1). Mortalitesi ve relaps oranı yüksek olduğundan, daha önce *Fusarium* infeksiyonu geçirenlerde sitotoksik tedavi ertelenebilir ve profilaktik olarak koloni stimüle eden faktörler kullanılabilir. *Fusarium* infeksiyonları *Aspergillus* infeksiyonlarına benzediği için çoğunlukla amfoterisin B empirik tedavide tercih edilir. Ancak amfoterisin B her zaman etkin değildir. Ayrıca, *Fusarium* türleri piyasada bulunan antifungallerin çoğuna da dirençlidir. İnfeksiyonu kontrol altına alabilmek için amfoterisin B 1-1.5 mg/kg veya lipozomal amfoterisin B preparatlarından 5 mg/kg başlanmalıdır. Yeni kullanıma giren antifungallerden vorikonazolün minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri itrakonazolden daha düşüktür, ancak bu ilacın sistemik *Fusarium* infeksiyonlarındaki kullanımı ile ilgili deneyim azdır. Bir çalışmada, 11 hastanın 5 (%45)'inde tedaviye yanıt alınmıştır (8). Henüz ruhsatlandırılmamış olan posakonazol in vitro şartlarda vorikonazole benzer etkinlik göstermektedir. *Fusarium* kaspofungine dirençli olarak rapor edilmiştir, ancak yapılan in vitro çalışmalarda amfoterisin B ile kaspofungin

“checker-bord” yöntemi ile additif bulunmuştur (9). Tedavi başarısı için erken tanı çok önemlidir. Agresif tedaviye rağmen prognoz çoğunlukla kötüdür. Nötrofil sayısı prognozu belirleyen önemli bir faktördür. Lokalize infeksiyon varlığında infeksiyon odağının debridmanı veya infekte kate-terin çıkartılması infeksiyonun yayılmasını engelleyecektir. *Fusarium*'a bağlı endoftalmit gelişen olgularda cerrahi ve medikal tedavi birlikte değerlendirilmelidir. Parenteral amfoterisin yanısıra intravitreal ilaç uygulaması da yapılmaktadır. İntravitreal amfoterisin B uygulaması inflamasyona ve retina hasarına neden olabilir, ancak 10 µg'a kadar amfoterisin B iyi tolere edilir.

TRİKOSPORONİZİS

Genel Özellikleri ve Yaptığı Hastalıklar

Trichosporon türleri son yıllarda önem kazanan, özellikle kanserli hastalarda ciddi infeksiyonlara neden olan maya türü mantarlardır. Toprakta, hayvanlardan ve insanlardan izole edilebilir. Cilt, ağız ve tırnağın normal florasında bulunabilir. Son dönemde *Trichosporon* genusunda önemli bir değişiklik yapılmıştır. Tanımlanan yeni şemaya göre insanlarda invaziv infeksiyon yapan *Trichosporon* türleri çoğunlukla *Trichosporon asahii* türünün, daha az sıklıkla da *Trichosporon mucoides*'in içine yerleştirilmiştir (10). *Trichosporon asteroides* ve *Trichosporon cutaneum* insanda yüzeysel infeksiyonlara neden olur. *Trichosporon ovooides* kafa derisindeki ak piedraya, *Trichosporon inkin* de pubis ak piedrasına neden olur. Tablo 1'de *Trichosporon* türleri ve insanda yaptığı hastalıklar verilmiştir.

Ancak tabloda belirtilenlerin dışında da hastalık yapabilirler. Örneğin; *T. inkin*'e bağlı akciğer apsesi rapor edilmiştir.

Trichosporon spp. *Candida* türlerinden sonra kanser hastalarından en sık izole edilen maya türüdür. *Trichosporon* türleri cilt ve solunum yolunda bulunur ve yüzeysel ve derin infeksiyonlara ne-

den olur. Trikosporonun kıl gövdesinde oluşturduğu yüzeysel infeksiyon ak piedra olarak bilinir. İnfekte olan saç kılı gövdesi boyunca gri-beyaz nodüller oluşur. Ak piedra kendini aksilla, genital bölge ve kafanın saçlı derisinde beyaz, yumuşak nodülle gösterir. Genç erişkinlerin hastalığıdır. Tüm dünyada görülür, ancak en sık tropikal ve subtropikal bölgelerde görülür. İmmünyetmezlikli hastalarda derin dokuya yayılabilir ve sistemik fatal infeksiyona neden olabilir (11-13). Trikosporon aynı zamanda yaz tipi hipersensitivite pnömonisinden de sorumludur.

Trikosporon fungemisi için tanımlanmış risk faktörleri; lösemi, nötropeni, daha önceki kinolon profilaksisi, itrakonazol profilaksisi ve santal venöz kateter (SVK) kullanımınıdır (13). Diğer tanımlanmış risk faktörleri AIDS, ciddi yanık, kortikosteroid kullanımı ve kalp kapağı replasmanıdır (14,15). Nadiren de altta yatan immünsüpresif hastalığı olmayan konakta infeksiyon yapılabilir (16). *Trichosporon beigeli* nötropenik hastalarda primer olarak kateterle ilişkili fungemiye ve sistemik infeksiyona neden olur. Sistemik trikosporon infeksiyonu kandida infeksiyonuna benzer. Aniden başlayan cilt lezyonları, akciğerde infiltrasyonlar, hipotansiyon, renal yetmezlik ve koryoretinit vardır. Nötropeniden çıkma aşamasında bu tablo kronik karaciğer trikosporonozuna dönüşebilir. Sistemik trikosporon infeksiyonu sonucu karaciğer tutulumu ve hepatit tablosu oluşabilir (17). *Trichosporon*, nadiren özellikle de yapay kapak ile ilişkili, persistan fungemi, üfürüm ve periferik tromboemboli ile seyreden infektif endokardite neden olur. Endokardit gelişen olgularda medikal tedavi çoğunlukla yetersizdir ve cerrahi gereklidir. Diğer nadir bildirilen infeksiyonlar peritonit, menenjit, şant infeksiyonu, özefajit, postoperatif endoftalmit, kolanjit, pnömoni ve hepatosplenik infeksiyondur (18-20).

Tablo 1. *Trichosporon* Türleri ve İnsanda Yaptığı Hastalıklar.

<i>Trichosporon</i> türü	İnsanda yaptığı hastalık
<i>Trichosporon cutaneum</i> ve <i>Trichosporon asteroides</i>	Yüzeysel cilt infeksiyonu
<i>Trichosporon ovooides</i>	Ak piedra (kafa derisi)
<i>Trichosporon inkin</i>	Ak piedra (pubis)
<i>Trichosporon asahii</i> (en sık) ve <i>Trichosporon mucoides</i>	Sistemik trikosporonoz

Tanı

Ak piedrada koparılmış kıl gövdeleri %10 KOH ile muamele edilip mikroskop altında incelendiğinde saçta tutunmuş 1-1.5 mm çapında beyaz veya açık kahverengi yumuşak nodüller görülür. İnfekte saç örnekleri Sabouroud dekstroz agar gibi primer mantar besiyerine ekilir.

Sistemik trikosporon infeksiyonlarında tanı için laboratuvar ve klinik bulguların birlikte değerlendirilmesi gereklidir. Kan kültürü, cilt lezyonlarından alınan kültür ve biyopsi örnekleri tanı için değerlidir. *Trichosporon* türleri klinik örneklerden izole edilene kadar bu etkenden nadiren şüphelenilir. Olguların çoğunda da tanı postmortem konur. Preparatların mikroskopik incelemesinde genişlemiş blastospor ve dikdörtgen şeklinde artrosporlu birden çok dallanan hif görülür (7). Dokuda artrosporlar seyrekse *Candida* ile karıştırılabilir. Standart mantar besiyerlerinde kolayca ürer. Katı besiyerlerinde kolonileri bir hafta içinde oluşur, krem renkli ve düzgündür. Karbonhidratları fermente etmezler, bazı kompleks şekerleri asimile edebilirler ve üreaz pozitifler (21). Trikosporon *Cryptococcus neoformans* ile ortak (glucuronoxylomannan) antijenlere sahiptir. Bu nedenle kriptomikal serum lateks aglutinasyon testi trikosporon infeksiyonlarında pozitif olabilir, bazen bu test tanıda da kullanılabilir.

Tedavi

Ak piedranın tedavisinde infekte bölgenin traş edilmesi ve topikal antifungal ajanların kullanılması tedavi için yeterlidir.

Antifungal duyarlılık çalışmaları çoğunlukla daha önceki sınıflamada yer alan ve invaziv trikosporozdan en sık izole edilen *T. beigeli* ile yapılmıştır. Yeni sınıflamaya göre yeterli çalışma yoktur. Sistemik infeksiyonda hastanın immün durumu prognoz üzerine çok etkilidir. Nötropeni süresi uzadıkça infeksiyon riski artmaktadır. Nötropeni olmayan hastalarda amfoterisin B ile (1 mg/kg/gün) kür sağlanabilir. Nötropenik hastalarda trikosporon infeksiyonları çok gürültülü seyreder ve mortalitesi yüksektir. Bunda etkenin, ampirik tedavide sık tercih edilen amfoterisin B'ye karşı flukonazolden daha az duyarlı olmasının rolü vardır (22). Tablo 2'de klinik örneklerden izole edilen türlerin duyarlılıkları verilmiştir. İtrakonazol ve posakonazolün MİK değerleri gö-

receli olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, antifungal ilaçların serumda sağlanan konsantrasyonları mayaları öldürecek seviyede değil, sadece üremelerini durduracak seviyededir (21). Yapılan bir in vivo çalışmada, amfoterisin B ile flukonazol kombinasyonunun sinerjik olduğu gösterilmiştir (22). *T. beigeli*'ye karşı vorikonazolün etkinliği de flukonazol ve itraspordan daha iyi bulunmuştur. Ülkemizde yapılmış bir çalışmada, vorikonazolün *Trichosporon* ve *Candida* türlerine karşı flukonazol, itrakonazol ve amfoterisin B'den daha etkili olduğu gösterilmiştir (23). Yeni antifungallerden kaspofungin de *Trichosporon* türlerine karşı etkili bulunmuştur, ancak etkisiz olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (9,24). Ciddi nötropeni olan, trikosporona bağlı fungemisi olan ve amfoterisin B ile tedavi edilen hastalarda mortalite %80'in üzerine çıkabilmektedir (11,25).

SCEDOSPORIUM

Genel Özellikleri ve Yaptığı Hastalıklar

Scedosporium türleri toprak, kirli su ve lağım sularından bulunan, insanda lokalize ve sistemik infeksiyonlara yol açan fırsatçı küf mantarlarıdır. *Scedosporium* türleri daha önceden asemptomatik kolonizan olarak kabul edilirken, günümüzde immünyetmezliklilerden ve yaralanma sonucu gelişen infeksiyonlardan sorumlu tutulmaktadır. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) ve *Scedosporium prolificans*, *Scedosporium* türlerinden patojen olanlardır. Hastalık spektrumu kistik fibrozisli ve organ transplantlı hastalarda asemptomatik kolonizasyondan immünyetmezlikli hastalarda sistemik infeksiyona kadar değişebilir (26). İnvaziv sinüzit, pnömoni, septik artrit ve osteomyelit, cilt ve cilt altı granülomları, menenjit, beyin apsisi, endoftalmit ve sistemik infeksiyon *Scedosporium*'un etken olarak tanımlandığı infeksiyonlardır. Sistemik *Scedosporium* infeksiyonları için risk faktörleri; lösemi, lenfoma, organ transplantasyonu, sistemik lupus eritematozus ve Crohn hastalığı gibi bir hastalık için immünyetmezlik ve kortikosteroid kullanımıdır. Sistemik tutulumu olan hastalarda en sık bulgu, antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ateştir. İnfeksiyon bölgesinde damar tutulumu ve nekroza gidiş belirgindir. Sinopulmoner infeksiyon sıktır ve etkenin giriş kapısı solunum yoludur. Bir kanser ünitesinde hava kaynaklı ve kullanımda olan tüm antifungal ilaçlara dirençli *S. prolificans* salgını ra-

Tablo 2. Mantar Türleri ve Antifungalere Duyarlılıkları.

Mikroorganizma	AmfoterisinB	Flukonazol	Vorikonazol	İtrakonazol	Ketokonazol	Terbinafin	5-Fluorositozin
<i>Pseudallescheria boydii</i>	V	V	S	V	V	R	R
(= <i>Scedosporium apiospermum</i>)	1-16 µg/mL	8-64 µg/mL	0.5 µg/mL	0.5-4 µg/mL	1-4 µg/mL	10-100 µg/mL	> 64 µg/mL
<i>Scedosporium prolificans</i>	R	R	S	R	R	R	R
	> 16 µg/mL	> 64 µg/mL	0.5-1 µg/mL	> 8 µg/mL	> 16 µg/mL	> 100 µg/mL	> 64 µg/mL
<i>Fusarium</i> spp.	I	R	S	R	R	R	R
	1-4 µg/mL	> 64 µg/mL	1-4 µg/mL	> 8 µg/mL	> 16 µg/mL	0.5-128 µg/mL	> 64 µg/mL
<i>Trichosporon beigelii</i>	S	S	S	S	S	V	I
	1 µg/mL	2-8 µg/mL	0.125 µg/mL	0.125 µg/mL	0.5 µg/mL	0.05-128 µg/mL	8-16 µg/mL
<i>Penicillium</i> spp.	S	V	S	S	S	S	V
	0.5-1 µg/mL	4-64 µg/mL	0.5 µg/mL	0.5 µg/mL	1 µg/mL	0.5-4 µg/mL	0.5 µg/mL
<i>Malassezia, fufur</i>	S	S	S	S	S	S	S

S: Duyarlı, I: Orta duyarlı, V: Değişken, Mik: Minimum inhibitör konsantrasyonu.
MİK için sınır değerler 43 no'lu kaynaktan alınmıştır.

Amfoterisin B MİK	Flukonazol MİK	İtrakonazol MİK	5-Fluorositozin MİK
Duyarlı ≤ 1 µg/mL	Duyarlı ≤ 8 µg/mL	Duyarlı ≤ 0.125 µg/mL	Duyarlı ≤ 4 µg/mL
Orta duyarlı 2 µg/mL	Orta duyarlı (doz bağımlı) 16-32 µg/mL	Orta duyarlı (doz bağımlı) 0.25-0.5 µg/mL	Orta duyarlı 8-16 µg/mL
Dirençli ≥ 4 µg/mL	Dirençli ≥ 64 µg/mL	Dirençli ≥ 1 µg/mL	Dirençli ≥ 32 µg/mL

por edilmiştir. Bu salgında etkilenen tüm hastalar kaybedilmiştir (27). Solunum semptomları da diğer sık görülen bulgulardır. Akciğer tutulumu olan hastalarda göğüs ağrısı ve dispne sıkıtır, hastaların çoğunda direkt grafide infiltrasyon görülür (28). *Aspergillus* infeksiyonlarında görülene benzer fungus topları gelişebilir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olan olgularda nöbet, mental değişiklik ve fokal nörolojik bulgularla meningeal irritasyon bulguları görülebilir. Sistemik tutulum olan olgularda cilt tutulumu da olabilir. Cilt lezyonları %25 olguda görülür ve birden çok, kaşıntısız, eritematöz ve nodülerdir, bir kısmında da ortası nekrotik ülserler görülebilir (28). Lokalize infeksiyonlar, kas-iskelet sisteminde çoğunlukla bir travma sonrası gelişir. Travma sonrası artrit çoğunlukla immün sistemi doğal olan kişilerde gelişir. Septik artrit tipik bulguları başlangıçta olmayabilir. Bu nedenle tedavi gecikmeleri olabilir. *Scedosporium* türlerine bağlı endokardit nadiren gelişir, yapay veya doğal kalp kapaklarından herhangi biri tutulabilir. Literatürde bildirilen endokardit olgularının hepsi ölümle sonuçlanmıştır (29). *S. apiospermum*'un etken olduğu sinüzit, endoftalmit ve SSS'ye ilerleyen infeksiyon da gelişebilir. İnfeksiyon ciltten direkt olarak kemik ve ekleme de yayılabilir. Kültürde etkenin üretilip tanınması çok önemlidir, çünkü bu etken ampirik tedavide en sık tercih edilen amfoterisin B'ye çoğunlukla dirençlidir.

Tanı

Lokalize infeksiyon bölgesinden alınan preparatlar histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak incelenmeli, Gram, hematoksilen eozin ve PAS yöntemleri ile boyanmalı ve mantar kültürü yapılmalıdır. Direkt preparatlarda dallanan septalı hiflerin görülmesi *Aspergillus*'tan ayırım için değerlidir. Steril olmayan bölgelerden alınan kültürlerde üremesi tek başına anlamlı olmayabilir, klinik materyalin direkt boyaması ve klinik tablo ile birlikte değerlendirilmelidir. Kan kültüründen etkeni izole etme şansı yüksektir. Bu nedenle sistemik infeksiyon düşünülen olgularda kan kültürü alınmalıdır. Travma sonrası gelişen artritlerde *Scedosporium* türleri de akla getirilip uygun kültür yapılmalıdır (30).

Tedavi

Lokalize infeksiyonu olan olgularda tedavi, cerrahi ile kombine antifungal tedavidir. *Scedos-*

porium türlerinin antifungal ilaçlara duyarlılığı değişkenlik göstermektedir. *S. prolificans* daha dirençlidir. Amfoterisin B'ye dirençli olan suşlar ketokonazol veya itrakonazole duyarlı olabilmektedir veya bazı olgularda tersi de söz konusudur. Yeni antifungallerden vorikonazolün *S. prolificans* ve *S. apiospermum* türlerine karşı MİK değerleri oldukça düşük bulunmuştur (31,32). Bunun yanı sıra, yeni antifungallerden posakonazol ve ravukonazolün de *S. apiospermum*'a etkili olduğu gösterilmiştir (32). Triazolollerle terbinafin kombinasyonunun *S. prolificans* üzerine sinerjik etkili olduğu gösterilmiş ve bir nötropenik ateşli invaziv *Scedosporium* infeksiyonlu vakada başarı ile kullanılmıştır (33). Kaspofunginin etkinliği iki *S. prolificans* suşunda test edilmiş, MİK değerleri 4 µg/mL ve 8 µg/mL olarak bulunmuştur (24). Tablo 2'de literatür bilgileri ışığında çoğu klinik izolatin duyarlılık oranları verilmiştir (34).

DİĞER TÜRLER

Penicillium marneffe

P. marneffe fakültatif hücre içi patojendir ve *Penicillium* türleri içinde bilinen tek termal dimorfik mantardır. Oda ısısında türünün tipik örnekleri gibi küf halinde ürerken, doku örneklerinde ve 37°C'de ve maya halinde ürer (7). *Penicillium* türleri saprofit ve laboratuvar kontaminantı olarak kabul edilir. Ancak son dönemde *P. marneffe* endemik olarak görüldüğü Güneydoğu Asya ülkelerinde yaşayanlarda veya bu bölgeye seyahat eden AIDS hastalarında sık rapor edilmeye başlanmıştır. Hastalığın insidansı bu bölgedeki AIDS hastalığı insidansına paralel olarak artmaktadır (35). Olguların çoğu yağmurlu mevsimlerde görülmektedir (36).

Sistemik hastalığın en önemli bulguları düşük dereceli ateş, kilo kaybı, anemi, tekli veya çoklu cilt lezyonlarıdır. Cilt lezyonları %87 oranında jeneralize papüllerdir ve molluskum contagiozuma benzer şekilde merkezinde göbelenme vardır (37). Fungemi, öksürük ve lenfadenopati olguların yarısında vardır. Akciğerde retiküler ve retikülonodüler veya difüz alveoler görüntü olabilir. Hastaların çoğunda CD4 lenfosit sayısı 100'ün altındadır. Mikotik keratit, endoftalmit ve GİS'in özefagustan kolona kadar herhangi bir segmentinin tutulumu da rapor edilmiştir.

Direkt mikroskopik incelemede hücre içindeki görüntüsü *Histoplasma capsulatum* ile karışabilir. Hücre dışındaki görüntü sosise benzer şekilde uzamıştır ve septalı formdadır (7).

P. marneffeii, amfoterisin B ve azollere duyarlıdır. Yakın zamanda AIDS hastalarında yapılmış bir çalışmada, iki haftalık amfoterisin B'yi (0.6 mg/kg/gün intravenöz) takiben 10 hafta süreyle itraconazol (400 mg/gün-oral) kullanılan olgularda %97 tedavi başarısı sağlanmıştır (38). Bu tedavi rejimi etkilidir ve hastanede kalış süresini de kısaltmaktadır. Gecikmiş olgularda mortalite yüksektir. AIDS hastalarında relapsların olabileceği de unutulmamalıdır, bu nedenle enfeksiyonu geçirenlere ömür boyu itraconazol profilaksisi önerilmektedir (7,39).

***Acremonium* spp.**

Acremonium türleri (daha önceden *Cephalosporium* olarak bilinmekteydi) çevrede bulunan saprofit küf mantarlarıdır. Diğer hiyalin küf mantarları gibi renksiz, septalı hifleri vardır. Diğer küf mantarlarının aksine enfeksiyonların çoğu immün sistemi normal olan hastalarda görülür. Kontakt lens takanlarda keratomikoz gelişir. Miçetoma *Acremonium* türlerinin etken olduğu en sık subkütan enfeksiyondur ve çoğunlukla travma sonrası gelişir. Nötropenik hastalarda invaziv enfeksiyon gelişebilir. İnvaziv enfeksiyonların spektrumu sinüzitten, peritonit, septik artrit, osteomyelit, pnömoni ve yaygın enfeksiyona kadar değişebilir (7). Diğer hiyalohifamikoz etkenlerinde olduğu gibi damar dokusuna afinitesi vardır, doku infarktı ve nekrozu yapabilir ve kan yolu ile yayılım yapar. Çok ender görülen bir enfeksiyon olduğu için sistemik enfeksiyonlarda önerilen standart tedavisi yoktur. Vaka raporlarından amfoterisin B ile kombine cerrahi girişimin faydalı olacağı belirtilmektedir. Az sayıda izolatla yapılan bir çalışmada, flukonazol ve 5-fluorositozinin etkisiz olduğu, test edilen antifungaller içinde amfoterisin B'nin en etkin ilaç olduğu gösterilmiştir (40).

***Malassezia* Türleri**

Lipofilik bir maya olan bu genus içinde patojen olan yedi tür vardır, *Malassezia furfur* ve *Malassezia pachydermatis* en sık görülenleridir. Özellikle *M. furfur*'un üretilmesi ve tanımlanması için besiyerine lipid eklenmesi zorunludur, ancak *M. pachydermatis* için zorunlu değildir. *M. furfur* insan

cildine kolonize olur ve tinea versikolora neden olur. Yenidoğanlarda, immünyetmezliği olan ve parenteral lipid solüsyonu ile beslenenlerde kateter ilişkili sepsise neden olabilir (7,41,42). Ateş en önemli bulgudur, buna bradikardi, kateter lümeninde tıkanma, solunum yetmezliği ve trombotopeni eşlik edebilir. Akciğerlerin masif tutulumu tipiktir (41). *M. pachydermatis*'in etken olduğu bir yenidoğan ünitesi salgını bildirilmiştir. Bu salgında düşük doğum ağırlığı, altta yatan hastalığın ciddiyeti, arteryel kateter kullanımını ve farklı hemşirelere maruz kalma risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.

Malassezia türlerine bağlı kateter ilişkili sistemik enfeksiyonlarda kateter çıkartılmalı ve sistemik antifungal tedavi başlanmalıdır. Etken amfoterisin B ve imidazollere duyarlıdır (Tablo 2). Korunmada en önemli faktör, sağlık personelinin el hijyeni ve kateter enfeksiyonlarının önlenmesi konusunda eğitimidir.

KAYNAKLAR

1. Nucci M, Anaissie EJ, Queiroz-Telles F, et al. Outcome predictors of 84 patients with hematologic malignancies and *Fusarium* infection. *Cancer* 2003;98:315-9.
2. Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:607-12.
3. Anaissie EJ, Kuchar RT, Rex JH, et al. Fusariosis associated with pathogenic *Fusarium* species colonization of a hospital water system: A new paradigm for the epidemiology of opportunistic mold infections. *Clin Infect Dis* 2001;33:1871-8.
4. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.
5. Latenser BA. *Fusarium* infections in burn patients: A case report and review of the literature. *J Burn Care Rehabil* 2003;24:285-8.
6. Martino P, Gastaldi R, Raccach R, Girmenia C. Clinical patterns of *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *J Infect* 1994;28(Suppl 1):7-15.
7. Fleming RV, Walsh TJ, Anaissie EJ. Emerging and less common fungal pathogens. *Infect Dis Clin North Am* 2002;16:915-33.
8. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis* 2003;36:1122-31.
9. Deresinski SC, Stevens DA. Caspofungin. *Clin Infect Dis* 2003;36:1445-57.

10. Gueho E, Smith MT, De Hoog GS, et al. Contributions to a revision of the genus *Trichosporon*. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1992;61:289-316.
11. Hoy J, Hsu KC, Rolston K, et al. *Trichosporon beigelii* infection: A review. *Rev Infect Dis* 1986;8:959-67.
12. Erer B, Galimberti M, Lucarelli G, et al. *Trichosporon beigelii*: A life-threatening pathogen in immunocompromised hosts. *Bone Marrow Transplant* 2000;25:745-9.
13. Krcmery V Jr, Kunova E, Jesenska Z, et al. Invasive mold infections in cancer patients: 5 years' experience with *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium* and *Acremonium* infections. *Support Care Cancer* 1996;4:39-45.
14. Cawley MJ, Braxton GR, Haith LR, et al. *Trichosporon beigelii* infection: Experience in a regional burn center. *Burns* 2000;26:483-6.
15. Moretti-Branchini ML, Fukushima K, Schreiber AZ, et al. *Trichosporon* species infection in bone marrow transplanted patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;39:161-4.
16. Abliz P, Fukushima K, Takizawa K, et al. Identification of the first isolates of *Trichosporon asahii* var. *asahii* from disseminated trichosporonosis in China. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:17-22.
17. Korinek JK, Guarda LA, Bolivar R, Stroehlein JR. *Trichosporon* hepatitis. *Gastroenterology* 1983;85:732-4.
18. Anaissie E. Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: Experience at a cancer center and review. *Clin Infect Dis* 1992;14(Suppl 1):43-53.
19. Bhansali S, Karanes C, Palutke W, et al. Successful treatment of disseminated *Trichosporon beigelii* (cutaneum) infection with associated splenic involvement. *Cancer* 1986;58:1630-2.
20. Patel SA, Borges MC, Batt MD, Rosenblate HJ. *Trichosporon* cholangitis associated with hyperbilirubinemia, and findings suggesting primary sclerosing cholangitis on endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Am J Gastroenterol* 1990;85:84-7.
21. Hazen K, Howel S. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance. In: Murray P, Baron E, Jorgensen J, Pfaller M, Tenover FC, Tenover FC (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington: ASM, 2003:1693-711.
22. Anaissie EJ, Hachem R, Karyotakis NC, et al. Comparative efficacies of amphotericin B, triazoles, and combination of both as experimental therapy for murine trichosporonosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38: 2541-4.
23. Uzun O, Arkan S, Kocagoz S, Sancak B, Unal S. Susceptibility testing of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against yeast isolates in a Turkish University Hospital and effect of time of reading. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38:101-7.
24. Espinel-Ingroff A. Comparison of in vitro activities of the new triazole SCH56592 and the echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and yeasts. *J Clin Microbiol* 1998;36:2950-6.
25. Krcmery V Jr, Mateicka F, Kunova A, et al. Hematogenous trichosporonosis in cancer patients: Report of 12 cases including 5 during prophylaxis with itraconazole. *Support Care Cancer* 1999;7:39-43.
26. del Palacio A, Garau M, Amor E, et al. Case reports. Transient colonization with *Scedosporium prolificans*. Report of four cases in Madrid. *Mycoses* 2001;44:321-5.
27. Guerrero A, Torres P, Duran MT, et al. Airborne outbreak of nosocomial *Scedosporium prolificans* infection. *Lancet* 2001;357:1267-8.
28. Berenguer J, Rodriguez-Tudela JL, Richard C, et al. Deep infections caused by *Scedosporium prolificans*. A report on 16 cases in Spain and a review of the literature. *Scedosporium prolificans* Spanish Study Group. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:256-65.
29. O'Bryan TA, Browne FA, Schonder JF. *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) endocarditis. *J Infect* 2002;44:189-92.
30. Tirado-Miranda R, Solera-Santos J, Brasero JC, et al. Septic arthritis due to *Scedosporium apiospermum*: Case report and review. *J Infect* 2001;43:210-2.
31. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HB. Voriconazole. *Clin Ther* 2003;25:1321-81.
32. Sutton DA. Laboratory evaluation of new antifungal agents against rare and refractory mycoses. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:575-82.
33. Howden BP, Slavin MA, Schwarzer AP, Mijch AM. Successful control of disseminated *Scedosporium prolificans* infection with a combination of voriconazole and terbinafine. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003;22:111-3.
34. Antifungal Susceptibility Profiles. <http://www.mycology.adelaide.edu.au/>. 2004. (GENERIC) Ref Type: Electronic Citation.
35. Supparatpinyo K, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffeii* infection diagnosed on examination of a peripheral blood smear of a patient with human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis* 1994;18:246-7.
36. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Nelson KE. Seasonal variation of disseminated *Penicillium marneffeii* infections in northern Thailand: A clue to the reservoir? *J Infect Dis* 1996;173:1490-3.
37. Supparatpinyo K, Khamwan C, Baosung V, Nelson KE, Sirisanthana T. Disseminated *Penicillium marneffeii* infection in southeast Asia. *Lancet* 1994;344:110-3.
38. Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE. Amphotericin B and itraconazole for treatment of disseminated *Penicillium marneffeii* infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1998;26:1107-10.
39. Supparatpinyo K, Perriens J, Nelson KE, Sirisanthana T. A controlled trial of itraconazole to prevent relapse of *Penicillium marneffeii* infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1998;339:1739-43.

40. Guarro J, Gams W, Pujol I, Gene J. Acremonium species: New emerging fungal opportunists-in vitro antifungal susceptibilities and review. Clin Infect Dis 1997;25:1222-9.
41. Shek YH, Tucker MC, Viciano AL, Manz HJ, Connor DH. *Malassezia furfur*-disseminated infection in premature infants. Am J Clin Pathol 1989;92:595-603.
42. Redline RW, Redline SS, Boxerbaum B, Dahms BB. Systemic *Malassezia furfur* infections in patients receiving intralipid therapy. Hum Pathol 1985; 16:815-22.
43. Rex JH, Pfaller MA, Galgiani JN, et al. Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing: Conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards. Clin Infect Dis 1997;24: 235-47.

YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Şaban ESEN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Mikrobiyoloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Kurupelit/SAMSUN

e-mail: sabanes@omu.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 05.10.2007 Kabul Tarihi: 15.10.2007