

Hematolojik Kanserli ve Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonlu Hastalarda Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarına Klinik Yaklaşım

Selda Sayın-Kutlu¹, İsmail Sarı²

Özet: Hematolojik kanserli ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda, invazif fungal infeksiyonların sıklığında, son yıllarda önemli bir artış görülmektedir. Bu hastalarda invazif fungal infeksiyona bağlı asıl morbidite ve mortalite nedenini fungal pnömoniler oluşturmaktadır. Bu pnömonilerde etken olarak, en sık *Aspergillus* türleri ve diğer küf mantarlarından *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri izole edilmektedir. Nadir olarak, küf olmayan fungal ajanlardan *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* türleri ve *Pneumocystis jirovecii*, pnömونيye neden olabilmektedir. Bu hastalarda görülen fungal pnömونيye uygun yaklaşımın belirlenmesinde, fungal epidemiyoloji, risk faktörleri ve kliniğinin anlaşılması etkili olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Hematolojik kanser, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, fungal pnömوني.

Summary: *Clinical approach to fungal pneumoniae in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation recipients.* In recent years, there has been an important increase of the invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation recipients in recent years. Fungal pneumonia constitutes the main cause of morbidity and mortality due to invasive fungal infections in these patients. Invasive fungal infections in general and fungal pneumonia in particular are important causes of morbidity and mortality in these patients. *Aspergillus* spp. and other molds such as *Zygomycetes*, *Fusarium* or *Scedosporium* spp. represent the most frequently isolated microorganisms in these pneumoniae. Rarely, pneumonia could be due to other 'no-molds' fungal agents such as *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp. or *Pneumocystis jirovecii*. Understanding the fungal epidemiology, risk factors and clinical features will be effective in the determination of the appropriate approach to fungal pneumoniae in these patients.

Key Words: Hematologic malignancy, hematopoietic stem cell transplantation, fungal pneumoniae.

Giriş

Hematolojik kanserli ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan hastalarda, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan, invazif fungal infeksiyon (İFİ)'lerin sıklığında, son yıllarda önemli bir artış görülmektedir (1-3). Konak savunmasında yetersizlikle sonuçlanan ağır/yoğun sitotoksik kemoterapi rejimlerinin ve HKHT'nin daha sık uygulanması, bu artışın başlıca nedenleridir. Son yirmi yılda; tümör yükünü azaltmak amacıyla kemoterapiye ek olarak ablatif radyasyon tedavisi uygulanması, gerek HKHT hazırlama tedavisi gerekse graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi ve tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, siklosporin, takrolimus ve mikofenolat mofetil gibi immünoşüpresif ilaçların daha sık kullanımı bu artışta rol oynamaktadır (3-5). Bu derlemede hematolojik kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda mantarların etken olduğu akciğer infeksiyonlarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

Epidemiyoloji

Nötropenik hastalarda infeksiyonlar, transfüzyon reaksiyonları, ilaç reaksiyonları, doku nekrozu ve hematopoetik bü-

yüme faktörleri gibi birçok neden ateşe yol açmaktadır (1). Bu ateş nedenlerinin yaklaşık %5-10'unu ise tanısı kesinleşmiş mantar infeksiyonları oluşturmaktadır (6). Hematolojik kanserli ve HKHT'li hastalarda son yıllarda fungal infeksiyonların epidemiyolojisinde değişim görülmektedir. Flukonazole duyarlı *Candida* türlerinin sıklığı azalırken, flukonazole dirençli *Candida*'ların ve küf mantarlarının görülme sıklığı artmaktadır. İnvazif küf infeksiyonlarında en sık etken, *Aspergillus fumigatus* başta olmak üzere *Aspergillus* türleridir. Son yıllarda *A. fumigatus* dışı *Aspergillus* türleri de etken olarak daha sık izole edilmektedir. Ayrıca *Aspergillus terreus* gibi amfoterisin B'ye dirençli türlerle gelişen infeksiyonlar görülebilmektedir. Allojenik HKHT alıcılarında, diğer fırsatçı küf mantarlarından *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri ve mayalardan da *Trichosporon* türlerinde (özellikle de birçok kez kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda) artış görülmektedir (1,7). Bu hastalarda alta yatan kanserin tekrarlama, birçok kez sitotoksik rejim ve GVHH nedeniyle immünoşüpresif tedavi uygulanması immünoşüpresyonun daha ağır olmasına neden olmaktadır (1,7,8).

Hematolojik kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda İFİ'ye bağlı asıl morbidite ve mortalite nedeni fungal pnömonilerdir (4). Bu hastalardaki fungal pnömonilerde etken olarak, en sık *Aspergillus* spp. ve diğer küf mantarları; *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* izole edilmektedir. Nadir

- (1) Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
- (2) Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli

olarak, küf olmayan fungal ajanlardan *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. ve *Pneumocystis jirovecii*, pnömoniye neden olabilmektedir (3-5,9).

Hematolojik Kanserli Hastalarda İFİ Risk Faktörleri

Hematolojik kanserli hastalarda, İFİ sıklığı altta yatan hastalığa ve kemoterapi rejimine göre değişen nötropeni süresi ile ilişkilidir (3). Solid tümör, myelom ve lenfoma için standard tedavi alan birçok hastada nötropeni süresinin kısa olması nedeniyle fungal infeksiyonlar daha az sıklıkla görülmektedir. Ancak remisyon-indüksiyon tedavisi alan lösemi hastaları, nötropeninin sıklıkla uzun sürmesi nedeniyle, yüksek risk altındadır (10). Hematolojik kanserlerden en sık akut myeloid lösemi (AML)'de (%12) İFİ gelişmektedir. Daha sonra sırasıyla akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%6.5) ve kronik myeloid lösemi (KML)'de (%2.5) sık olarak görülmektedir (3).

Akut myeloid lösemide kemoterapiyi takiben oluşan nötropenin derin ve uzun süreli olması ve hücrel immünitenin uzun süre baskılanması fungal infeksiyon gelişimi için yüksek risk oluşturmaktadır (4,11). Fludarabin monofosfat ya da 2-klorodeoksiadenozin gibi purin nükleozid analogları, T hücre fonksiyonlarının (özellikle CD4 fonksiyonlarının) uzun süreli bozulmasına neden olmaktadır (11). Kemik iliği baskılayıcı etkisi belirgin olan siklofosamid ve sitarabin (ARA-C) gibi kemoterapi ajanları hematolojik kanserli hastalarda genellikle yüksek dozlarda kullanılmaktadır (11). Steroid kullanımı ALL'de İFİ gelişimi için ek risk oluşturmaktadır (4). Hem myeloid hem de lenfoid seriyi hedef alan kombinasyon kemoterapileri, hematolojik kanserli hastaların remisyon oranını artırmakla birlikte, bu hastalardaki İFİ gelişme riskini de yükseltmektedir (11).

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası İFİ Risk Faktörleri

İnfeksiyon gelişimi için en önemli risk faktörleri nötrope-ni (engraftman öncesi) ve GVHH'dir. Diğer risk faktörleri arasında ise epitel bariyerlerin bozulması, monosit fonksiyonlarının zayıflaması, hücrel immünitede yetersizliğe yol açan transplantasyon işlemi, hasta ve hastalıkla ilgili özelliklerin yanı sıra çevresel koşullar da yer almaktadır (Tablo 1) (12,13).

Malign hücrelerin öldürülmesinde yüksek doz tedavinin esas olduğu düşüncesi, 1990'lı yıllarda allojenik HKHT'nin malignite eradikasyonundaki asıl etkisinin verici T hücrelerine ait olduğu (graft versus lösemi etkisi) şeklinde değişikliğe uğramıştır. Bu durumda beklenti, verilen hematopoetik hü-

relerle oluşan yeni immün sistemin kür sağlamasıdır. Kür sağlayan gerçek etkinin yüksek doz tedaviye ait olmaması, verici hücrelerine yer açmak için kemik iliğinin ortadan kaldırılmasının gerekmediğinin anlaşılması, transplant öncesi hazırlama rejimlerinde önemli değişikliklerin yapılmasını sağlamıştır. Çok daha az toksik, yeterli immünoşüpresyonu ve graftı içeren uygulamalarla graft versus lösemi etkisi sağlayan başarılı transplantlar yapılmaya başlanmıştır (14,15). Bu farklı hazırlama anlayışı "non-myeloablative", diğer bir ifade ile myeloablasyon yapmayan hazırlama rejimi şeklinde isimlendirilmiştir. Bu yöntem, düşük toksik etki ile ileri yaş ve/veya organ fonksiyon bozukluğu olan hastalarda transplantasyon imkanı sağlamaktadır (16). Hazırlama rejiminin daha düşük dozlar ile yapılması nedeniyle, nötropenik dönem daha kısa seyretmekte ve gastrointestinal yan etkiler daha az görülmektedir (16,17). Ancak hem humoral hem de hücrel immünitede ciddi bozulma meydana gelmektedir. Bu nedenle myeloablative transplantasyon ile yoğunluğu azaltılmış kök hücre transplantasyonu arasında immün iyileşme yönünden fark bulunmamaktadır. Myeloablative transplantasyonda olduğu gibi yoğunluğu azaltılmış kök hücre transplantasyonunda da İFİ önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (16). Non-myeloablative kök hücre transplantasyonu sonrası İFİ, ciddi akut GVHH, kronik yaygın GVHH, kortikosteroid kullanımı (>2 mg/kg/gün), CMV antijenemisi, CMV hastalığı ve lenfopeni (<300/mm³) geliştiği durumlarda artmaktadır. Nonmyeloablative rejimde İFİ gelişiminin geç döneme kaymasında (ortalama başlangıç 107 gün); nötropeni süresinin kısaltılması, kalan immünitenin savunma oluşturması, akut GVHH başlangıcının gecikmesi ve CMV ile geç infeksiyon etkili gözükmektedir (17).

Tanı

İFİ tanısında, altın standard doku biyopsisi ve kültürüdür. Bununla birlikte invazif işlemler, hematolojik kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda sıklıkla komplike seyretmekte, kanama ve sekonder infeksiyonlara neden olabilmektedir. Kesin tanının zor olması nedeniyle, iki mantar çalışma grubunun işbirliği ile "kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı İFİ" tanımlamaları yapılmıştır (Tablo 2) (18).

Aspergillus İnfeksiyonları

Aspergillus türleri konağa solunum sistemi, hasarlı cilt ya da operatif yaralar, kornea ve kulak yolu ile girmektedir. İnfeksiyonların %80-90'ını akciğer infeksiyonları oluşturmaktadır. İmmünoşüpresyon derecesi ve tipine göre pulmoner as-

Tablo 1. HKHT Sonrası İFİ Risk Faktörleri (12,13)

Transplantasyon İşlemi ile İlgili Risk Faktörleri	Hasta ve Hastalıkla İlgili Risk Faktörleri	Çevresel Faktörler ve Fungal Kolonizasyon
Nötropeni	Hematolojik hastalığın tipi	Coğrafi faktörler
Akut ve kronik GVHH	Demir yüklenmesi	Mevsim
T hücre azalması	Yaş	Fungal kolonizasyon
CMV infeksiyonu	HKHT öncesi fungal infeksiyonlar	Çevresel faktörler (hava, inşaat, su)
Venooklüzif hastalık	Bakteriyemi	HEPA filtre bulunmaması
	Santral venöz kateter kullanımı	
	Splenektomi	

Tablo 2. EORTC*/MSG İFİ Tam Kriterleri (18)**

Kanıtlanmış İFİ	İnfekte dokuda pozitif histopatolojik inceleme ± Aynı örnekte pozitif mikrobiyolojik kültür (Bu kriter için İFİ tanısı tür ve genusa özel olmalı)
Yüksek olasılıklı İFİ	İFİ için klinik kriter ± İFİ gösteren radyolojik bulgu ± Hastalıklı bölgeden alınan pozitif mikrobiyolojik örnek
Düşük olasılıklı İFİ	İFİ için klinik kriter ± İFİ gösteren radyolojik bulgu

* European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), İFİ Çalışma Grubu
** National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Mantar Çalışma Grubu (MSG)

pergillozun klinik şekli değişmektedir (19). En sık görülen şekil, invazif pulmoner aspergilloz (İPA)'dur.

İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA)

Epidemiyoloji: İPA gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında derin ve uzamış nötropeni ile yüksek doz kortikosteroid veya diğer immünoşüpresif tedaviler yer almaktadır. Sitotoksik kemoterapiye bağlı mukozal bariyerlerde hasar oluşması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı mikrobiyal florada bozulma da risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (20,21). Nötropeni süresi uzadıkça İPA riski artmaktadır. Nötropeni süresi 10–12 günden az olduğunda, İPA nadir görülmektedir (22). İlk üç haftada İPA gelişme sıklığında her gün %1 oranında artış beklenirken, beşinci haftadan sonra artış her gün %4–5 oranında olmaktadır (23-25). En önemli risk faktörü olarak nötropeni tanımlanmakla birlikte, son serilerde İPA tanısı alan HKHT alıcılarının üçte birinden daha az kısmının, tanı sırasında nötropenik olduğu bildirilmiştir (26-27). Risk faktörleri arasında GVHH tedavisinde yüksek doz kortikosteroid kullanımı gibi diğer immünoşüpresyon nedenleri daha ön plana çıkmaktadır (22).

İPA, hem hematolojik kanserli hem de HKHT alıcılarında daha sık gelişmektedir (28). Allojenik HKHT alıcılarında İPA sıklığı alıcı-donör HLA uyumuna, myeloablatif, nonmyeloablatif kök hücre uygulamasına göre değişmektedir (16,28). Ototolog kök hücre alıcılarında, allojenik kök hücre alıcılarına göre İPA daha az görülmekte ve bunların çoğu (%86) nötropenik dönemde ortaya çıkmaktadır (24,28). An-

cak CD34 zenginleştirilmiş otolog kök hücre ürününde, T hücre, doğal öldürücü hücreler ve monositlerin miktarı önemli oranda azaltılmakta; bu da immün düzeltilmeyi olumsuz etkileyerek, infeksiyon oranını artırmaktadır. Bu nedenle fırsatçı infeksiyonlar, CD34 zenginleştirilmiş otolog transplantasyonda, allojenik transplantasyonla karşılaştırılabilir oranlarda görülmektedir (29).

Allojenik kök hücre transplantasyonunda, İPA için risk faktörleri transplantasyon sonrası ilk 40 gün, 40 gün-6 ay ve 6 ay sonrası olmak üzere üç dönemde incelenmektedir (Tablo 3) (27).

Graft versus host hastalığı immünoşüpresif etkiye ve immünojenik düzelmenin gecikmesine neden olmaktadır (4,21). Hem akut GVHH hem de kronik GVHH'de mortalite oranının azaltılması için etkin immünoşüpresif ajanların kullanılması İPA riskini de artırmaktadır (6,27). GVHH tedavisinde, antisitokin anti-korları da kullanılmaktadır ve TNF-alfa inhibitörü infliximab ciddi GVHH'de tercih edilmektedir (27). TNF-alfa inhibitörleri GVHH dışında son yıllarda romatoid artrit, Crohn hastalığı ve çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (13). Kullanımı giderek artmakta olan bu ilaç, İFİ oranını da artırmaktadır (27).

Myeloablatif kök hücre alıcılarında İPA erken dönem olarak kabul edilen transplantasyon sonrası ilk 20 günde ve geç dönem olarak tanımlanan 100'üncü günden sonra daha fazla görülmektedir. Son yıllarda kemik iliği transplant hastalarında engraftman öncesi dönemde İPA sıklığı göreceli olarak azalırken, engraftman sonrası dönemde ise ciddi oranda artış göstermektedir. Bu durum engraftman öncesi dönemde nötropeni süresinin kısalması, toplanan kök hücre ürününde myeloid progenitorların artması, hematopoetik büyüme faktörleri ile tedavi, akraba olmayan ve HLA uygunsuz donörlerle transplantasyonun artması, periferik kök hücrelerin kullanılması, nonmyeloablatif rejimlerin yaygın hale gelmesi, donör lenfosit infüzyonu, monoklonal antikor (infliximab ve alemtuzumab) kullanımı ve erken transplantasyon periyodunda sağkalımın artmasından kaynaklanmaktadır (6,11,29,30).

İnvazif aspergilloz (İA) görülme sıklığı, myeloablatif allojenik transplantasyonda %4.3 ve nonmyeloablatif transplantasyonda %7.9 olarak saptanmıştır. Yine mortalite oranla-

Tablo 3. Allojenik Kök Hücre Transplantasyonunda İPA Risk Faktörleri (27)

İlk 40 Gün	40 Gün - 6 Ay	6 Ay Sonrası
İleri yaş, Donör tipi (kordon kanı), Aplastik anemi, Myelodisplastik sendromlar	İleri yaş, T hücre azaltılmış veya CD34-seçilmiş kök hücreleri kullanılması, GVHH, Nötropeni, Lenfopeni, Kortikosteroid kullanımı, CMV, RSV infeksiyonları, Multipl myelom	Kronik GVHH, CMV infeksiyonu

rı sırasıyla %76 ve %86 olarak bulunmuştur. Myeloablatif kök hücre transplantasyonunda İPA bimodal dağılım göstermekte iken, nonmyeloablatif transplantasyonda geç döneme doğru kayma olmaktadır (16).

Klinik: İPA'nın inkübasyon periyodu bilinmemektedir. Hastaların önemli bir kısmında, İPA'nın hastaneye kabul sırasında ya da ilk iki hafta içinde ortaya çıkması, infeksiyonun toplum kökenli olduğunu düşündürmektedir (22). Ancak hastane havalandırma ve su sistemlerinin sporlarla kontaminasyonu ile birçok hastada nozokomiyal bulaşma da söz konusudur (5). İnşaat çalışmaları da lokal epidemilere neden olabilmektedir (2).

İnvazif *Aspergillus* infeksiyonlarında, primer infeksiyon odağı çoğunlukla alt solunum sistemidir. İnvazif infeksiyon nadir olarak sinüsler, gastrointestinal sistem ya da ciltten başlayabilmektedir (23). Akut infeksiyonda, hastaların %25-33'ünde başlangıçta hiçbir semptom görülmeyebilmektedir. Hematolojik kanserli hastaların çoğunda İPA hızlı ilerlerken, diabetes mellitus gibi daha az immünoşüpresyonu olan hastalarda semptomlar daha beliriz olmakta ve yavaş ilerleme göstermektedir (19).

İPA kuru öksürük, dispne, plöretik göğüs ağrısı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen yüksek ateş gibi semptomlar ile seyretmektedir (22,31). Uzamış nötropeni olan ya da kortikosteroid tedavisi alan, pulmoner infiltrasyon gelişen hastalarda, yüksek ateşin uzun sürmesi ya da yeniden ortaya çıkması İPA'nın en önemli bulgusu olarak kabul edilmektedir (13). Bununla birlikte bu hastalarda, inflamatuvar yanıtın az olması nedeniyle pulmoner infiltrasyon; kortikosteroid kullanımı nedeniyle ise yüksek ateş saptanamayabilmektedir. Diğer klinik bulgular arasında hemoptizi, pnömotoraks ve pleval efüzyon yer almaktadır (22). Nötropenik hastalarda pulmoner hemoraji ve hemoptizi; vasküler invazyon sonucu gelişen hemorajik infarkta bağlı olabileceği gibi nötropenin iyileşmesi döneminde ortaya çıkan mikotik anevrizmaya bağlı da olabilmektedir. Bu anevrizmaların rüptüre olması ile fatal hemoptizi meydana gelebilmektedir (32). Nötropenik hastada oluşan spontan pnömotoraks yüksek olasılıkla İA ya da zigmikozu işaret etmektedir. Ancak tüm bu bulgular spesifik olmadığı gibi hastalığın ilerlemesine rağmen daha silik kalabilmektedir (19). İnfeksiyon ilerlediğinde, hayatı tehdit edici hipoksi gelişebilmektedir (22). Etkenin hematojen yolla yayılması ile diğer odaklarda infarkt ve hemoraji görülebilmektedir (23). *Aspergillus* türleri anatomik bariyerleri geçerek, pleval aralık, interkostal kaslar, kostalar, paryetal perikard ya da büyük damarlara invaze olabilmektedir. Perikardiyal alanda infeksiyon oluştuğunda, hif elementleri perikardiyal efüzyona neden olabilmekte ve epikard ve myokarda kadar ilerleyerek myokardiyal infarkta yol açabilmektedir. Perikardiyal efüzyon hızla birikerek, perikardiyal taponada neden olabilmektedir. Kosta ve interkostal sinirlere invazyon, ciddi ağrıya neden olabilmektedir (32).

Aspergillus akciğerde nodüler lezyonlara, multipl lezyonlara ve difüz pulmoner infiltrasyona neden ola-

bilmektedir (13). Fokal hastalık (nodüler hastalık) difüz ve her iki akciğerin tutulduğu hastalığa göre daha iyi ve daha yavaş seyretmektedir. Fokal hastalığıdaki en önemli problem hemoptizidir ve bu da sıklıkla hayatı tehdit edici bir komplikasyondur (19,25). Hematolojik kanserli hastalarda İPA sıklıkla difüz pulmoner hastalık şeklinde görülürken, HKHT alıcılarda, genellikle diğer organların da tutulduğu disemine hastalık şeklinde görülmektedir (10,33).

İPA'da mortalite oranı altta yatan hastalığa, infeksiyon bölgesine ve antifungal tedaviye göre değişmektedir. Bir meta analizde İPA'da mortalite oranları, akut lösemi ve lenfomada %49.3, allojenik HKHT'de ise %86.7 olarak saptanmıştır. Ayrıca, akciğerde lokal tutulum olduğunda %29.5, difüz tutulum olduğunda %60.2 ve disemine hastalıkta %80.1 mortalite oranları bildirilmiştir (33). HKHT sonrası gelişen İPA'da mortalite üzerine etki eden faktörlerin incelendiği çalışmada; hastanın 12-35 yaşında olması, disemine İA gelişmesi, pleval efüzyon varlığı, monosit sayısının <120 hücre/mm³, son iki ay içerisinde uzun süreli ya da tanı sırasında ≥ 2 mg/kg dozunda steroid kullanılması ve kontrol altına alınamamış GVHH olmasının mortalite oranını önemli oranda artırdığı gösterilmiştir (34). Bir diğer çalışmada da, ek olarak, HKHT öncesinde solunum fonksiyon bozukluğu bulunması, HLA uyumsuz kök hücre nakli uygulaması, nötropeni, bilirübin ve kreatinin düzeylerinde yükselme ve 40'ıncı günden sonra İA gelişmesi mortalite oranını artıran faktörler olarak bildirilmiştir (35). İPA, yüksek mortaliteye neden olmasının yanı sıra hem hastanede yatış süresini hem de maliyeti önemli oranda artırmaktadır (36).

İPA Relapsı (Nüks)

Daha önce İPA tanısı alan ve başarıyla tedavi edilen hematolojik kanserli hastalarda, sitotoksik kemoterapi ve/veya HKHT'yi takiben, aynı *Aspergillus* suşuyla yeni infeksiyon oluşması İA relapsı olarak tanımlanmaktadır. Ancak relapsın, aynı *Aspergillus* türünün farklı suşuyla oluşan reinfeksiyondan klinik özellikler ve geleneksel laboratuvar metodlarıyla ayırt edilmesi mümkün gözükmemektedir (37). İA relapsını artıran birçok faktör belirlenmiştir (Tablo 4). Relaps İA'da, primer İPA'ya göre mortalite oranı artmaktadır ve mortalite oranı %88-100'e ulaşmaktadır (38,39).

Kronik İPA

Akut hastalıktan daha az görülmekte ve sıklıkla AIDS, kronik granülatöz hastalık, diabetes mellitus, alkolizm ve

Tablo 4. İnvazif Aspergilloz Relapsını Artıran Faktörler (37)

- Daha önce dökümanite edilmiş İA (kanıtlanmış /yüksek olasılıklı)
- Başka bir odakta aspergilloz infeksiyonu (sinüsler ya da diğer organlar)
- Daha önceden var olan İA'da kısmi klinik yanıt ve görüntüleme yöntemlerinde gerilemenin tam olmaması
- Kortikosteroid kullanımı
- Altta yatan hematolojik hastalığının remisyonunda olmaması
- Yüksek doz sitozin arabinozid kullanımı
- Üçten fazla antibiyotik kullanımı
- Nötropeni süresinin 28 günden uzun sürmesi
- Akriba olmayan ve/veya HLA uyumsuz donörden kök hücre alınması
- Bir aydan daha kısa süren primer antifungal tedavi
- Hematopoetik kök hücre kaynağı (risk; kordon kanı > kemik iliği > periferik kan)

kronik obstrüktif akciğer hastalığı için kortikosteroid tedavisi alanlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalarda genellikle hafif veya orta düzeyde hemoptizi ile karakterize kronik prodüktif öksürük mevcuttur. Kırınglık ve kilo kaybı sık görülmektedir. Bununla birlikte bu hastalarda ateş bazen yükselmekte ve çoğunlukla hafif düzeyde seyretmektedir (19).

Aspergillus Trakeobronşiti

Aspergillus trakeobronşiti, hava yollarında ülserasyon ve plak oluşumu ile karakterize ciddi inflamasyon ile seyretmektedir. Bazen hava yolu obstrüksiyonuna ve sekonder atelektaziye yol açabilmektedir (23). Bu klinik tablo, çoğunlukla AIDS ve akciğer transplantasyonu alıcılarında görülmektedir. Sıklıkla akciğer transplantının sütür hattında oluşmakta ve anastomoz bölgesinin açılmasına neden olmaktadır. Dispne, öksürük, göğüs ağrısı, ateş ve hemoptizi gibi semptomlar görülebilmektedir. Semptomlar hafif düzeyde olabilmekte ve rejeksiyon gibi diğer nedenlerle karışabilmektedir. Nadir olarak trakea ve bronş perforasyonu oluşabilmektedir. Hastalık hava yolu obstrüksiyonu veya disemine hastalık gelişmesi sonucu mortal seyredabilmektedir (19-22).

Zygomycetes İnfeksiyonları

İnfeksiyonların çoğu *Mucor* ve *Rhizopus* türleri ile oluşmaktadır (40). Genellikle uzun süreli nötropeni, GVHH, kortikosteroid tedavisi, diyabetik ketoasidoz, demir yüklenmesi ve hümmoral immünitenin zayıflaması durumlarında ortaya çıkmaktadır (25,29). İnfeksiyon görülme sıklığı, özellikle vorikonazol profilaksisi ya da tedavisi alan hastalarda artmaktadır (1,3,41). Allojenik HKHT alıcılarında transplantasyon sonrası, nötropenin olduğu erken dönemde ve daha sık olarak GVHH döneminde görülmektedir (9,29,40). Hematopetik kök hücre alıcılarında, altta yatan hastalığın myelodisplastik sendrom olması ve GVHH gelişmesi, en önemli risk faktörleridir (9).

İnfeksiyon, sıklıkla pulmoner hastalık ya da rinoserebral hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda pulmoner hastalık, diyabetik hastalarda ise sinüs hastalığı daha fazla görülmektedir (29,42). Pulmoner infeksiyonun kliniği değişkenlik göstermekte, ateş, öksürük ve göğüs ağrısı görülebilmektedir. Damar invazyonu, tromboz ve infarkt gelişmesi ile infeksiyon yayılabilmektedir.

Kanserli hastalarda, *Zygomycetes* infeksiyonlarında mortalite oranı %66, HKHT alıcılarında ise %91 olarak saptanmıştır (42). Altta yatan hastalığın kanser olmadığı hastalar ise nispeten daha iyi prognoza sahiptir (25). Pulmoner tutulumda ortalama mortalite oranı %76 iken, hastalığın yayıldığı durumlarda %95'e yükselmektedir (42). Eğer infekte pulmoner bölge cerrahi ile uzaklaştırılabilirse mortalite oranı düşmektedir. Lokalize hastalık, pulmoner tutulum olmaması, cerrahi tedavi ve nötropenin düzelmesi durumlarında hastalık genellikle iyi sonuçlanmaktadır (25).

Fusarium İnfeksiyonları

Hematolojik kanserli ve allojenik HKHT'de yoğun sitotoksik kemoterapi uygulanması, invazif ve yaygın *Fusarium* infeksiyonlarının daha sık görülmesine neden olmaktadır (9,29). Bu hastalarda küfler arasında *Aspergillus* türlerinden

sonra ikinci sıklıkta görülen patojen *Fusarium* türleridir (25). Özellikle allojenik HKHT'de, altta yatan hastalık multipl myelom olduğunda ve HLA uyumsuz ya da akraba olmayan donör kullanıldığında görülme sıklığı artmaktadır (9). Allojenik HKHT alıcılarında HLA uyumlu ise insidansı %0.5 iken, HLA uyumsuz olduğunda insidans yaklaşık %2'ye ulaşmaktadır. HKHT alıcılarında, nötropeni, steroid kullanımı, akut ve kronik GVHH gelişmesi risk faktörleri olarak saptanmıştır (43).

İnfeksiyon, allojenik HKHT alıcılarında üç dönemde daha sık görülmektedir. İlk artış nötrofil iyileşmesi öncesi dönemde, ikinci artış transplantasyon sonrası ortalama 62. günde ve üçüncü artış transplantasyondan bir yıl sonra olmaktadır. En önemli giriş yerleri cilt ve solunum sistemidir. Sporların inhalasyonla alınması sonucu fungal sinüzit ve pnömoni ortaya çıkmaktadır (29). En sık görülen formu invazif pulmoner hastalık olmakla birlikte, hastaların %70'inde akciğerlerden diğer organlara yayılım olmaktadır (9,25). Kliniği, *Aspergillus* pnömonisine benzemektedir (5). Disemine infeksiyonda fungemi (%57) ve cilt lezyonları (%72) sık görülmektedir (44). Nötropeni disemine infeksiyon için esas risk faktördür ve nötrofil iyileşmesi olmadan fatal seyretmektedir. İnfeksiyonun iyileşebilmesi için de nötropenin düzelmesi ve altta yatan hastalığın kontrol altına alınması gerekmektedir (25).

Scedosporium İnfeksiyonları

Scedosporium apiospermum, nötropenik hastalarda patojen olarak karşımıza çıkmakta ve özellikle HKHT sonrası ilk bir ayda daha sık infeksiyona neden olmaktadır (9,29,40). Klinik ve histolojik özellikleri *Aspergillus* infeksiyonuna benzemektedir (29). Nötropenik hastada geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen süren ateş, dispne ve göğüs ağrısı sıklıkla görülmektedir (25). Kan damarlarını invaze etmesi sonucu infarktlar oluşmaktadır. *S. apiospermum* sinopulmoner hastalık, endoftalmit ve santral sinir sistemine yayılım gösterebilmektedir.

Scedosporium prolificans hastalık spektrumu *S. apiospermum*'a benzemektedir (29). *S. prolificans* nötropenik hastalarda, hızlı seyirli ve çoğunlukla da tanıdan sonraki bir ay içinde ölümlü sonuçlanan infeksiyona neden olmaktadır. *Scedosporium* türlerinde antifungallere direnç oranı yüksek olduğu için, hastalığın kontrolünde immün fonksiyon ve cerrahi uygulama önemli rol oynamaktadır (25).

Candida Pnömonisi

Kanserli hastalarda, *Candida* pnömonisi immünosüpresyon ne kadar ağır olursa olsun nadir görülmektedir (45). Pulmoner kandidiyaz nadiren oral kavitede kolonize olan *Candida* türlerinin aspirasyonu ile oluşabildiği gibi, daha sıklıkla nötropenin düzeldiği, kandideminin geç döneminde oluşmaktadır (4,8,46). Bunun yanında disemine kandidiyazın akut döneminde de, akciğerde miliyer tutulum ortaya çıkabilmektedir (45). Hematolojik kanserli ve HKHT alıcılarında *Candida* infeksiyonları için risk faktörleri arasında; uzun süreli nötropeni (>2 hafta), ciddi gastrointestinal hasar, birden fazla alanda kolonizasyon, antifungal profilaksi verilmemesi, inşaat çalışmaları, daha öncesine ait İFİ öyküsü ve steroid kullanımı yer almaktadır (2).

Trichosporon İnfeksiyonları

Genellikle iki patojen *Trichosporon beigeli* ve *Blastoschizomyces capitatus* neden olmaktadır.

Trichosporon spp.: Doğada toprak ve sulara yaygın olarak bulunan *Trichosporon* türleri, insanlarda deri, üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilmektedir. Çoğunlukla hematolojik kanserli, HKHT ve solid organ alıcıları üzere immünoşüpre hastalarda yüksek oranda morbidite ve ölüme neden olabilen fungemi ve disemine enfeksiyona neden olmaktadır (47). Hastalık genellikle kateterle ilişkilidir ve sıklıkla fungal enfeksiyon için amfoterisin B ya da azol türevi antifungal alan hastalarda görülmektedir (45,47). Risk faktörleri arasında sitotoksik kemoterapiye bağlı gelişen mukozit ve enterit, vasküler kateter takılması ve cerrahi nedeniyle mukozal bariyerin bozulması yanında nötropeni, kortikosteroid ve diğer immünoşüpresif ajanların kullanımı yer almaktadır (4).

Nötropenik hastalarda disemine *Trichosporon* enfeksiyonu, çoğunlukla ani başlangıçlı ateş, fungemi, fungüri, azotemi, pulmoner infiltratlar ve deri lezyonları ile seyretmektedir (48). Hematojen yayılımı ile pnömoni oluşmakla birlikte semptom ve bulguları spesifik değildir (4). Otuz günlük mortalite oranının %53 olarak saptandığı 17 hastalık bir seride, pulmoner tutulum ve disemine hastalık kötü prognoz göstergesi olarak saptanmıştır (47).

Blastoschizomyces capitatus: Sağlıklı kişilerde onikomikoz etkeni olan ve normal florada yer alan *B. capitatus*, hematolojik kanserli hastalarda, invazif enfeksiyona neden olmaktadır. Çoğunlukla antibiyotik ve hatta antifungal tedaviye rağmen devam eden ateş en önemli bulgudur. Diğer semptom ve bulgular arasında pulmoner tutulumu gösteren öksürük, balgam, göğüs ağrısı, spontan pnömotoraks ve pulmoner infiltrasyon yer almaktadır. Akciğer infiltrasyonu çoğunlukla akciğer grafisinde görülebilmekte ve pulmoner miçetomanın klasik görüntüsüne benzemektedir (4).

Hematolojik kanserli hastalarda invazif *B. capitatus* enfeksiyonu için esas risk faktörleri uzamış nötropeni ve kortikosteroid kullanımı olarak belirtilmektedir (4). Dört farklı serideki toplam 50 hastanın değerlendirmesinde, hastaların %90'ının nötropenik olduğu saptanmıştır. Bu değerlendirmede hastaların %78'inde fungemi ve %66'sında pulmoner tutulum rapor edilmiştir. Yirmi altı hasta için, 30 günlük ölüm oranının %52 olarak saptandığı bu çalışmada, kateterin erken çıkarılmasının ve etkin antifungal kullanımının sağkalm oranını artırdığı gösterilmiştir (49).

Kriptokok İnfeksiyonları

Hematolojik kanserli hastalarda kriptokok enfeksiyonu nadir görülmekte ve tanısı zor konulmaktadır. Bu enfeksiyonda konak savunması, genellikle T hücre immünesine bağlıdır. Nötropeni nadir olarak kriptokok enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Lenforetiküler kanser olması ve kortikosteroid tedavisi en önemli risk faktörleridir. Lenforetiküler kanserlerden, derin hücresel yetmezlik bulunması nedeniyle Hodgkin hastalığında daha sık görülmektedir. Hodgkin hastalığında, steroid kullanımı ve splenektomi de varsa, hücresel yetmezlik artmaktadır. Pürin analoglarının uzun süreli ve önemli oranda T lenfosit depresyonu yapması nedeniyle bu ilaçları kullanan hastalarda da kriptokok enfeksiyonu fazla

görülmemektedir (4). HKHT alıcılarında ise, GVHH ve tedavisinde sistemik kortikosteroid kullanımı risk oluşturmaktadır (45). Flukonazol ve diğer antifungal ilaçların profilaksisinde yaygın kullanımı, kriptokok enfeksiyonlarında kısmi azalmaya neden olmuştur (4).

Kriptokok esas olarak inhalasyonla alınmakta ve kana yayılım sonrası santral sinir sistemine ulaşarak menenjitte neden olmaktadır. En sık görülen form menenjit olması yanında, primer pnömoni, fungemi, kutanöz ve viseral dağılım da görülebilmektedir (45). Pulmoner kriptokok enfeksiyonunda ateş, öksürük, dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülmektedir. HIV enfeksiyonunda görülen pnömonide interstisyel tutulum söz konusu iken, hematolojik kanserin de bulunduğu HIV dışındaki diğer hastalıklarda nodüler tutulum daha sık görülmektedir (4). Kanserli hastalarda mortalite oranının, AIDS'li hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (50).

Pneumocystis jirovecii Pnömonisi

Hematolojik hastalıklarda *P. jirovecii* pnömonisi (PCP) oldukça nadir görülmektedir. Genellikle lenfoproliferatif hastalıklarda görülmekle birlikte, diğer hematolojik kanserlerde de görülebilmektedir. Hematolojik kanserli hastalarda, sitotoksik kemoterapinin, en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir (51,52). Kemoterapi ilaçları gibi uzun süreli steroid tedavisinin de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52,53). Hastalardaki lenfosit sayısının 500/mm³ altında olması ve hematolojik kanserli hastada pnömoni gelişmesi tanımlanmış diğer risk faktörleridir (52).

AIDS dışı immünoşüpre hastalarda, PCP çoğunlukla ani başlamakta ve hızlı seyretmektedir. Az bir kısım hastada, AIDS'te olduğu gibi daha az belirtili, sinsi seyirli pnömoni görülebilmektedir. Öksürük, dispne ve ateş başlıca semptomlardır. Klinik tablo hızla ilerleyerek, solunum yetmezliğine neden olabilmektedir (4,54). Hematolojik kanserli ve PCP olan hastaların yaklaşık yarısında yoğun bakım takibi, üçte birinde mekanik ventilasyon uygulaması gerekmektedir ve bu olguların yine üçte biri ölümlü sonuçlanmaktadır. Yükselmiş CRP ve LDH, mekanik ventilasyon uygulanması ve yüksek solunum sayısı bu hastalarda prognozu kötüleştiren faktörler olarak saptanmıştır (54).

Sonuç

Hematolojik kanserli hastaların tedavi rejimlerinde meydana gelen gelişmeler ve HKHT'nin artan oranda uygulanması ve yaygın fungal profilaksi kullanılması ile bu hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. Ancak bu gelişmelerin yanında dirençli fungal enfeksiyonların sıklığı artmaktadır. Değişen fungal epidemiyoloji, risk faktörleri ve kliniğinin anlaşılması, bu enfeksiyonlara uygun yaklaşımı belirleyecektir.

Kaynaklar

1. Segal HB, Almyroudis NG, Battiwala M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 402-9
2. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* 2002; 81: 233-43
3. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fun-

- gal infections in patients with hematologic malignancies: the SE-IFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068-75
4. Pagano L, Caira M, Fianchi L. Pulmonary fungal infection with yeasts and pneumocystis in patients with hematological malignancy. *Ann Med* 2005; 37: 259-69
 5. Pagano L, Fianchi L, Leone G. Fungal pneumonia due to molds in patients with hematological malignancies. *J Chemother* 2006; 18: 339-52
 6. Karthaus M, Cornely OA. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2005; 84: 207-16
 7. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infection in patients with hematological malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-9
 8. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 400-3
 9. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17
 10. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemoter* 2005; 56 (Suppl. 1): i5-i11
 11. Wiederhold NP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1592-610
 12. De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the developments of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2002; 4: 3-9
 13. Marr KA, Bowden RA. Fungal infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. *Transplant Infect Dis* 1999; 1: 237-46
 14. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog containing chemotherapy: harnessing graftversus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89:12-20
 15. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-63
 16. Kami M, Murashige N, Tanaka Y, Narimatsu H. Antifungal prophylaxis following reduced-intensity stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis* 2006; 8: 190-202
 17. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102: 827-33
 18. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. The Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
 19. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-805
 20. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard J-F, Brücker G and 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* 2002; 51: 288-96
 21. Nosari A, Oreste P, Cairoli R, et al. Invasive aspergillosis in haematological malignancies: clinical findings and management for intensive chemotherapy completion. *Am J Hematol* 2001; 68:231-6
 22. Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2958-73
 23. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-99
 24. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 55-69
 25. Steinbach WS, Marr KA. Mold infections after hematopoietic stem cell transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, eds. *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003: 466-82
 26. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-66
 27. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100: 4358-66
 28. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005; 43(Suppl. 1): S49-58
 29. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006; 162: 1-15
 30. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 521-6
 31. Oren I, Goldstein N. Invasive pulmonary aspergillosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 195-200
 32. Muller F-MC, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 563-74
 33. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66
 34. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at french transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 955-63
 35. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531-40
 36. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 2006; 117: 711-6
 37. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1584-91
 38. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1098-103
 39. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 494-503
 40. Nucci M. Emerging moulds: Fusarium, Scedosporium and Zygomycetes in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 607-12
 41. Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(Suppl.

- 1): S3-6
42. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-53
 43. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1237-42
 44. 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
 45. Segal BH, Walsh TS. Yeast infections after hematopoietic stem cell transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, eds. *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003: 439-52
 46. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89
 47. Kontoyiannis DP, Torres HA, Chagua M, et al. Trichosporonosis in a tertiary care cancer center: risk factors, changing spectrum and determinants of outcome. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 564-9
 48. Walsh JT, Melcher GP, Rinaldi MG, et al. Trichosporon beige-*lii*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1990; 1616-22
 49. Martino R, Salavert M, Parody R, et al. Blastoschizomyces capitatus infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 335-41
 50. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, et al. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients; retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 154-60
 51. Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, Hospenthal DR, Knutson SW, Diehl LF. Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 1995; 49: 135-42
 52. Roblot F, Imbert S, Godet C, et al. Risk factors analysis for Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 848-54
 53. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 559-66
 54. Roblot F, Godet C, Le Moal G, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 523-31

Hematolojik Malignitesi Olmayan Hasta Grubunda Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarına Klinik Yaklaşım

Emel Ceylan¹, M. Bülent Ertuğrul²

Özet: Son yıllarda akciğerin fırsatçı fungal infeksiyonları daha sık görülmeye başlamış ve ağır immünoşüpresyonu olan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak ortaya çıkmıştır. Hematolojik malignitesi olan hastalar bu infeksiyonların görüldüğü önemli bir grubu oluşturmaktadır. Ancak bu grup dışında, solid organ tümörü olan hastalar, altta yatan yapısal ve kronik akciğer hastalığı olanlar, yoğun bakım hastaları, değişik nedenlerle steroid veya immünomodülatör (anti-TNF gibi) ajan kullanan hastalar, kolajen doku hastalığı bulunanlar ve yaşlı popülasyonda da akciğerin fungal infeksiyonları sık görülmektedir. Bu yazıda hematolojik malignitesi olmayan bu hasta gruplarında görülen akciğerin fungal infeksiyonlarının epidemiyolojisi, fizyopatolojisi ve klinik yönleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Akciğerin fungal infeksiyonları, epidemiyoloji, risk faktörleri.

Summary: A clinical approach to fungal pulmonary infections in patients without hematological malignancies. In the recent years opportunistic pulmonary fungal infections are seen frequently. These are also important causes of morbidity and mortality in immunosuppressed patients. These infections are seen especially in the patients with hematologic malignancies. Apart from these patients, patients with solid tumors, underlying pulmonary diseases, intensive care patients, patients receiving steroids or immunomodulatory agents (anti-TNF, etc.), patients with collagen tissue diseases and elderly population are at high risk of pulmonary fungal infections. In this review, we evaluated the epidemiology, risk factors, physiopathologic and clinical aspects of pulmonary fungal infections in patients without hematologic malignancies.

Key Words: Pulmonary fungal infection, epidemiology, risk factors.

Giriş

1990'ların başından beri, fırsatçı fungal infeksiyonlar, ağır immünoşüpresyonu olan hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olarak ortaya çıkmışlardır. Son yıllarda akciğerin fungal infeksiyonları daha sık görülmeye başlamıştır. Bu artışın en önemli nedenleri yaşlı popülasyonun artışı, malign tümörlerde yaşam süresinin uzaması, uzun süre ve yüksek doz steroid kullanımı, antibiyotik kullanımına bağlı mikrobik floranın funguslar tarafından ele geçirilmesidir (1). Klasik olarak bilinen risk gruplarındaki hastalardan farklı olarak yoğun bakım hastaları gibi risk grubundaki hastalarda da invazif aspergilloz (İA) daha sık bildirilmektedir (2). Akciğerde hastalığa yol açan önemli fungal etkenler *Aspergillus*, *Zygomycetes*, kriptokok ve *Histoplasma*'lardır (3).

Epidemiyoloji

Son 10 yıldır İA tanısında belirgin bir artış ile *Aspergillus* türleri en önemli hava yolu fungal patojenleri olmuşlardır. Bu hastalık, uzamış granülozitopeni ve uzun süreli steroid tedavisi gibi majör risk faktörleriyle öncelikli olarak bağışıklık sistemi yeterli olmayan konakta ortaya çıkmaktadır. İA gelişme riskinde artışa yol açan birçok neden vardır: AIDS'in ortaya çıkışı, yüksek doz kemoterapötik rejimlerin kullanımında artış, solid organ transplantasyonunun yaygınlaşması, otoimmün hastalıklarda immünoşüpresif tedavilerin kullanımının artması, destek

ve yoğun bakım koşullarında sağlanan gelişmelerle ilişkili olarak uzamış yaşam süresi, bakteriyel ve paraziter infeksiyonların tedavisindeki gelişmeler. Bu yüksek risk gruplarından ayrı olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda da fatal invazif pulmoner aspergilloz (İPA) bildirilmektedir (3).

Hastanede yatan hastalarda, fungal infeksiyon sıklığı tüm dünyada giderek artmaktadır. İnvazif fungal infeksiyonların en sık nedenleri, *Candida* ve *Aspergillus* olup tüm invazif mikozların sırasıyla %70-90 ve %10-20'sinden sorumludur ve tüm sağlık hizmetleri ile ilişkili infeksiyonların %5-15'inden tek başına *Candida* spp. sorumlu bulunmuştur. Bunlara, başlıca kanser ve transplant hastaları gibi bağışıklık sistemi yeterli olmayan hastalarda rastlanmaktadır. Fırsatçı fungal patojenler de genel durumu bozuk cerrahi hastalarda ve yoğun bakım hastalarında sık infeksiyon nedeni olarak kabul edilmektedir (4).

Retrospektif bir otopsi çalışmasında, 12 yıllık süreçte yapılan 20 475 otopside 39 (%0.19) olguya İA tanısı konulmuş olup bu hastalar altta yatan hastalıklarına göre değerlendirilmiştir. Uzamış antibiyotik tedavisi, steroid tedavisi, renal transplantasyon ve sıklıkla da akciğer hastalıklarının altta yatan en sık risk faktörleri veya kolaylaştırıcı nedenler olduğu tespit edilmiştir. Otopsideki en sık patolojik bulgular, pnömoni, apse, vasküler tromboz ve infarktler olmuştur. Otopside İA bulguları yanında tüberküloz, mukormikoz, *Pneumocystis* infeksiyonu ve sitomegalovirus infeksiyonu en sık eşlik eden diğer infeksiyonlar olarak saptanmıştır (5).

Lösemili hastalarda ve kemik iliği transplant alıcılarındaki %70-90 mortalite oranları göz önüne alındığında, İA ciddi immünoşüpresyonu olan hastalarda, başlıca ölüm nedenlerinden-

- (1) Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Aydın
- (2) Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın

dir. *Aspergillus* infeksiyonlarının insidansı bu hasta popülasyonunda son 20 yılda anlamlı ölçüde artmıştır ve İA için riskli hasta spektrumu da genişlemiştir. İA epidemiyolojisinde, *Aspergillus fumigatus* dışı, antifungallere dirençli olan *Aspergillus*'ların neden olduğu infeksiyonların insidansındaki artış giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Ek olarak son yıllarda birkaç kanser merkezinden *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* gibi sık görülmeyen ve tedavisi güç fırsatçı mantar infeksiyonlarının insidansında da artış bildirilmektedir. İA'ya benzeyen klinik tablo oluşturan bu mikozlar, tipik olarak *Aspergillus*'a etkili antifungal ajan alan hastalarda ortaya çıkmaktadır (6).

İPA, özellikle yoğun kemoterapi alan ve allojenik kemik iliği transplantasyonu uygulanmış hastalarda mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olarak bilinmektedir. Solid organ transplantasyonlarında da komplikasyon şeklinde görülebilir. Son literatür verileri, *Aspergillus* spp.'nin belirgin ciddi immünoşüpresyonu bulunmadığı diğer hastalık (yoğun bakım hastalarında olduğu gibi) kategorilerinde de invazif hastalığa yol açabileceğini göstermektedir. Ciddi immünoşüpresyonu bulunmayan hastalarda, *Aspergillus* spp. infeksiyonunun gerçek insidansını belirlemek, tanı koyma gücünü nedeniyle önemli bir sorundur. Yoğun bakım hastalarındaki insidans %0.3-5.8 oranlarında bildirilmektedir. Prognoz %80'in üzerinde mortalite oranı nedeniyle çok kötüdür (2,7,8).

Yoğun bakım hastalarında İA son yıllarda daha sık rapor edilmektedir. 1850 dahili yoğun bakım hastasında %3.6 oranında *Aspergillus* spp. infeksiyonu gelişmiş ve mortalite %80 oranında bildirilmiştir. Bu çalışma *Aspergillus* infeksiyonları için hematolojik ve onkolojik hastalar gibi klasik risk faktörlerinin bulunmadığı karaciğer sirozunu da içeren altta yatan çeşitli durumları, yeniden gözden geçirmeyi ve genişletmeyi gerekli kılmıştır. Yoğun bakım dışı hastane kökenli pnömonisi olan 165 hastanın değerlendirildiği İspanya aktif süreyans çalışmasında, mikrobiyolojik olarak dökümanite edilmiş 60 pnömoni olgusunda *Aspergillus* spp.; *Streptococcus pneumoniae* (%27) ve *Legionella pneumophila* (%12)'dan sonra üçüncü sıklıkta saptanmıştır. Bunlardan pulmoner aspergillozu olan yedi hastanın yalnızca ikisi nötrojenik olup diğer dördünde risk faktörü olarak steroid tedavisi bildirilmektedir (9).

Endojen ya da iyatrojenik hiperkortizoleminin hastaları invazif fungal infeksiyonlara (İFİ) açık hale getirdiği uzun yıllardır bilinmektedir. Ancak steroid kullananlarda İFİ prevalansı, bu infeksiyonların mortaliteye etkisi ve İFİ komplikasyonu oluşturacak minimum kortikosteroid dozu halen tam olarak bilinmemektedir. Bunun yanında steroid kullanan hastaların mevcut altta yatan hastalıklarının yarattığı İFİ riski de olaya farklı bir boyut kazandırmaktadır (10).

Aspergillus spp. infeksiyonlarının daha geniş hasta popülasyonlarında ortaya çıkması yanında etken dağılımında da değişiklikler görülmeye başlanmıştır. Bazı ünitelerde *Aspergillus terreus* neredeyse *A. fumigatus* kadar sıktır. *A. terreus* sağlık hizmeti ile daha yakından ilişkili olup amfoterisin B'ye dirençlidir ve *A. fumigatus* ile karşılaştırıldığı zaman antifungal tedaviye daha düşük yanıt oranları (%28'e karşılık %39) gözlenir (11). Doğada bulunan çok sayıda *Aspergillus*'tan 19'u hastalık etkeni olarak izole edilmiştir. *A. fumigatus* hastalık nedeni olarak daha sık saptanır, diğerleri ise *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* ve *A. terreus*'tur. *A. terreus* insanlarda hastalık yapan tür-

ler arasında özel bir yere sahiptir; çünkü bu patojenle oluşmuş infeksiyonların %90'ı akciğer hastalığı ile ilişkilidir. *A. terreus*, amfoterisin B'ye dirençlidir; ancak itrakonazol ve vorikonazol gibi triazol türevlerine duyarlıdır (1). Akciğerin İFİ'lerinin ampirik tedavisinde bu durumun göz önünde bulundurulması önemlidir.

Vorikonazolün profilakside, empirik, preemtif ve İPA tedavisinde daha sık kullanılmaya başlanması, bu ilaca dirençli zigomikoz insidansında artışa yol açmıştır. Son yıllarda çeşitli kanser merkezlerinden bu ajanlara karşı dirençli zigomikoz insidansında artış bildirilmektedir (12). Vorikonazol profilaksisi alan akciğer transplant alıcılarındaki *Absidia corymbifera* infeksiyonları ile ilgili ek olgular bildirilmektedir. Yeni antifungal ajanların avantajlarının (İA'lı hastaların yaşam süresinde artma), dirençli fungusların ortaya çıkmasına ilişkin potansiyel riskle dengelendiği vurgulanmaktadır. Bu nedenle bağışıklık sistemi yeterli olmayan hastalarda vorikonazol profilaksisi indikasyonlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi konusunda çağrıda bulunulmaktadır (4).

Candida ile ilişkili akciğer infeksiyonları genellikle sistemik *Candida* infeksiyonunun bir komponenti olarak ortaya çıkar. 1990'larda yaşlılarda fırsatçı maya infeksiyonu prevalansı, özellikle *Candida* infeksiyonları, dramatik olarak artmıştır. Tanımlanan diğer risk gruplarına ek olarak yaşlı hastalar, hastanede sık ve uzun süreli yatmaları (özellikle de yoğun bakımda yatış) nedeniyle İFİ'ler için risk grubunda yer almaktadır. Böbrek yetmezliği, total parental nütrisyon, santral intravenöz katater kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi ve geçirilmiş cerrahi girişimler, *Candida* türleri ile infeksiyon riskini artırır (13). Bazı hastanelerde *Candida albicans* dışında *C. glabrata*'ya bağlı fungemi olgularının oranı, 60 yaşın üzerindeki hastalar arasında dikkat çekici bir biçimde daha yüksektir. Bu yaşlı popülasyon ile ilgili kaygı, bu *Candida* türlerinin flukonazole dirençli olması ve tedavide daha nefrotoksik ilaç olan amfoterisin B gerektirmesidir. Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar, kandideminin kan dolaşımı infeksiyonları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde dördüncü sıklıkla, Avrupa'da ise daha az sıklıkla görüldüğünü göstermektedir (4).

Yaşlılarda kandidiyaza göre daha az görülen fırsatçı invazif küf infeksiyonları yüksek mortalite oranıyla ilişkilidir. Hastanede yatan ve belirgin immünoşüpresyonu olan hastalarda *Aspergillus* türleri en sık neden olup tipik adaylar nötrojenisi olan ve steroid tedavisi alan ve daha sık olarak transplantasyon ve/veya kemoterapi uygulananlardır. Bu durumlarda, infeksiyon salgınları, hastane çevresinde yüksek oranda kontaminasyona neden olan onarım ve yapı işleri ile bağlantılı olmaktadır. Yaşlılarda daha az invazif pulmoner formlar ve üst solunum yolu/orbital aspergilloz hastanede değil, çevresel maruziyetin sonucu olarak gelişir. Bu, belirgin immünoşüpresyonu olan hastalarda olduğu kadar diyabet hastalarında da infeksiyona neden olan zigomisetlerin kazanılması için de bilinen bir yoldur. Transfüzyon gerektiren myelodisplastik sendromlu (hemen hemen daima yaşlıdır) hastalar ve deferoksamınle şelasyon tedavisi gereken hastalara özel ilgi gereklidir. Genellikle *Rhizopus* türleri ile görüldüğü şekilde fungus, kendi üremesini artırmak için şelatörü kontrol altında tutar ve sıklıkla akut şiddetli bir invazif pulmoner ve/veya rinoserebral zigomikozla sonuçlanır (13).

Zigomikoz tüm dünyada yaygın bir infeksiyondur. Hindistanda bir eğitim hastanesinde 2000-2004 yılları arasında invazif

zigomikoz tanısı alan olgular retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam 178 olgunun %6.7'sinde renal ve pulmoner zigomikoz saptanmıştır. En sık rino-orbito-serebral tip olarak bildirilmiştir (%54.5). Tüm olgular göz önünde bulundurulduğunda renal zigomikoz dışında kalan olguların %73.6'sında kontrolsüz diabetes mellitus (DM) en önemli risk faktörü idi. En sık neden olan izolat *Rhizopus oryzae* (%61.5) ve *Apophysomyces elegans* (%27) bulunmuştur. Kontrolsüz diyabetlilerde invazif zigomikoz artan bir eğilim sergilemektedir (14).

Risk Grupları ve Patogenez

İA için en önemli önceliklerin nötrojeni ve steroid kullanımı olduğu bilinmektedir. Klasik risk faktörleri bulunmayan yoğun bakım hastalarında İA, yeni bir risk yaratıyor gibi görünmektedir. İA için not edilmesi gereken iki risk grubu daha söz konusudur: genellikle steroidlerin kullanıldığı KOAH ve ciddi karaciğer yetmezliği (15). Malnütrisyon, DM, karaciğer sirozu, altta yatan akciğer hastalığı ve kortikosteroid kullanımının, hematolojik hastalığı olmayan hastalardaki İPA olgularında altta yatan predispozan durumlar olduğu ortaya konulmuştur (2,16). Kanser, solid organ transplantasyonları, hematolojik hastalıklar ve çeşitli vaskülitler gibi diğer immünodefektif durumları olan hastalar da, ekzojen steroid aldıkları zaman İFİ için risk altındadırlar (17). Steroidler, *Aspergillus* sporlarının makrofajlarca ve hiflerinin de mononükleer hücre içerisinde yok edilmesini aşamalı olarak bozarlar (10). Altta yatan akciğer hastalığı olan kişilerde steroid tedavisi, düşük dozlarda ve kısa süreli de olsa, İPA için bir risk faktörü olarak göz önünde bulundurulmalıdır (10,18). Akciğerin fungal infeksiyonu bulunan hastaların tıbbi ve mikrobiyolojik kayıtlarının retrospektif olarak değerlendirildiği Tayvan'dan bildirilen bir çalışmada, invazif fungal hastalık için klasik olarak tanımlanan faktörler dışında konak faktörlerinin bulunduğu bildirilmektedir. Hastaların yalnızca %27'sinde altta yatan malign hastalık saptanmış ve diğerlerinde DM, sitostatik kullanımı, uzun süreli steroid kullanımı, organ transplantasyonu, AIDS, üremi ve karaciğer sirozu gibi bağışıklık sisteminin zayıflamasına yol açan nedenler saptanmıştır. KOAH'lı hasta oranı %5 olarak bildirilmekte iken hastaların %15'inde altta yatan herhangi bir predispozan durum saptanmamıştır (7,19). Literatürde hafif ya da minimal immüno-süprese (diyabet ve reaktivasyon tüberkülozu, myelodisplastik sendrom ve düşük doz steroid kullanımı vb.) ve hatta bağışıklığı yeterli kişilerde bile invazif fungal hastalık tablosu tanımlayan çeşitli olgu sunuları bildirilmektedir (20).

Solid Organ Tümörü Olan Hastalar

Kanser hastalarında antibiyotiklerin yaygın kullanımı endojen floranın dengesini değiştirmekte ve mantarların çoğalması için uygun ortamın hazırlanmasına neden olmaktadır. Diğer yandan nötrofiller, lenfositler ve makrofajlar dahil konağın bağışıklık sisteminin bozulması, mantara bağlı infeksiyon gelişmesine neden olmaktadır. Buna eklenen kemoterapi veya radyasyon tedavisi sırasında üst ve alt gastrointestinal sistem mukozasında oluşan ülserleşmeler disemine *Candida* infeksiyonunun başlıca kaynağı sayılmaktadır; kolonizasyon ve derin dokulara ilerlemeyi kan yoluyla yayılma izlemektedir (21).

Solid tümörü olan hastalarda İA tablosu büyük kanser merkezlerinde bile çok sık görülmemekle birlikte sınırlı sayıda olgu serileri vardır. Beyin ve akciğer tümörlerini içeren bir olgu

serisinde bir yıllık süreçte solunum sekresyonlarından *Aspergillus* için pozitif kültürü olan 27 olgu saptanmıştır (dört olgu olası, dokuz olgu kanıtlanmış). Kültürleri *Aspergillus* türleri için pozitif olup fungal hastalık kriterlerini karşılamayan olguların %57'sinde akciğer kanseri varlığı tanımlanmış ve %93'ünde de ek bir kopatojen bildirilmiştir. Dokuz hastada akciğerde ve dört hastada ise beyinde İA geliştiği rapor edilmiştir. Bu olguların bir kısmında maligniteye ek olarak steroid kullanımı, kemoterapi ve radyoterapi gibi bağışıklığı baskılayabilecek ek nedenler saptanmıştır. *A. fumigatus* (%54), *A. flavus* ve *A. terreus* en sık izole edilen patojenler olarak bulunmuştur. Akciğer grafisinde ve toraks BT'de görülen en yaygın bulgu nodüler infiltrasyon ve ardından kaviter lezyonlar olmuştur (22). 1993-2002 yılları arasında 588 hematolojik maligniteli ve 144 solid tümürlü hastayı kapsayan bir otopsi çalışmasında hematolojik maligniteli olanların %17.3'ü ve solid tümürlü olanların %0.69'unda İA saptandığı bildirilmektedir. Solid tümörlerde uzamış ve/veya sitotoksik kemoterapi ile birlikte yüksek doz kemoterapi kullanımının İFİ görülme sıklığını artırdığı bilinmektedir. Bu nedenle, bu hasta grubunda başlanmış olan antibakteriyel tedaviye yanıt alınamaması ve hastanın genel durum bozukluğu karşısında mutlaka İFİ düşünülmelidir (23).

Steroidlerin neden olduğu immün fonksiyon bozukluğu ve hiperglisemik durum, *Mucor* spp. gibi küflerin neden olduğu İFİ'lerin özel tercihidir. Steroid tedavisi, kanser hastalarında ve solid organ transplant alıcılarındaki zigomikoz olguları için de iyi bilinen risk faktörlerindedir. İnfeksiyonun başlamasından önceki ay boyunca 600 mg'dan daha fazla kümülatif prednizon dozu, kanser hastalarını zigomikoza predispoze kılmaktadır. Tipik olarak ketoasidozda görülen rinoserebral zigomikozdan farklı olarak kanser hastalarında pulmoner zigomikoz, daha sık ortaya çıkmaktadır; bu da zigomikozun fenotipik yansımasındaki konağa özel farklılıkları düşündürmektedir (10).

Altta Yatan Yapısal ve Kronik Akciğer Hastalığı

Aspergillus'lara bağlı infeksiyonların büyük çoğunluğu konidyumların solunmasıyla alınır ve bunlar hastanede yatan direnç kırık hastalarda soruna yol açmaktadır, tedaviye karşın ölümle sonuçlanan İPA oranının olguların %50'sinden fazla olduğu yazılmıştır (24). Hava yolu epiteli, fungal patojenler açısından konak savunmasının ilk aşamasıdır. İn hale edilen konidyumların çoğunluğu epitel yüzeyindeki siliyer aktivite ile akciğerden uzaklaştırılır. Klirens mekanizmasının bozulduğu kistik fibroz, bronşektazi ve kronik tüberküloz kavitesi gibi durumlarda, bu patojenin kolonizasyonu ve çoğalması olanaklı hale gelir. Konak savunmasının bir diğer önemli aşamasını pulmoner makrofajlar ve nötrofiller oluşturur. KOAH'lı hastalarda yoğun olarak kullanılan steroidler, nötrofil, monosit ve lenfosit fonksiyon ve dağılımı üzerine derin etkiler gösterir. Yüksek doz kortikosteroid, konidyum ve hiflerin makrofajlar tarafından yok edilmesini inhibe etmektedir ve ayrıca nötrofillerin fungusların çevresine migrasyonunu da engellemektedir (25).

KOAH'ın da mikozlara duyarlılığı artırabildiği çeşitli olgu serileri ile gösterilmiştir. Chen ve arkadaşları (26) tarafından yapılan ve akciğerin fungal infeksiyonu bulunan hastaların tıbbi ve mikrobiyolojik kayıtlarının retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada, KOAH'lı hasta oranı %5 olarak bildirilmiştir. Çeşitli küçük hasta serileri ve olgu sunularında KOAH akut alevlenme nedeniyle yoğun bakıma yatırılan hastalarda ve int-

ravenöz steroid tedavi alan kritik hastalarda da İA'nın sıklıkla ortaya çıktığı gösterilmiştir (19). Bu yayınlarda KOAH bulunan hastalarda duyarlılığın artmasının nedeni olarak; altta yatan akciğer hastalığı nedeniyle akciğerin normal anatomik yapısının bozulması, sık olarak kısa süreli steroid kullanımı ya da uzun süreli kortikosteroid kullanımı, sık hastaneye yatış ve sık antibiyotik tedavisi ve alkol, DM ya da malnütrisyon gibi komorbid durumlar gösterilmektedir. Özellikle yoğun bakımda akut solunum yetmezliği ile yatan ve steroid alan hastalarda, akciğerde yaygın infiltrasyonun bulunması durumunda İPA'dan kuşulanılması gerektiği bildirilmektedir (3).

Steroid tedavisi gereksinimi duyan KOAH'lı hastalar, *Aspergillus* infeksiyonları için özel bir risk taşıyor gibi görünmektedir (16,27). Astım ve KOAH için oldukça potent olan inhale steroidlerin kullanılması izole aspergilloz olgularından sorumlu tutulmuştur; oysa kronik steroid alan astmalı hastaların santral sinir sistemi (SSS) aspergillozu için daha fazla risk oluşturduğu rapor edilmiştir. İPA, sadece KOAH hastalarını değil aynı zamanda kronik astma, idiyopatik pulmoner fibroz ve sekel tüberküloza bağlı rezidüel akciğer dokusunu da etkilemektedir (18).

Yoğun Bakım Hastaları ve Karaciğer Yetmezliği

Yoğun bakım hastaları, yaygın şekilde gördüğümüz nozokomiyal infeksiyonlar için olduğu kadar yalnızca immüno-suprese hastalarda görmeye alıştığımız fırsatçı infeksiyonlar için de risk taşırlar (28). Önceden sağlıklı olan hastaların bağışıklık sistemi, yoğun bakımda çeşitli faktörlerden olumsuz etkilenmektedir. Geniş spektrumlu antibiyotikler, normal floranın dağılımını etkilemekte ve kolonize olmuş olan patojenlerin direnç paternlerini değiştirmektedir. Santral venöz kateterler, üriner kateterler, endotrakeal tüpler ve uygulanan cerrahiler ise, anatomik bariyerleri kesintiye uğratarak mikroorganizmalar için bir giriş kapısı yaratır. Öte yandan altta yatan hastalık, malnütrisyon ve kortikosteroid kullanımı da bağışıklık sistemini zayıflatmaktadır (29). Bu faktörler, *Aspergillus*'ların hava yolunda kolonizasyonu için ortam yaratabilir ve bazı hastalarda invazif hastalığa yol açabilir. Yoğun bakım ünitesinde hematolojik kanseri olmayan hastalarda İA insidansı %3.7 olarak saptanmıştır. Bu hastaların altta yatan hastalıkları arasında, KOAH (%42), solid organ transplantasyonu (%10), otoimmün hastalık (immüno-supresif tedavi gerektiren) (%19), karaciğer sirozu (%7) ve diğer hastalıkların (%22) yer aldığı gösterilmiştir (2). Yoğun bakımla ilgili bir başka değerlendirmede, hastaların %72'sinin alt solunum yollarının *Aspergillus* ile kolonize olduğu ve bunların %28'inde İPA geliştiği saptanmıştır. Kolonizasyon bulunan hastalara göre yüksek olasılıklı ve kanıtlanmış invazif hastalığı olanlarda, yoğun bakımda kalış süresi daha uzun bulunmuştur. Hastaların yoğun bakımda kalış süresinin diğer çalışmalarla uyumlu bulunduğu bu çalışmada, yoğun bakım başvurusu ile *Aspergillus* izole edilmesi arasındaki süre ortalama 6.6 (1-74) gün olarak saptanmıştır. Bu hastaların çoğuna yoğun bakıma alındıkları ilk hafta içinde *Aspergillus* infeksiyonu tanısı konulmuş olması nedeniyle, bu kolonizasyonun ya da infeksiyonun yoğun bakım dışında edinilmiş olduğu düşünülmüştür (30). Yoğun bakımda yatmakta olan 409 hastayı içeren başka bir prospektif çalışmada yoğun bakımda 10 gün ve daha fazla kalan hastaların %64'ünün funguslarla kolonize olduğu saptanmıştır (31).

Prodanovic ve arkadaşları (32), ağır karaciğer yetmezliği olan hastaların sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği bu-

lunan üç tanesinde ARDS (bunlardan ikisinde pozitif *Aspergillus* antijenemisi ve birinde pozitif *Aspergillus* serolojisi mevcuttu) tanımlamışlardır. Olguların tümünün BAL (bronkoalveoler lavaaj) sıvısı değerlendirmesi *A. fumigatus* açısından pozitif bulunmuştur. Tüm olgular vorikonazol ve agresif semptomatik tedaviye karşın ölümlü sonuçlanmıştır.

Steroidler ve İnvazif Fungal İnfeksiyonlar

Endojen hiperkortizolemili Cushing hastaları ve çok daha sık olarak da ekzojen steroid alan olgular, fungal infeksiyonlarla ilgili daha yüksek risk taşırlar. Bu durum glikokortikoidlerin yol açtığı bağışıklık sistemi bozukluğuna bağlanmıştır. Bağışıklık sistemi sağlam bir kişi, inhalasyon yolu ile alınan küf mantarlarından iki basamaklı savunma ile korunur. Birincisi akciğerdeki makrofajlar, fagositozu kolaylaştırmakta ve oksidatif olmayan bir mekanizma ile konidyumları öldürmektedirler. Makrofajların fagositoz kapasitesi çok etkilidir ve günde 10⁸ konidyumdan fazlasını fagosite etmektedirler. Yine de fagositozdan kaçan bazı konidyumlar, hifler oluşturarak invazif infeksiyonlara yol açabilirler. İkincisi ise nötrofil kemotaksisidir. Nötrofiller kemotaktik yolla çekilirler ve hiflere yapışır, sonra PNL'ler oksidatif sitotoksik mekanizma ile bu oluşumları yok ederler.

Monosit ve makrofajlar, PNL'ler ve T lenfositleri maya infeksiyonlarını da kontrol ederler. Bu hücrelerin koruma mekanizmaları, oksidatif ve oksijenden bağımsız işlemlerle fagositozu ve intraselüler öldürmeyi ve sitokinler yolu ile de ekstraselüler büyümenin inhibisyonu ya da yıkımını içermektedir. Erken dönem maya infeksiyonlarına direnç gelişiminde önemli rolleri olan monosit ve makrofajlardan farklı olarak daha diferansiye olmuş makrofajlar (ki bunlar da T lenfositleri tarafından salınan sitokinler tarafından aktive edilirler) mayalara karşı kazanılmış konak direncine katılırlar (10).

Sistemik steroidler, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu ile lösemi, lenfoma ve multipl myelom gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Kolajen vasküler hastalıkların tedavisinde ve kronik pulmoner hastalıklarda da uzun yıllardır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Kortikosteroid ilaçların böyle yaygın kullanımı immüno-suprese hasta popülasyonunu da önemli ölçüde artırarak İFİ'lerin görülme sıklığını artırmaktadır (10). Steroid kullanımı ile en sık ilişkilendirilen küf infeksiyonu İA'dır. Steroidin neden olduğu immüno-supresyonda gelişen mantar infeksiyonları ile nötropeniye bağlı immüno-supresyonda gelişen mantar infeksiyonlarının histopatolojik görünimleri farklıdır. Hayvan deneylerinde steroid tedavisi uygulanan tavşanlardaki pulmoner lezyonlarda başlıca, nötrofilik ve monositer infiltratlar, inflamatuvar nekroz, az intraalveoler hemoraji ve az oranda hif ve anjiyo-invazyon saptanmıştır. Bununla beraber, granülositopenik hayvanlarda gelişen mantar infeksiyonlarının patolojisinde koagülasyon nekrozu, intraalveoler hemoraji, az mononükleer inflamatuvar infiltrasyon ve daha yüksek oranda invazyon yapmış hif yükü saptanmıştır (10).

Steroid kullanan hastalarda, fungusların invazif hastalığa neden olmaları, hem steroid tedavi yoğunluğu hem de infeksiyona yol açan fungusun virülansı ile ilgilidir. Steroidin verilmiş yolu, dozu, ne ölçüde etkin olduğu (potent) ve tedavi süresi önemlidir. Ek olarak konağın altta yatan hastalık durumu –ki bu durum verilecek steroid tedavisinin doz ve tedavi süresi üzerin-

de etkili olacaktır– pratikte İFİ değişkenliğine büyük ölçüde katkı sağlayacaktır. İnhal steroidlerin, sistemik steroidlere göre İFİ'ler için düşük potansiyelleri olsa da, etkinliği yüksek inhale steroidlerle (flutikazon, budesonid) İA olguları rapor edilmiştir (33,34). Bundan başka, yüksek doz ve uzun süreli sistemik steroid kullanımının artmış İFİ riski ve kötü prognoza neden olduğuna ilişkin kanıtlar artmaktadır. Bazı çalışmalarda, steroidlerin günlük dozlar yerine alterne günlerde verildiğinde fırsatçı enfeksiyon riskinin azaldığı gösterilmiştir. Vincenti ve arkadaşları (35) böbrek transplant alıcılarında steroid dozunun hızlı düşürülmesinin sağkalımı artırdığı ve enfeksiyon komplikasyonlarını, özellikle de *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu riskini belirgin ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Bundan başka solid organ transplant alıcılarında, takrolimus ve siklosporin gibi, daha seçilmiş immünoşüpresif ilaçların kullanımı, graft fonksiyonunu sürdürmek için gerekli steroid dozlarının azaltılabileceği anlamına gelir ve bu durum enfeksiyon komplikasyonlarını daha da azaltacaktır. Steroid tedavisi 21 günle sınırlandırıldığında enfeksiyon komplikasyonları azalabilir; çünkü fırsatçı enfeksiyonlar için esas nedenin, T lenfositleri aracılığıyla hücrel immünitinin uzun süreli baskılanması olduğu ileri sürülmektedir. Bu yüzden mümkün olan en düşük steroid dozunun kullanılabilmesi kısa süreli kullanımı İFİ riskini azaltmaktadır (10).

Steroid tedavisi alan kişilerde, İFİ riski artışına ek olarak bu enfeksiyonların erken tanısı da gecikebilmektedir; çünkü steroidlerin antiinflamatuar özellikleri, İFİ'lerin bulgu ve semptomlarını genellikle maskeleymektedir. Hiperkortizolemik hastalarda ateş yanıtı prostoglandin E2 sentezinin blokajına bağlı olarak yetersiz olabilir. İnflamasyonun klinik ve radyolojik bulguları da siliik olabilir ve İFİ'lere ikincil olarak gelişen mental durum değişikliği, yanlış olarak steroidlere bağlanabilir.

Tanıyı geciktirmesi yanında hiperkortizolemi, İFİ'lerin tedavisini de olumsuz olarak etkileyebilir. Ayrıca, antifungallerin nötropenili hastaların tedavisinde daha az etkili olduğu ve etkinliğin geri dönmelerinin nötrofillerin düzelmesine bağlı olduğu bilinmektedir. Hiperkortizolizmde nötrofillerin defektif olmasından dolayı, steroidler antifungallerin etkinliğini engelleyebilir. Nötropenisi olan bir hastaya steroid uygulanması, İFİ sonuçlarını kötüleştirir. Örneğin Nucci ve arkadaşları (36) hematolojik malignitesi olan ve eşzamanlı *Fusarium* enfeksiyonu olan hastalarda, steroid uygulaması sırasında nötropeninin de bulunması durumunda mortaliteyi %100 saptamışlardır. Nötropeni olmaksızın sadece steroid uygulaması yapılması durumunda İFİ gelişmişse mortalite %70'e düşmüştür. Ayrıca İFİ'li hastalarda, tedavi yanıtlarını iyileştirmek için, steroid dozunun hızlı düşürülmesi ile birlikte nötropeninin sona erdirileceği önlemler denemelidir (10).

Sarkoidoz hastalarında, 1950'lerden beri steroidler standard tedavilerdir. Literatürde çeşitli kanıta dayalı yayınlarda steroidlerin yararı desteklenmiştir. Semptomatik sarkoidozun tedavisinde metotreksat ve azotioprin gibi sitotoksik ilaçları içeren ek ajanlar tavsiye edilmiştir. Günümüzde, çok farklı sayıda immünoşüpresif ilaç sarkoidoz tedavisinde önerilmektedir. İmmünoşüpresif ilaç kullanımı özellikle akciğer enfeksiyonu olmak üzere enfeksiyon riskini artırır. Bu enfeksiyonlar, *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Cryptococcus neoformans*'ın neden olduğu derin yerleşimli fungal enfeksiyonlardır. Ek olarak, *Aspergillus* miçetoma formasyonu oluşturabilir ve invazif olabilir. Sarkoidoz hastalarında fungal patojenler dışın-

da fırsatçı patojen *Mycobacterium tuberculosis* de etken olabilir. Bu enfeksiyonlar immünoşüpresyonla ilişkili olabileceği gibi sarkoidoz hastalarında fırsatçı enfeksiyon olarak da görülebilir. Fungal ya da tüberküloz enfeksiyonları, enfeksiyöz ajanlara karşı sarkoid benzeri reaksiyon oluşturabilir. Bir çalışmada 753 sarkoidoz hastasından yedisinde (%0.9) fungal enfeksiyonlar (ikisinde *H. capsulatum*, ikisinde *B. dermatitidis* ve üçünde *C. neoformans*'ın neden olduğu fungal enfeksiyonlar) geliştiği gösterilmiştir. *Aspergillus* ile ilişkili İFİ'ler hiçbirinde gelişmemiştir. Ancak akciğerinde önceden fibrotik değişiklikler olan yedi olguda aspergilloma saptanmış, ancak bunların izleminde invazif seyir görülmemiştir. Başka yayınlarda aspergillomaya olan hastaların izleminde invazif seyir raporlanmış olmasına karşın bu çalışmada böyle bir gidişten bahsedilmemiştir. Yazarlar buna açıklama olarak aspergillomada rutin itrokanazol kullanımını göstermişlerdir. Bu çalışmada İFİ'ler, sadece steroid ve steroid ile birlikte metotreksat tedavisi alan grupta görülmüştür (37).

Sonuç olarak steroidler, bu ilaçları kullanan hastalarda İFİ gelişimine neden olabilecek şekilde immünite üzerine pleotropik etkiler sergiler. Bununla beraber, kesin prevalansı ve bu enfeksiyonlara bağlanan mortaliteyi tam olarak bildirmek güçtür. Stuck ve arkadaşları (38) 71 kontrollü klinik çalışmadan elde ettikleri verilerden 10 mg/gün ya da 700 mg kümülatif prednizolon dozunun enfeksiyon oranını artırmadığını kanıtlamıştır. Kronik steroid kullanan hastalardaki otopsi ile kanıtlanmış oportünistik pnömonilerle ilgili revizyonda, başvurularındaki ortalama steroid dozu (prednizolon ekivalanı olarak), 3 498 mg/gün bulunmuştur. Hastanede metilprednizolonun maksimum günlük dozu ortalama 26 günde 60 mg/gün'den 1000 mg/gün doza kadar değişmiştir (39). İFİ şiddetinin steroid tedavisinin yoğunluğu ile ilişkili olmasından dolayı, konak karakteristikleriyle uyumlu olarak en kısa zamanda ve en düşük steroid dozunu kullanmak için her çaba gösterilmelidir.

Steroidler, özellikle lösemik hastalarda ve allojenik kemik iliği transplantı ve solid organ transplantı alıcılarında fusariyoz gelişimi ile ilişkilidir. *Scedosporium*, *Acremonium*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Curvularia* ve *Bipolaris* gibi diğer nadir küfler de steroid tedavisi sonrası İFİ'lere yol açabilir. Bu küflerle özellikle allojenik kemik iliği transplant alıcılarındaki engraftman sonrası İFİ insidansında artışa dikkat çekilmektedir. Bununla birlikte, bu patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların patogenezini üzerine steroidlerin etkisine dair yeterli değerlendirme yapılmamıştır (10).

Kolajen Doku Hastalığı ve Tedavisinde Fungal İnfeksiyonlar

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus erythematosus (SLE), Sjögren sendromu, polimiyozit, dermatomyozit ve sistemik skleroz gibi kolajen vasküler hastalıklar ve Wegener granülo-matozunun örneğini oluşturduğu granülo-matöz vaskülitik durumlar bağışıklık sisteminde bozulmaya neden olurlar. Bu hastalıklarda pek çok neden araştırılmasına karşın, uygunsuz inflamasyona neden olabilecek bir patojen ve immün yanıt oluşturabilecek bir hedef saptanmamıştır. Denetlenmemiş bir immünoşüpresyonun, örneğin aşırı ve temizlenmemiş pulmoner sekresyonlara bağlı olarak pulmoner enfeksiyon eğilimine yol açabilmesine karşın bu durumlar, genel anlamda akciğer savunmasında ve enfeksiyon gelişiminde spesifik bir bozulmaya neden

olmaz. RA'lı ya da SLE'li bir kişide plevral efüzyon ya da pulmoner nodüller görüldüğünde ve özellikle de ateşle birlikte olduğunda ayırıcı tanıda sıklıkla infeksiyon yer almaktadır. Pulmoner infeksiyon, eğer uzun süreli RA seyirinde, Felty sendromunun parçası olarak nötropeni gelişirse ortaya çıkabilir. Dispne ve kuru/nonproduktif öksürük, sistemik sklerozun sık görülen semptomlarından ve özofageal dismotilite ve asid reflüye bağlı olarak aspirasyon pnömonisi ile komplike olabilir. Bu bakteriyel ya da viral pnömoni komplikasyonuna neden olabilir. Sonuç olarak, pulmoner infiltrasyonlar ve kaviter bulguların eşlik ettiği Wegener granülomatozunun başlangıç değerlendirmesi infeksiyöz etyolojilere odaklanmış olmasına karşın bu hastalar akciğer infeksiyonu için "özellikle" yüksek risk taşıyabilir. Ancak progresif akciğer destrüksiyonu ve fiziksel bozulmaların bir sonucu olarak akciğer infeksiyonu gelişebilir (40).

İA, SLE'li hastalardaki infeksiyon ölümlerinin sık bir nedeni olarak da bilinen bir komplikasyondur. Brezilya'da bir otopsi çalışmasında ölümlerin %15'inden sorumlu tutulmuştur (10).

Kolajen vasküler hastalıklar, yalnızca orta derecede ve daha ziyade nonspesifik infeksiyonlarla ilişkili olmasına karşın kolajen vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanlar, belirgin immünoşüpresyona yol açarak ardından pulmoner ve sistemik infeksiyon oluşturabilirler. Bu hastalıkların tedavisinde geleneksel olarak kortikosteroidler, metotreksat ve siklofosfamid de içeren tedaviler kullanılır. Yüksek doz kortikosteroidler, lenfosit ve antijen sunan hücre fonksiyonlarını azaltır ve bu şekilde zayıf patojen bakteri, virus, fungus ve mikobakterilerin kontrolsüz çoğalma riskini artırır. İnflamasyona ait bulgu ya da semptomlar olmadan da yaygın ya da disemine infeksiyöz komplikasyonlar gelişebilir. Metotreksat bir folat antimetaboliti olup çeşitli intraselüler metabolik süreçlerde ve özellikle de hücre çoğalmasını etkileyen süreçlerde yer alır. Bu nedenle, çeşitli malignite ve inflamatuvar durumların tedavisinde etkilidir. Düşük dozlarda bile, metotreksat T ve B lenfositlerinin kopyalanmasını ve fonksiyonunu inhibe etmektedir ve IL-1, IFN- γ ve TNF'yi de içeren proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu baskılayabilir. Nötrofillerin kemotaksisini de azaltmaktadır. Etkileri doza ve etkilenim süresine bağlıdır. Metotreksatla ilişkili çoğu infeksiyon, absölu nötropenin sonucunda gelişir. Siklofosfamid, lupus nefritinde, nefrotik sendromda, Wegener granülomatozunda, RA ve graft versus host ya da graft reddinde ve birçok neoplastik hastalığa karşı etkili bir alkilleyici ajan olarak fonksiyon görür. Siklofosfamid ek olarak gerek B hücrelerinde ve gerek T hücrelerinde lenfopeniye neden olmaktadır ve bu hücrelerin aktivitelelerini seçici olarak baskılamaktadır (40).

İmmünoşüprese hastalarda *P. jirovecii* yaşamı tehdit edici fırsatçı infeksiyona neden olur. AIDS hastalığı sırasında *Pneumocystis* pnömonisi (PCP) subakut seyir göstermesine karşın, AIDS dışı hastalardaki PCP, immünoşüpresif ajanların azaltılması ya da dozunun artırılması ile korele bir şekilde fulminan başlangıç göstermektedir. Etkili ilaçların varlığına karşın HIV dışı popülasyon için PCP'nin mortalitesi halen %34-58 dolaylarında olup HIV dışı hasta grubunda prognoz daha kötüdür. PCP kolajen bağ dokusu hastalığı (KDH) olanların %1-2'sinde ortaya çıkabilir (41). Ancak farklı konakçı yanıtındaki kesin mekanizma halen bilinmemektedir. HIV dışı hasta grubunda bu ciddi seyre karşın bu hastalardaki *Pneumocystis* infeksiyonlarının önlenmesi için geçerli kılınmış kılavuzlar yoktur. PCP

şüphesi olan KDH olan hastaların değerlendirilmesinde, bu hastaları *Pneumocystis* infeksiyonuna predispoze kılan ve ölümcül sonuçlara neden olabilen bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. PCP için iyi bilinen ve bahsedilen predispozan faktörler, uzun süreli kortikosteroid kullanımı, yüksek doz steroid kullanımı ve kortikosteroidin azaltılmasıdır. PCP, kolajen vasküler hastalıkları olan (özellikle de SLE ve Wegener granülomatozu olan) hastalarda bilinen bir fırsatçı pulmoner infeksiyondur ve bağ dokusu hastalıkları olan tüm hastaların %1-2'sinde ortaya çıkmaktadır; ancak farklı konakçı yanıtının mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir (41). Bu hastalarda bozulmuş bağışıklık sistemi mekanizmaları nedeniyle *Pneumocystis* infeksiyonu immünoşüpresif tedavi almayan hastalarda bile ortaya çıkabilir (42). SLE'li hastalarda ortalama (medyan) 40 mg günlük prednizolon dozu, PCP gelişimi ile ilişkilidir. Romatolojik hastalar, steroidle birlikte sitotoksik bir ilaç alırlarsa, PCP insidansı yaklaşık %6'dır ve mortalite oranı %30'ları aşmaktadır (10). Japonya'da yapılan bir çalışmada, total kümülatif ortalama steroid dozu, PCP ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak KDH olan hastalarda, daha yüksek doz oral kortikosteroid ve oral metotreksat kullananlar, bilateral akciğer bulguları olanlar, pozitif β -D-glukan saptananlar ve profilaksi kullanmayanlar PCP'ye daha duyarlı bulunmuştur. İleri yaş, yüksek β -D-glukan, metotreksat kullanan RA hastaları, hipoksemi, bilateral akciğer bulguları (fizik bakı ve radyoloji) ve mekanik ventilasyon kullanımı kötü prognostik kriterler olarak saptanmıştır (43). KDH'lerde, ani semptom başlangıcı ve kötü sağkalım oranları nedeniyle, erken tanı ve tedavi başlanması önemlidir. İikuni ve arkadaşları (43), PCP'nin ortaya çıkması için steroid kullanımı ve immünoşüpresif ilaçların gerekli olmadığı sonucuna ulaşmıştır. KDH olan hasta grubunda, hastaların prognozunda dikkate değer farklılık yaratan ilacın metotreksat olduğunu ve hücresele immüniteyi bozarak immünoşüpresyona yol açtığını belirtmişlerdir. RA olan hastalardaki PCP infeksiyonlarına düşük doz metotreksatın etkisi tam olarak bilinmemektedir. Ek olarak verilen düşük doz metotreksat, PCP ile benzer oranda ilaca bağlı pnömonite de eğilim yaratmaktadır. Bu tabloları semptom ve radyolojik bulgularla birbirinden ayırt etmek güç olup aynı zamanda bu iki durum pek çok hastada bir arada da görülmektedir.

Tümör Nekroz Faktör- α Antagonisti Tedaviler ve Fungal İnfeksiyonlar

Proinflamatuvar immün yolaklarda birçok sitokin bulunmasına karşın, tümör nekroz faktörü- α 'nın (TNF- α) inhibe edilmesi birçok inflamatuvar durumu düzeltmektedir. Bu ajanlar, inflamatuvar artritlerin (RA, juvenil RA, ankilozan spondilit ve psoryatik artrit) neden olduğu destrüksiyonu iyileştirebilirler. Bunlar ek olarak granülomatöz hastalıklara (Crohn hastalığı, Wegener vaskülit ve sarkoidoz) karşı da etkilidirler. Kullanımında olan TNF- α inhibitörleri yapı, içerik ya da farmakokinetik özellikleri açısından eşit değildirler. Farklı hastalıklarda ek olarak farklı etkileri de söz konusu olup farklı oranlarda infeksiyöz komplikasyonlar da sergilerler (40).

TNF- α 'nın patogenezinde yer alan en önemli proinflamatuvar sitokinlerden biri olduğu ve osteoklastları aktive ederek kemik destrüksiyonuna yol açtığı ortaya konulmuştur. Bundan dolayı, TNF- α 'nın biyolojik aktivitesinin baskılanması, yalnızca RA'nın klinik bulgularının düzeltilmesi değil aynı zamanda eklem destrüksiyonu ve deformitesini önlemeye de yararlı ola-

bilir. Bu anti-TNF ajanlar, geleneksel anti-romatizmal ilaçlara yeterince yanıt vermeyen RA'lı hastaların tedavisinde kullanılan en iyi tedavi rejimi olarak göz önünde bulundurulmalıdır (44).

TNF- α antagonist tedaviler infliksimab, etanersept ve adalimumabtır. IL-1 reseptör antagonisti anakinra da kullanımı gitgide artan bir moleküldür. İnfliksimab, solübl TNF'nin monomerik ve trimerik formlarına bağlanan şimerik monoklonal bir antikordur ve transmembran TNF'ye bağlanmaya meyli vardır. Etanersept primer olarak solübl TNF'ye bağlanan ve TNF'nin transmembran formuna bağlanmayan bir füzyon proteindir; oluşan kompleksler infliksimabinkine ile oluşandan daha az stabildir. Etanersept ek olarak lenfotoksine de bağlanır; ancak infliksimab bağlanmaz. Etanersept, bu ajanlardan juvenil RA (JRA) tedavisinde etkili tek preparattır. JRA'da yüksek oranda lenfotoksinin hastalığın patofizyolojisine katkısı olduğu düşünülmektedir. İnfliksimab, sarkoidoz, Wegener granülomatozu ve Crohn hastalığı gibi granülomatöz hastalıklarda çok daha etkilidir. Tüm TNF inhibitörlerinin RA'da etkili oldukları gösterilmiştir ve indikedirler.

TNF- α , nötrofillerin endotel hücrelerine yapışmasını artırarak fagositik aktiviteyi ve degranülasyonu ve reaktif oksijen metabolitlerinin salınımını artırarak konakçı savunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Ek olarak TNF- α , makrofajların fagositik aktivitesini düzenleyerek antikorla ilişkili hücre sitotoksitesini artırmaktadır. TNF- α , özellikle *M. tuberculosis*, *Listeria monocytogenes* ve *P. jirovecii* gibi hücre içi mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyöz hastalıklardaki hücrel immünitede çok önemli bir rol oynamaktadır. TNF- α üretimi, basillerin sekestere edildiği ve yayılımının önlediği granülom yapımı için gereklidir. Ek olarak TNF- α makrofaj apoptozunu da sağlar. TNF- α bloke edici ajanların kullanımı, bu oportünist infeksiyonların görülme olasılığını artırır (45).

TNF- α , funguslara karşı IL-12, IL-18 oluşturulması ve fungusid IFN- γ 'nın da katılması ile indüklenen Th1 lenfositik yanıtın sürdürülmesinde vazgeçilmezdir. İA'ya karşı temel konak savunması, alveoler ve sistemik makrofaj ve nötrofillerdir. Makrofajlar, inhale edilen *Aspergillus* konidyumlarının sindirilmesi ve hücre içerisinde çoğalmalarının inhibe edilmesi ile savunmanın erken fazında olaya katılırlar. Nötrofil ve dolaşan monositler de kaçan hifleri hasara uğrattırır; böylece invazif hastalığı engellerler. TNF- α , *A. fumigatus*'a karşı oluşturulan yanıtta akciğerlerin içine nötrofillerin toplanmasında temel bir rol oynamaktadır. Fare çalışmalarında TNF- α 'nın nötralizasyonunun İA'ya bağlı mortaliteyi artırdığı; oysa dışarıdan verilen TNF- α 'nın *Aspergillus*'un fagositozunu artırarak organizmayı koruduğu tartışılmaktadır. Benzer şekilde TNF- α 'nın nötralizasyonu, *C. albicans*'ın fungal yükünü alevlendirerek mortaliteyi artırmaktadır. Fare çalışmalarında farelere TNF- α verilmesi, *C. albicans*'a direnci artırmakta ve mortaliteyi azaltmaktadır. TNF- α , histoplazmoz ve kriptokokkozla ilişkili fare modellerinde de koruyucu bir rol oynamaktadır (46).

Anti-TNF- α antikor tedavilerinin yan etkileri arasında akciğerin aspergilloz, *Histoplasma* ve kriptokok infeksiyonları bildirilmektedir. Çoğunlukla olgu sunuları şeklindedir. Bununla birlikte veriler sınırlıdır ve diğer immünoşüpresiflere göre risk artışı söz konusu değildir. İnfliksimab için histoplazmoz riski 18.78/100 000 ve etanersept için 2.65/100 000 olarak raporlanmıştır. Anti-TNF- α tedavi ile birlikte görüldüğünde histoplaz-

mozun sıklıkla yoğun bakım yatışı gerektirdiği ve ölümcül olduğu bildirildiği önemle vurgulanmıştır. Anti-TNF- α antikor tedavisi ile ilişkilendirilmiş diğer fungal akciğer infeksiyonları, kriptokok infeksiyonları, İA ve koksidiyoidomikozdur. *Aspergillus* insidansı, infliksimab için 8.63/100 000 ve etanersept için 6.19/100 000 olarak bildirilmiştir (47).

P. jirovecii pnömonisi, immünoşüpresif ajanları uzun süreli kullanan ya da kazanılmış bağışıklık yetmezliği olan (HIV infeksiyonu) ya da kanser hastaları gibi immünoşüprese hastalarda fırsatçı bir infeksiyon nedeni olarak iyi dokümanite edilmiştir. Crohn hastalığına yönelik infliksimab uygulamalarından sonra gelişen *Pneumocystis* infeksiyonu ile ilgili günümüze değin birkaç olgu bildirilmiştir. Bununla beraber, RA nedeniyle bu tedavinin uygulandığı kişilerde az sayıda olgu rapor edilmiştir. PCP'nin hızlı kötüleşme ve yüksek mortalite ile ilişkili bir hastalık olması nedeniyle, hekimlerin anti-TNF kullanan hastalarda bu ciddi komplikasyonun farkında olmaları çok önemlidir.

Yaşlılık ve Fungal İnfeksiyonlar

Yaşlılar transplantasyon için daha fazla aday oldukları, kanser nedeniyle daha sık kemoterapi ve malignite dışı hastalıklar için de (özellikle dermatolojik ve romatolojik hastalıklar nedeniyle) daha fazla immünoşüpresif ilaç aldıkları için İFİ'ler bu yaş grubunda artmıştır. Ayrıca günümüzde sağlıklı olan yaşlı hastalar da daha fazla seyahat ettikleri ve dış ortamda gerçekleştirilen aktivitelere katıldıkları için endemik mikozlara daha sık maruz kalmaktadırlar. Pek çok fungal hastalık yaşlılarda gençlerdeki klinik tabloya benzer; ancak histoplazmoz, aspergilloz ve kriptokokkoz yaşlı hastalara özgü klinik tablolar sergiler. Yaşlılarda mantar infeksiyonlarının tedavisi ilaçların nefrotoksik etkileri nedeniyle güçtür. Daha az toksik olmalarına karşın, ciddi ilaç etkileşimlerinin gençlere göre daha sık olması nedeniyle azol grubu ilaçlar yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır.

Endemik fungal infeksiyonların tanısı, hastalar o endemik bölgenin dışına çıktıklarında hastalık ortaya çıkması durumunda güçleşebilir. Yeni yerleştikleri bölgede endemik olmayan fungal infeksiyon, o bölgedeki hekimler tarafından çok iyi bilinmediği için tanı güçlükleri yaşanabilir. Daha önceden infeksiyonu olan ve mevcut klinik bulguların reaktivasyonla ilişkili olduğu hastalar, yeni yerleştikleri bölgede endemik olmayan bu infeksiyon nedeniyle tanı güçlüğü yaşayabilir. Seyahat nedeniyle infeksiyonu alan kişilerde infeksiyon tablosu endemik olmayan bölgede ortaya çıkabilir ve bu da tanı güçlüğüne yol açabilir.

Reaktivasyon, hematolojik malignite gibi bir immünoşüpresif hastalık ile ilişkili olabilir ya da hücrel immüniteyi basılaban steroidi de içeren ilaç kullanımı ile ilişkili olabilir. Yine de bazı hastalar için yalnızca yaşlılık ve buna eşlik eden hücrel immünitede azalma risk faktörleridir (13).

Aspergilloz

Aspergillus spp. infeksiyonlarının klinik tutulumları ve şiddeti, konağın immün durumuna bağlıdır. KOAH hastalarında, sigara içicilerinde ve hatta sağlıklı bireylerde bile doku invazyonu bulunmaksızın hava yolu kolonizasyonu bulunabilir. *Aspergillus* spp., trakea ve bronş ağacında yüzeyel invazyon, ülseratif lezyonlar, psödomembran formasyonu ya da belirgin doku invazyonuyla giden trakeobronşit tablosuna yol açabilir. Ciddi *Aspergillus* trakeobronşiti, karakteristik olarak bronko-

konstriksiyona yol açabilir ve hava yollarında tıkaçlarla yavaş yavaş akut solunum yetmezliği gelişebilir. Hava yolu obstrüksiyonu gelişmesi nedeniyle mekanik ventilasyon uygulaması olanaksız olabilir. Bu tablo, HIV enfeksiyonu olan ciddi immüno-suprese hastada influenza enfeksiyonu sonrasında bile gelişebilir. Akciğer transplant alıcılarında *Aspergillus* spp., ülseratif anastomotik enfeksiyonlara neden olabilir. Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz, semi-invazif aspergilloz, kronik invazif aspergilloz ve semptomatik aspergilloma gibi iç içe geçmiş klinik ve radyolojik görünüm sergileyen ve bunlar arasındaki ayrımın net olarak tanımlanamadığı çeşitli hastalık tabloları da mevcuttur. Bunlar ağır formlar olup invazif hale gelebilir ve konaççı immünitesi altında yatan hastalığa ya da eklenen yeni durumlar nedeniyle bozulduğunda yaşamı tehdit edici hastalığa yol açabilir. Akut İPA, akciğer parenkiminin invazyonu ile karakterizedir (7).

Akciğerde aspergilloz ile ilgili farklı sendromlar tanımlanmasına karşın, klinik tablo allerjik hastalıklar, asemptomatik kolonizasyon ve invazif aspergilloz olmak üzere üç başlık altında gruplandırılabilir (48,49).

Allerjik Hastalıklar

Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA): Persistan astma atakları geçiren hastaların %1-2'si, kistik fibrozlu hastaların ise yaklaşık %7'sinde bu klinik tablo ortaya çıkar (50). ABPA patogenezi organizmaya karşı konağın aşırı inflamatuvar cevabı ile ilişkilidir. ABPA'da *Aspergillus* antijenine karşı immün yanıt Th2 CD4 hücre cevabıdır. ABPA immüno-patogenezi *Aspergillus* konidyumlarının bronşlara inhale edilip, germinasyon gelişmesi ve hif oluşturduktan sonra başlamaktadır. Mitchell alerjenler salgılamaktadır ve Th2 cevabı oluşarak IL-4, IL-5 ve IL-13 salgılanır. Bronşiyal submukozada inflamatuvar yanıt gelişir. Bu yanıt; aşırı münin üretimi, bronşiyal münin içine eozinofillerin ekstrasvazyonu, aralıklı bronşiyal obstrüksiyon, ateletazi ve bronşektazi ile sonuçlanır (51).

Başlangıçta altında yatan astmanın semptomları dışında asemptomatik olan hastalarda hastalığın ilerleyen dönemlerinde ateş, öksürük, nefes darlığı, balgam çıkarma, çizgi şeklinde hemoptizi, kilo kaybı, halsizlik, plöretik tipte göğüs ağrısı vb. klinik bulgular ortaya çıkmaktadır.

Bronkosentrik Granümatöz: Nadir görülür. ABPA'nın daha şiddetli formudur. Bronkosentrik granümatöz olan hastaların %50'sinde astmaya rastlanmaktadır. Ateş, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi en sık yakınmalardır. Sıklıkla radyolojik olarak üst loblarda fokal bir lezyon görülür. Lezyon fokal ise rezeksiyon, yaygın steroid tedavisi uygulanır.

Ekstresek Allerjik Alveolit: Atopik olmayan bireylerde görülür. Tekrarlayan *Aspergillus* maruziyeti sonrasında ortaya çıkar. Maruziyetten 4-8 saat sonra, ateş, öksürük, dispne, titreme, myalji atakları ile karakterizedir. İleri dönemde malt işçisi akciğeri, çiftçi akciğeri ve pulmoner fibroz oluşabilir. Radyolojik olarak akut dönemde alveoler-interstisyel infiltrasyonlar; kronik dönemde bal peteği akciğeri görülür. Serum IgE seviyeleri normaldir. *Aspergillus* antijenine spesifik IgG pozitifdir. Maruziyeti ortadan kaldırmak ana tedaviyi oluşturur. Maruziyet sona erdiğinde kendiliğinden iyileşir. Kortikosteroidler akut semptomlar için yararlı iken fibroz geliştiğinde etkisi olmaz.

Asemptomatik Kolonizasyon

Aspergilloma (Mantar Topu): Bir fungus tarafından parenkimal kavitenin saprofitik kolonizasyonu misetoma veya fungus topu olarak ya da *Aspergillus* türleri oluşturmuş ise aspergilloma olarak isimlendirilir. Parenkimal kavitelere veya ektatik yerlerde ortaya çıkar. Genellikle tüberküloz kaviteleri, sarkoidoz, konjenital kist, bronşektazi, ankilozan spondilit, histoplazmoz ve bakteriyel akciğer apseleri ardından kalan kavite-ler mantar topunun yerleşimi için zemin hazırlar (21). Enfeksiyon çoğu hastada asemptomatik seyredir. Kilo kaybı, kronik öksürük, halsizlik ve hemoptizi en sık görülen yakınmalardır. Özellikle hemoptizi tekrarlayıcı niteliktedir ve bu hastalarda en sık görülen bulgudur ve nadir durumlarda masif hemoptizi nedeniyle hasta kaybedilebilir.

İnvazif Aspergilloz

Kronik Nekrotizan Aspergilloz (Semi-İnvazif Aspergilloz): Bu klinik durum aspergilloma ile akut İA arasında yer alır. Bağışıklık sisteminin daha az etkilendiği hastalarda ortaya çıkar ve daha yavaş bir seyir izler. Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz gelişimi ile ilişkili durumlar arasında KOAH, kötü beslenme, alkol kullanımı, konektif bağ dokusu hastalığı ve steroidlerle tedavi yer almaktadır. Eski kavitenin içindeki aspergillomanın, kronik hastalık ve uzun süreli steroid tedavisi gibi durumlarda kavite duvarına invaze olması ve akciğer parenkimine yayılması ile olduğu kabul edilmektedir. Kronik prodüktif öksürük, hemoptizi, ateş, halsizlik, kilo kaybı semptomları aylar içinde gelişir. Semptomlar altında yatan akciğer hastalığı ile ilişkili olabilir; ancak fungusun yavaş gidişli doku hasarından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Tedavi başlanmasından önceki semptom süresi, bir ay kadar kısa ya da iki yıldan uzun olabilir. Radyolojik bulgular, üst loblarda konsolidasyon, multipl nodüller ve kaviter hastalıktan ibarettir. Patolojik olarak nekrotizan granümatöz pnömoni, granümatöz bronşektatik kavite-ler ve bronkosentrik granümatöz paternleri mevcuttur. Kesin tanı için akciğer dokusunda hifler gösterilmeli ve sekresyonlarda *Aspergillus* üretilmelidir.

Akut İnvazif Pulmoner Aspergilloz: En sık görülen klinik formdur ve en önemli risk faktörü değişik nedenlere bağlı olarak gelişmiş nötropeni veya nötrofil fonksiyonlarını etkileyecek bağışıklık sistemi yetersizliğidir.

Akut İA'nın iki histolojik varyantı vardır. Birincisi nodüler formdur; diğeri ise pulmoner embolizmdekine benzer şekilde pulmoner infarktlar oluşturan vasküler hasarla giden hastalık formudur. Progresif kuru öksürük, nefes darlığı, plöretik tipte göğüs ağrısı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına karşın yüksek ateşin devam etmesi durumunda klinik olarak düşünülmelidir. Ateş en sık görülen bulgu olmasına karşın yüksek doz steroid kullanan hastalarda ateş baskılanabilir. Bu klinik bulgular dışında hemoptizi ve akciğer dışı sistem bulguları da kliniğe yansiyabilir.

Radyolojik bulgular gözden kaçabilen bir ya da daha fazla sayıda nodüler opasiteler, başlangıç anormalliklerdir. Tipik olarak akciğer grafisinde bu nodüler opasitelerin bir ya da birden fazla sayıda homojen konsolidasyonlu bölgeler şeklinde sayılarının hızla arttığı görülür. Bu lezyonlar, BT'de görülebilen ve santral nodülü çevreleyen alveoler hemoraji bölgesini yansıtan klasik "halo bulgusu" görünümü verebilir. Halo gösteren bu nodüller nekrotizan pnömoniyi yansıtacak şekilde "air crescent"

formuna progresyon gösterirler. Diğer görünüm, subsegmenter ya da segmenter infarktın varlığını temsil eden plevraya oturan kama görünümlü konsolidasyon bölgeleridir.

Tanıda çevresel kontaminasyonu ekarte etmek açısından çok sayıda pozitif balgam kültürü daha belirleyicidir. Nötropenik hastalarda BAL örneklerinin duyarlılığı, nötropeni olmayan hastalara göre IPA'da daha yüksektir (52). Korunmuş fırça yöntemi örneği en ideal olanı olsa da uygulama sıklığı düşük olması nedeni ile BAL örnekleri ve mini-BAL örnekleri değerlendirilmelidir. Bu hastalarda kültür sonuçları; hasta bazında mutlaka klinikle korele şekilde değerlendirilmelidir. Kesin tanı için, hastanın tablosu çok ağır olmadıkça, tutulan organın biyopsisiyle alınan örnekte patojenin histopatolojik olarak ya da kültürle gösterilmesi gereklidir. Çok ağır klinik tablo sergileyen olguda, özellikle de yüksek risk grubundaysa solunum yolundan elde edilen örneklerin kültür sonuçları bile anlamlı olarak kabul edilmelidir.

Mukormikoz

Zigomyces sınıfında yer alan *Mucorales* takımından fırsatçı küf mantarlarının neden olduğu bir klinik tablodur. Bu mantarların sporları çürüten organik maddeler üzerinde bulunurlar. Pulmoner ve diseminasyon formları özellikle lösemi ve lenfoma gibi hematolojik malignitesi olan hastalarda ve immüno-süpresif tedavi alanlarda sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Rinose-rebral ve pulmoner mukormikoz, 3-6 mm boyutundaki sporların paranazal sinüsler, alt solunum yolları ve alveoller yoluyla alınması ile (inhalasyon yolu ile) kazanılan bir enfeksiyondur. Funguslar aerop olduğu için nazal sinüsler ve akciğerleri özellikle tercih ederler. *Aspergillus*'a benzer şekilde, *Mucorales* takımından mantarlar karakteristik olarak, vasküler invazyon yolu ile dokularda yayılmaktadırlar; çünkü kan damarları en iyi oksijen kaynağıdır. Hiflerin kan damarlarını invazyona uğratması ile arteriyel tromboz, doku infarktı ve nekrozlar gelişir. Venlerin invazyona uğraması ile hemorajiler gelişir (pulmoner mukormikozda hemoptizi gelişmesi örneğinde olduğu gibi). Altta yatan predispoze edici immünolojik defekti birleştiren tek bir teori yoktur. Mukormikoza karşı gelişen immünite, spor germinasyonunun (tomurcuklanma) makrofajlarca inhibisyonundan; serum faktörleri, alveoler makrofajlar ve nötrofiller tarafından hiflerin hasarlanmasına kadar pek çok seviyede ortaya çıkar. Bir çalışmada, diyabet, ketoz ve düşük pH'nın serumun spor germinasyonuna karşı inhibitör özelliklerini etkisiz hale getirdiği gösterilmiştir. Araştırmacılar, serumun fungistatik aktivitesinin, fungusun büyümesi için elverişli olan serbest demiri azaltan, serumdaki transferrin varlığından kaynaklandığını göstermişlerdir. Asidoz, transferin kapasitesini serumdaki demire bağlanarak geçici olarak kesintiye uğratar, bu şekilde fungal büyümenin konağı tarafından inhibisyonunu azaltmaktadır. Funguslarda ketoreduktazın varlığı, bunların metabolizmalarında keton cisimciklerini kullanmalarına izin verebilir, bu diyabetik ketoasidozdaki artmış duyarlılıktan sorumludur (53).

Klinik tabloda ateş, öksürük, nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizi görülür. Bronkoplevral fistül, fatal pulmoner hemoraji şeklinde ortaya çıkabilir. Enfeksiyon lokalize kalabilir ya da hematogen yayılabilir. Atipik seyirlerde, soliter nodül, multipl mikotik pulmoner arter anevrizmaları, podoanevrizmalar, bronşiyal obstrüksiyon görülebilir.

Kandidiyaz

Akciğerin primer enfeksiyonu nadirdir. Yaygın invazif kandidiyaz sırasında, fungemi sonucu sekonder olarak akciğerlere yerleşir. *Candida* türleri, risk grubundaki hastalarda, cerrahi girişim veya intravenöz kateterizasyon ile vücuda girer. Bronşit, pnömoni ve nadiren misetoma oluşur. İnatçı ateş en yaygın özelliğidir. Başlangıçta asemptomatik olabilir. Bronşitte; öksürük, mukoid balgam görülür. Pnömonide; şiddetli öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, dispne ve ateş görülür. Plörezi ve akciğer apsesi oluşabilir. Fizik muayene ve laboratuvar genelde yarar-sızdır. Deri lezyonları, myozit, endoftalmis gibi ekstrapulmoner belirtiler fungeminin ilk belirtileri olabilir. Tanı, doku invazyonunun tespitine dayanır.

Kriptokokkoz

Cryptococcus neoformans, solunum yolu ile vücuda girerek akciğerde hastalık oluşturabilir. Ancak izole akciğer enfeksiyonu nadirdir. Kronik ancak progresif menenjit tablosuna yol açarak diseminasyon gösterdiğinden dolayı önemlidir. İmmün sistemi normal olan olguların yarısı semptomatiktir. Kuru öksürük, göğüs rahatsızlık hissi, düşük dereceli ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, hemoptizi, yorgunluk görülebilir. Genellikle klinik kendiliğinden geriler. İmmüno-süprese olgularda ise ateş öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, görülebilir ve ARDS gelişebilir. Genelde meningoensefalit ile birlikte. SSS tutulumu olanlarda, akciğer tutulumu belirgin değildir. Pulmoner yakınmalar ön planda ise, tutulum genelde tek başına akciğerdedir.

Balgam kültüründe %50 oranında ürer. Ancak altta yatan akciğer hastalığı olanlarda kolonizasyon olabileceğinden kesin tanı koydurmaz. Kan kültürü anlamlıdır. İnteristiyel infiltrasyonda BAL kültürleri tercih edilir. Nodüler lezyonlarda, doku biyopsi kültürü değerlidir. Serum kriptokok antijeni genelde pozitifdir.

Literatürde bir olguda ağır RA tanısıyla infliksimab başlandıktan kısa süre sonra pulmoner kriptokokkoz geliştiği ve erken tanı sayesinde diseminasyon olmaksızın verilen tedaviyle iyileştiği bildirilmiştir. Bu olgudan önce üç olguda daha infliksimab tedavisi ile pulmoner kriptokokkoz geliştiği rapor edilmiş ve olguların çoğunda akciğere sınırlı kalmıştır. Bu enfeksiyonların, infliksimab tedavisi başlandıktan sonra iki ay gibi erken zamanda enfeksiyon tablosunun ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Bu nedenle anti-TNF tedavi alan olgularda yeni ortaya çıkan bir akciğer infiltrasyonuna ciddi yaklaşılması ve uygun tedavinin gecikmesi halinde enfeksiyonun diseminasyon gösterebileceği vurgulanmıştır (54).

Kriptokok enfeksiyonu sıklıkla AIDS hastalarında ve bunların dışında da steroidle tedavi edilen hastalarda, fungemi, yaygın pnömoni, menenjit, diseminasyon kriptokokkoz ve kriptokokkozun reaktivasyonu ortaya çıkabilir. Özellikle *C. neoformans* serotip D enfeksiyonları, önceden steroid tedavi alan olgularla ilişkilendirilmiştir; bu da kriptokok enfeksiyonlarının konağı özgü fenotipik yansımalarını düşündürmektedir.

Steroidle bağlı bazı spesifik immüno-süpresif özellikler de söz konusudur. Örneğin, kortizon asetatin *C. neoformans*'ı bağlayacak ve içine alacak alveoler makrofaj kapasitesini azalttığı gösterilmiştir, bu da potansiyel olarak fungusun kana diseminasyonuna yol açacaktır. Ayrıca, steroidler, kanser ya da sarkoidoz gibi AIDS dışı hastaları, allojenik kemik iliği ve solid organ transplant alıcılarını, kriptokokkoza yatkın kılmaktadır.

Ayrıca, steroid verilmesi aşamalı olarak, beyin-omurilik sıvısının (BOS) kemotaktik aktivitesini, PNL'ler ve monositler açısından azaltmaktadır. Bu faktör, BOS'a PNL'nin akın etmesi aşamasında belirgin eksikliğe ve ardından *C. neoformans* gibi SSS'ye meyli olan fungusların eradike edilememesine katkıda bulunabilir. Bu zayıflık, steroide bağlı mikroglyal hücre anormalliklerini daha da artırır.

Histoplazmoz

Etken maya benzeri bir fungus olan *H. capsulatum*'dur. Tüberküloza benzer şekilde infeksiyon solunum yolundan kazanılır ve granülomlar içindeki latent infeksiyonun kontrolü için sağlam bir hücrel immün yanıt gereklidir. Tüberkülozda olduğu gibi hayvan modelleri, TNF- α 'nın başlangıç hastalık seyri ve hastalık manifestasyonlarını saptamada önemli olduğunu ve latent histoplazmoz infeksiyonunun kontrolü için gerekli olduğunu göstermişlerdir (40). Radyolojik olarak tüberkülozdan ayırt edilemeyen pulmoner histoplazmoz, transplant alıcılarında, HIV/AIDS hastaları ve anti-TNF tedavi alanlarda oportünist bir infeksiyon olarak görülmektedir.

Akut Pulmoner Histoplazmoz: Olguların %90'ı asemptomatiktir. Semptomların gelişmesi, maruziyet yoğunluğuna ve konağın immün durumuna bağlıdır. İnkübasyon süresi 3-21 gündür. Ateş, baş ağrısı, halsizlik, kuru öksürük, göğüs ağrısı, artrit, artralji, erythema nodosum, perikardit semptomları görülür. Akciğer grafisinde alt loblarda sık olmak üzere yamalı infiltrasyonlar, hiler veya mediastinal lenfadenopati siktir. Kaviteasyon nadirdir. Birkaç haftada kendiliğinden iyileşir; ancak halsizlik aylarca devam edebilir. İyileşme döneminde, aşırı fibroblastik proliferasyonu sonucu mediastinal yapılarda baskı, daralma, fistül gelişebilir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki vena cava superior sendromunun en sık rastlanan benign nedeni, *Histoplasma*'ya bağlı mediastinal fibroz olarak gösterilmiştir.

Kronik Pulmoner Histoplazmoz: Altta yatan akciğer hastalığı olanlarda görülür. Haftalarca devam eden öksürük, halsizlik, kilo kaybı ve düşük seyreden ateş ile başvururlar. Olguların %90'ında üst loblarda kavite oluşur. İlerleyici infiltrasyonlar ve fibroz gelişir. *Aspergillus* ile sekonder infeksiyon oluşabilir.

Progresif Disemine Histoplazmoz: Bebek, çocuk veya immünosüpreselerde ve HIV-pozitif bireylerde siktir. Ateş, kilo kaybı en sık semptomdur. Solunum sistemi yakınmaları %50-60; hepatosplenomegali %20-40; lenfadenopati %20; deri, mucoza tutulumu %2-5; SSS tutulumu %10-20 sıklıkta görülebilir. Septik şoka ilerleyebilir.

Blastomikoz

B. dermatitidis/brasiliensis etkindir. Endemik mikozların en az görülenidir. Coğrafi dağılımı histoplazmoz ile benzerdir. Vücuda solunum yoluyla girer. Nonkazeifiye granülatöz inflamasyon oluşturur. Pnömoni, tüberküloz, malignite ve diğer mantar infeksiyonlarını taklit eder. İmmünosüprese bireylerde daha siktir ve prognozu kötüdür. Klinik belirtiler tanıda pek yardımcı olmaz, pnömoni semptomları görülür. Akciğer grafisinde, üst loblarda, nodüler karakterli fokal infiltrasyonlar görülür. Olguların 1/3'ünde kavite, 1/4'ünde pleural tutulum görülür. Disemine blastomikozda; en sık deri, eklem tutulumu olmak üzere, karaciğer, dalak, perikard, göz, adrenal bez, tiroid tutulumları görülebilir. Bu formda difüz, miliyer infiltrasyonlar ge-

leşebilir. Akciğer tutulumu kendi kendini sınırlandırabilir veya kronik ilerleyici olabilir.

Koksidioidomikoz

C. immitis etkindir. Artrokonidyumlar inhalasyon ile alınır ve dokuda kalın duvarlı sferüller oluştururlar. Birkaç konidyuma maruziyet ile infeksiyon oluşturan, daha yoğun maruziyette ağır hastalık oluşturan en virülan patojen mantarlardır. Agresif antifungal tedaviye karşı koyan endemik mikozların en ciddi olanıdır. Toprakla uğraşanlar risk altındadır. Laboratuvar ortamında çalışanlar da yüksek risklidir. İnhalasyon ile veya latent infeksiyon reaktivasyonu ile bulaşır. Pyogranülatöz inflamasyon oluşturur.

Primer, kronik, disemine olmak üzere üç formu vardır. Primer formunda; maruziyetten 1-3 hafta sonra grip benzeri, atipik pnömoni semptomları, erythema nodosum, artralji görülür. Akciğer grafisinde mediastinal lenfadenopati, yamalı infiltrasyonlar, ince duvarlı kaviteye dönüşen nodüller görülür. Kronik formunda; kronik pnömoni yakınmaları vardır. Altta yatan akciğer hastalığı olanlarda görülür. İlerleyici fibroz gözlenir. Disemine formunda; difüz retikülonodüler infiltrasyonlar, kavite, miliyer nodüller oluşur. ARDS oluşabilir. Prognozu kötüdür.

Tanı için solunum örneklerinin fungal boyama ve kültürü yararlıdır. Serolojik testler %80'den fazla pozitif saptanır. Çoğu zaman tek tanı yöntemidir. Deri testi çok faydalıdır. Antikor oluşumundan 1-2 hafta önce pozitifleşir.

Yaşlılarda Fungus İnfeksiyonunun

Klinik Görünümleri

Yaşlı hastalarda, endemik mikozlardan histoplazmozun birçok görünümü görülebilir. Kronik kaviter pulmoner histoplazmoz çoğunlukla amfizemli yaşlı erkeklerde ortaya çıkar. Altta yatan ciddi amfizemli olan olguda, organizma eradike edilemediğinden infeksiyon dirençli bir hal almaktadır. Ateş, gece terlemesi, anoreksi, kilo kaybı, balgam çıkarma ile birlikte kronik öksürük, hemoptizi ve dispne gibi semptomlar nedeniyle tüberküloz reaktivasyonunu taklit eder. Akciğer grafisinde bilateral ya da ünilateral üst loblarda kaviter infiltratlar, alt loblarda skarlar ve amfizem görülür. Tedavi edilmezse, ölüme kadar giden ilerleyici solunum yetmezliği gelişebilir. Kronik progresif disemine histoplazmoz yaşlılarda görülen bir diğer ikinci formudur. Belirgin bir immünosüpresyonu bulunmayan bu hasta grubunda olasılıkla *H. capsulatum*'a karşı hücre aracı immünitede seçici bir defekt vardır. Hastalık, retiküloendotelial sistemin geniş ölçüde tutulumu ile karakterizedir. Lenf gangliyonları, karaciğer, dalak, kemik iliği ve akciğerlerdeki makrofajlar, çok sayıda patojeni içerir. Hastalarda ateş, gece terlemesi, anoreksi, kilo kaybı ve yorgunluk mevcuttur. Pansitopeni ve artmış alkalen fosfataz düzeyi sıklıkla görülür ve hastalar mukokutanöz ülserler açısından muayene edilmelidir. Difüz adrenal tutulum, zayıflama, ortostatik hipotansiyon, hiperkalemi ve hiponatremiyle kendine gösteren Addison hastalığına yol açar. Akciğer grafisinde difüz infiltratların görüldüğü bu hastalık formu tedavi edilmezse öldürücü de olabilir.

Yaşlılardaki blastomikoz gençlerdekenden farklı değildir. Kronik akciğer infeksiyonu, tüberkülozu ya da kronik kaviter histoplazmoz taklit eder. Bununla beraber yaşlı hastalarda ARDS ile birlikte olan ciddi pulmoner infeksiyon daha sık görülmektedir. Cilt lezyonları sıklıkla yalnızca *B. dermatitidis*'le

disemine infeksiyonun aşikar tutulumudur. Ancak osteoartiküler ve genitoüriner tutulum, eğer aranırsa, deri lezyonu olan hastalarda sıklıkla bulunabilir. Yaşlı hastalarda prostatizm semptomları, genitoüriner blastomikozu yansıtabilir.

C. immitis'le infekte oldukları zaman yaşlılarda komplikasyon gelişme riski, gençlere göre daha olasıdır. Bu olasılıkla eşlik eden diyabet gibi hastalıklardan (diyabet hastaları ciddi akciğer koksidiyoidomikozu için risk grubudur) ya da yaşlılarda immün sistemdeki yaş ilişkili değişikliklerden dolayı olabilir. Disemine koksidiyoidomikozda görülen kutanöz lezyonlar, osteoartiküler tutulum ve menenjit gibi klinik görünümüler yaşlılarda gençlerden belirgin ölçüde farklıdır (13).

Fırsatçı Maya İnfeksiyonları

Hastanın yaşına bakılmaksızın en sık görülen fırsatçı fungal infeksiyon, kandidiyazdır. Yaşlılardaki klinik bulgular, ateş, titreme, püstüler cilt lezyonları ve sepsis, kandidiyazı düşündürülen bulgulardır. Akciğer infeksiyonu büyük oranda kandidemiye sekonder olarak gelişir. Kandidemi olan tüm olgularda retinal bulgular sorgulanmalıdır; ancak yaşlılarda katarakt nedeniyle bunu dokümanete etmek oldukça güç olabilir. İleri yaş, kandidemili hastalarda daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Birçok altta yatan hastalığı olan yaşlılarda ve yoğun bakımda çok uzun süreli kalan hastalarda kandidemi, kötü prognoz için bir gösterge olmaktadır (13).

AIDS hastası olmayan ve steroid tedavi uygulanan, organ transplantasyonu uygulanmış, ya da diyabet, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu ya da KOAH'ı olan yaşlılarda kriptokokkoz da sık görülen bir fırsatçı infeksiyondur. Kriptokokkozlu hastaların %20'sinde altta yatan risk faktörü yoktur ve bu hastaların çoğunluğu yaşlıdır. Kriptokok menenjitli bir yaşlı hasta, yalnızca demans bulgularıyla gelebilir. Ateş, baş ağrısı, ya da fokal nörolojik bulgular olmayabilir. Yaşı 60'ın üzerinde olan kriptokok infeksiyonlu hastalarda prognoz kötüdür (13).

Fırsatçı Filamentöz Fungal İnfeksiyonlar (Aspergillus Türleri ve Zygomycetes'ler)

Yaşlılarda bu fungusların oluşturduğu invazif infeksiyonların klinik görünümleri diğer yaştaki hastalardan belirgin ölçüde farklı değildir. Yaşa bakılmaksızın altta yatan immünoşüpresyon, klinik görünümün en önemli belirleyicisi olup bu, yaşamı tehdit eden infeksiyonların sonucu üzerine de en önemli etkenlerdir. Bununla beraber, aspergillozun yaşlılarda daha sıklıkla ortaya çıkan pek çok görünümü (sino-orbital ve kronik nekrotizan pulmoner infeksiyon) vardır. Sino-orbital aspergillozu olan yaşlı hastaların, bu hastaların bazıları önceden steroid tedavi almış olmasına karşın aşikar bir immünoşüpresyonu yoktur. Sino-orbital infeksiyonlarda orbital ağrı, proptoz, oftalmopleji ve görme kaybı semptomları olur. İnfeksiyon sıklıkla komşu sinüslerden kaynaklanır; sonra serebral damarlara ve beyne doğru yayılma ortaya çıkabilir. Antifungal tedavi ve cerrahi dekompresyon infeksiyonun progresyonunu durdurur; ancak sıklıkla görme kaybı olur.

Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz, altta yatan KOAH'ı olan çoğunlukla orta yaşta ve yaşlı erkeklerde ortaya çıkan subakut bir infeksiyondur. Genel olarak hastalarda, ara sıra steroid tedavi kullanılması dışında immünoşüpresyon yoktur. Sürekli devam eden, antibakteriyel ajanlara yanıtız pnömoni

semptomlarına benzer ve kavitasyon ve plevral tutulumu içeren bir progresyona gidış söz konusudur. Tanı bir kez konulunca bu aspergilloz formu, antifungal ajanlara tedaviye yavaş da olsa yanıt verecektir. Cornet ve arkadaşları (55), bilinen klasik risk faktörleri bulunmayan; ancak yaşlılık ve KOAH gibi predispozisyon olan iki hastada İPA tablosu bildirmişlerdir. Her iki hasta da KOAH nedeniyle uzun süreli inhaler ve kısa süreli sistemik steroid kullanmışlardı. Bu hastalarda infeksiyonlar çok hızlı seyretmiş ve mortalite ile sonuçlanmıştır.

Kaynaklar

1. Silveira F, Paterson DL. Pulmonary fungal infections. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 242-6
2. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 621-5
3. Ader F, Nseir S, Le Berre R, Leroy S, Tillie-Leblond I, Marquette CH, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: an emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 427-9
4. Bille J, Marchetti O, Calandra T. Changing face of health-care associated fungal infections. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18: 314-9
5. Vaideeswar P, Prasad S, Deshpande JR, Pandit SP. Invasive pulmonary aspergillosis: a study of 39 cases at autopsy. *J Postgrad Med* 2004; 50: 21-6
6. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2006; 44 (Suppl.): 163-72
7. Vandewoude KH, Vogelaers D, Blot SI. Aspergillosis in the ICU - The new 21st century problem? *Med Mycol* 2006; 44 (Suppl.): 71-6
8. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar 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
9. Sopena N, Sabria M. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest* 2005; 127: 213-9
10. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet* 2003; 362: 1828-38
11. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Boktour MR, et al. *Aspergillus terreus*: an emerging amphotericin B-resistant opportunistic mold in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2004; 101: 1594-600
12. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of *Aspergillus*-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis* 2005; 191: 1350-60
13. Kauffman CA. Fungal infections in older adults. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 550-5
14. Chakrabarti A, Das A, Mandal J, et al. The rising trend of invasive zygomycosis in patients with uncontrolled diabetes mellitus. *Med Mycol* 2006; 44: 335-42
15. Denning DW. Aspergillosis in "nonimmunocompromised" critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 580-1
16. Palmer LB, Greenberg HE, Schiff MJ. Corticosteroid treatment as a risk factor for invasive aspergillosis in patients with lung disease. *Thorax* 1991; 46: 15-20
17. Agusti C, Rano A, Aldabo I, Torres A. Fungal pneumonia, chronic respiratory diseases and glucocorticoids. *Med Mycol* 2006; 44 (Suppl): 207-11
18. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:161-72
19. 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
20. Kristan SS, Kern I, Music E. Invasive pulmonary aspergillosis. *Respiration* 2002; 69: 521-5
21. Patterson TF. *Aspergillus* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Li-

- vingstone; 2005: 2958-73
22. Ohmagari N, Raad, II, Hachem R, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in patients with solid tumors. *Cancer* 2004; 101: 2300-2
 23. Scott H, Griffin D. Ovarian cancer complicated by invasive pulmonary aspergillus. *Gynecol Oncol* 2006; 100:216-7
 24. Hospenthal DR, Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Concentrations of airborne Aspergillus compared to the incidence of invasive aspergillosis: lack of correlation. *Med Mycol* 1998; 36: 165-8
 25. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707-17
 26. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest* 2001; 120: 177-84
 27. Conesa D, Rello J, Valles J, Mariscal D, Ferreres JC. Invasive aspergillosis: a life-threatening complication of short-term steroid treatment. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 1235-7
 28. Hartemink KJ, Paul MA, Spijkstra JJ, Girbes AR, Polderman KH. Immunoparalysis as a cause for invasive aspergillosis? *Intensive Care Med* 2003; 29: 2068-71
 29. Maki DG. Risk factors for nosocomial infection in intensive care. 'Devices vs nature' and goals for the next decade. *Arch Intern Med* 1989; 149: 30-5
 30. Khasawneh F, Mohamad T, Moughrabieh MK, Lai Z, Ager J, Sobhani AO. Isolation of Aspergillus in critically ill patients: a potential marker of poor outcome. *J Crit Care* 2006; 21: 322-7
 31. Petri MG, Konig J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Paul-Ehrlich Society for Chemotherapy, Divisions of Mycology and Pneumonia Research. *Intensive Care Med* 1997; 23: 317-25
 32. Prodanovic H, Cracco C, Massard J, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol* 2007; 7: 2
 33. Leav BA, Fanburg B, Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone. *N Engl J Med* 2000; 343: 586
 34. Peter E, Bakri F, Ball DM, Cheney RT, Segal BH. Invasive pulmonary filamentous fungal infection in a patient receiving inhaled corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e54-6
 35. Vincenti F, Amend W, Feduska NJ, Duca RM, Salvatierra O, Jr. Improved outcome following renal transplantation with reduction in the immunosuppression therapy for rejection episodes. *Am J Med* 1980; 69: 107-12
 36. 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
 37. Baughman RP, Lower EE. Fungal infections as a complication of therapy for sarcoidosis. *QJM* 2005; 98: 451-6
 38. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 954-63
 39. Rodrigues J, Niederman MS, Fein AM, Pai PB. Nonresolving pneumonia in steroid-treated patients with obstructive lung disease. *Am J Med* 1992; 93: 29-34
 40. Hamilton CD. Immunosuppression related to collagen-vascular disease or its treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 456-60
 41. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, Guillevin L, Magadur G, De Bandt M, et al. Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *J Rheumatol* 1994; 21: 246-51
 42. Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 780-9
 43. Iikuni N, Kitahama M, Ohta S, Okamoto H, Kamatani N, Nishinara M. Evaluation of Pneumocystis pneumonia infection risk factors in patients with connective tissue disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 282-8
 44. Haraoui B. The anti-tumor necrosis factor agents are a major advance in the treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 72 (Suppl.): 46-7
 45. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, Kawabe T, Hashimoto N, Hasegawa Y. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNFalpha therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2006; 45: 685-8
 46. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med* 2006; 119: 639-46
 47. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-5
 48. Al-Alawi A, Ryan CF, Flint JD, Muller NL. Aspergillus-related lung disease. *Can Respir J* 2005; 12: 377-87
 49. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-99
 50. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 685-92
 51. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis* 2003; 37 (Suppl. 3): S225-64
 52. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 577-84
 53. Yeung CK, Cheng VC, Lie AK, Yuen KY. Invasive disease due to Mucorales: a case report and review of the literature. *Hong Kong Med J* 2001; 7: 180-8
 54. Hage CA, Wood KL, Winer-Muram HT, Wilson SJ, Sarosi G, Knox KS. Pulmonary cryptococcosis after initiation of anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. *Chest* 2003; 124: 2395-7
 55. Cornet M, Mallat H, Somme D, Guerot E, Kac G, Mainardi JL, et al. Fulminant invasive pulmonary aspergillosis in immunocompetent patients-a two-case report. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 1224-7

Solid Organ Transplantasyonlu Hastada Etkene Göre Tedavi ve Profilaksi Seçimi

Nurbanu Sezak

Özet: Solid organ alıcılarında invazif fungal infeksiyonlar, immün baskılayıcı ajanların ve profilaksi yaklaşımlarının da etkisi ile önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Fungal infeksiyon gelişimi; hastaya uygulanan girişimler, destek ihtiyaçları ve immünoşüpresyonun şiddeti ile ilişkilidir. Buna dayanarak, solid organ alıcılarında fungal infeksiyon gelişimi için bir takım risk faktörleri tanımlanmıştır. Profilaksi yaklaşımında bu risk faktörleri dikkate alınmalıdır. En sık saptanan etken, *Candida* türleridir. Ardından *Aspergillus* türleri gelmektedir. Fungal infeksiyon insidansı, nakil yapılan organa göre değişmektedir. Karaciğer nakil alıcılarında *Candida* infeksiyonunun insidansı yüksekken, akciğer nakil alıcılarında *Aspergillus* infeksiyonu insidansı yüksektir. Tedavi yaklaşımında, insidans, direnç özellikleri ve immünoşüpresyonun şiddeti dikkate alınmalıdır. Bu bölümde, tedavi ve profilaksi yaklaşımları konusunda son bilgiler, etkenler temelinde değerlendirilecektir.

Anahtar Sözcükler: Solid organ, transplantasyon, fungal infeksiyon, tedavi, korunma.

Summary: Choice of treatment and prophylaxis according to the causative agents in solid organ transplant recipients. Invasive fungal infections of solid organ recipients is an important cause of morbidity and mortality due to immunosuppressive agents and prophylactic regimens. Risk of invasive fungal infection is dependent on invasive procedures, supportive treatment and degree of immunosuppression. *Candida* spp. and *Aspergillus* spp. account for most invasive fungal infections. The incidence of fungal infection varies according to the type of solid organ transplantation. Liver transplant recipients have highest reported incidence of *Candida* infections while lung transplant recipients have highest rate of *Aspergillus* infections. Incidence, resistance patterns and, degree of immunosuppression should be evaluated for treatment regimens. This chapter incorporates the newer data on the prophylaxis and diagnosis of fungal infections in solid organ recipients based on causative fungal agents.

Key Words: Solid organ, transplantation, fungal infection, treatment, prophylaxis.

Giriş

Solid organ alıcılarında, farklı ve yeni immünoşüpresif ilaçların kullanımı ve yeni profilaksi yaklaşımları, infeksiyon seyrini etkilemektedir. Fungal infeksiyonlar, günümüzde bu hasta grubu için en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biri olarak önemini korumaktadır. Fungal infeksiyon gelişimi, hastaya uygulanan girişimler, destek ihtiyaçları ve immünoşüpresyonun şiddeti ile ilişkilidir. Tablo 1’de, solid organ alıcılarında fungal infeksiyon gelişimi için saptanan risk faktörleri özetlenmiştir (1).

Solid organ alıcılarında, fungal infeksiyonlar için önerilen rutin bir monitörizasyon yöntemi yoktur (2).

Literatürde, ülkemizde 296 böbrek nakil hastasından oluşan bir seride, invazif fungal infeksiyon insidansı %4 olarak bildirilmiştir (3).

Genel olarak, *Candida* türleri, en sık saptanan fungal infeksiyon etkenidir. Ardından *Aspergillus* türleri gelmektedir. Bu bölümde, tedavi ve profilaksi yaklaşımları, etkenler temelinde değerlendirilecektir.

Candida İnfeksiyonları

Candida, solid organ alıcılarında görülen fungal infeksiyonlarda en sık soyutlanan etkenidir. Sıklıkla nakil sonrası ilk 30 günde siktir. Uzamış antibakteriyel tedavi, geniş spekt-

rumlu antibakteriyel kullanımı, santral venöz kateter varlığı, diyaliz ve yeniden nakil ihtiyacının olması en önemli risk faktörleridir (4,5).

Candida türleri içinde en sık *Candida albicans* saptanmasına rağmen, son yıllarda *C. albicans* dışı türlerin oranında görece bir artış söz konusudur. Bu artış, flukonazol duyarlılığındaki azalma ve yeni azollere karşı çapraz direnç varlığı ile ilişkilendirilmektedir (5).

Karaciğer nakil alıcılarında kandidiyaz görülme oranı %62-91 ve mortalite oranı da %11-81 olarak bildirilmektedir (5). Pankreas nakil alıcılarında bu oranlar sırasıyla, %6-38 ve %20-27 olarak bildirilmektedir (4,6,7). Böbrek, kalp ve akciğer alıcılarında oran daha düşüktür.

Candida infeksiyonunda profilaksi tartışmalıdır. Emilme-yan ajanlarla (nistatin vb.) oral tedavi yaklaşımı ile ilgili farklı görüşler vardır (8,9). Farklı iki randomize kontrollü çalışmada, flukonazol profilaksisinin etkili olduğu gösterilmiştir (10,11). Çift kör, randomize, kontrollü bir çalışmada ise karaciğer nakil alıcılarında itrakonazol profilaksisinin fungal infeksiyon insidansını azalttığı bildirilmiştir (12). Bir meta-analizde, karaciğer nakil alıcılarında antifungal profilaksi ile yüzeysel ve invazif fungal infeksiyon oranının azaldığı, fungal infeksiyona bağlı mortalite oranının düştüğü; ancak genel mortalite oranının ve ampirik antifungal tedavi ihtiyacının azalmadığı sonucuna varılmıştır (13).

Candida infeksiyonları için risk faktörleri, önerilen profilaksi yaklaşımları ve süreler, Tablo 2’de belirtilmiştir (1).

Tablo 1. Solid Organ Alıcılarında İnvazif İnfeksiyon Gelişimi için Genel Risk Faktörleri (1)

Teknik/Anatomik Anormallikler
İntra/perioperatif sorunlar
Damar içi girişimler
Drenaj kateterleri/endotrakeal tüpler
Çevresel Bulaşma
Toplum kaynaklı
Nozokomiyal
İmmünoşüpresyonun Şiddeti
CMV ve diğer herpesviruslar
Steroid ve monoklonal antikorla rejeksiyon tedavisi
Böbrek yetmezliği

Aspergillus İnfeksiyonları

Aspergillus türlerine bağlı gelişen infeksiyonlar, solid organ alıcılarında görülen ikinci en sık fungal infeksiyondur. İnsidansın, karaciğer alıcılarında %1-8, böbrek ve pankreas alıcılarında %0.4-5, kalp alıcılarında %1-14 ve akciğer alıcılarında %6-16 olduğu belirtilmektedir (1).

İnfeksiyon gelişimi için en önemli risk faktörleri, çevresel bulaş ve immünoşüpresyonun şiddetidir. Sitomegalovirus (CMV) infeksiyonu, kortikosteroid tedavisi, monoklonal antikor tedavisi riski artıran diğer faktörlerdir (14,15). Karaciğer alıcılarında, nakil öncesi fulminan karaciğer yetmezliği olması, primer allograft yetmezliği, yeniden nakil ihtiyacı, nakil sonrası diyaliz ihtiyacı, çoklu kan nakli öyküsü olması riski artıran faktörler olarak tanımlanmıştır (16).

Akciğer alıcıları, takılan organın çevresel kontaminasyonu sonucu direkt maruziyetle invazif aspergilloz (İA) olabilir. Bu hasta grubunda, öksürüğün ve mukosilyer temizlenmenin azalmış olması da savunmayı bozarak bu durumu destekler (17).

Hava yollarının nakil öncesi ve sonrası dönemde kolonizasyonu da IA gelişimi için risk oluşturur. Yapılan bir çalışmada, nakil sonrası ilk altı ayda hava yolunda kolonizasyon gelişen hastalarda IA gelişme riskinin kolonize olmayanlara oranla 11 kez fazla olduğu bulunmuştur. Akciğer alıcılarında hastaların yaklaşık yarısında kolonizasyon geliştiği saptanmıştır (18). Bu hastalarda anastomotik sahada *Aspergillus* türlerine bağlı trakeobronşit gelişebilir ve bu infeksiyon lokal kalabileceği gibi diseminasyon riski de vardır (1).

Kalsinörin ve rapamisin inhibitörleri gibi yeni nesil immünoşüpresif ajanların *Aspergillus* türlerine karşı in vitro etkisi vardır. Son yıllarda karaciğer alıcılarında santral tutulum ve diseminasyon insidansındaki azalma bu şekilde açıklanmaktadır (19).

Tedavi seçimi konusunda, son zamanlarda vorikonazolün amfoterisin B'ye üstün olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (20). Bu ilacın oral formunun da olması, hastanın durumu düzeldiğinde idame tedaviye olanak sağlar. Ancak vorikonazolün, takrolimus, siklosporin ve sirolimus ile etkileşimi vardır; düzeylerinin yakın takibi gerekir. Posakonazol, potent etkiye sahiptir; ancak Avrupa'da sadece refrakter infeksiyonlarda veya standard tedaviyi tolere edemeyen hastalarda onaylıdır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) onayı yoktur. Itrakonazol, biyoyararlanımının kötü olması

nedeniyle tercih edilmemektedir. Ekinokandinler, düşük ilaç etkileşim oranı nedeniyle avantajlıdır. Ancak takrolimus düzeylerini etkileyebilir. Kombinasyon tedavilerinde yeri vardır (1).

Aspergillus trakeobronşitinde inhale amfoterisin B'nin denendiği çalışmalar vardır (21). Lipid formülasyonunun inhale kullanımda konvansiyonel forma göre daha iyi tolere edildiği bildirilmiştir (22).

Kaspofungin ve vorikonazol kombinasyonunun lipozomal amfoterisin B tedavisi ile karşılaştırıldığı prospektif, gözlemsel çalışmada, 90 günlük sağkalım ve tedavi yanıtı oranı monoterapiden daha iyi ve böbrek yetmezliği oranı daha düşük bulunmuştur (23).

Aspergillus infeksiyonu profilaksisi, özellikle akciğer alıcılarında inhale amfoterisin B ile denenmiştir (22). BAL örneğinden *Aspergillus* izolasyonuna dayanan pre-emptif yaklaşım önerisi de tartışılmış olmakla beraber çoğu merkezde inhale tedavi yaklaşımı tercih edilmektedir (24). Özellikle nakil sonrası ilk dört ayda vorikonazol, inhale amfoterisin B'nin yerini alabilir. Bu konuda vorikonazolün daha üstün bulunduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (25).

Karaciğer alıcılarında, diyaliz ihtiyacı ve risk faktörleri varsa, 5 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B profilaksisinde etkin bulunmuştur; ancak bunun mortaliteye etkisi saptanmamıştır (26). Bir başka çalışmada, 1-1.5 gr/gün lipozomal veya lipid kompleks amfoterisin B kullanımı ile IA insidansında azalma saptanmış ve bu farkın özellikle diyaliz alan grupta daha belirgin olduğu bildirilmiştir (27). Tablo 3'te risk faktörleri ve profilaksi yaklaşımları özetlenmiştir (1).

Kriptokok İnfeksiyonu

Solid organ alıcılarında kriptokok infeksiyonunun insidansı %0.26-5 oranında bildirilmesine rağmen mortalite oranının %42 olması önemlidir. İmmünoşüpresyonun şiddeti, anti-lenfosit globulin ve alemtuzumab kullanımı infeksiyon gelişim riskini artırmaktadır (1). Genellikle nakil sonrası altı aylık dönemden sonra ortaya çıkar. Kriptokok infeksiyonu tedavisi başlanan hastaların yaklaşık %5'inde, immün yeniden yapılanma benzeri bir tablo tanımlanmıştır. Bu hasta grubunda, kültür negatifliği vardır; ama klinik kötüleşme gözlenir (28). Bu durumun tedavi başarısızlığı değil, immün yanıtın Th2 yönünden Th1 yönüne dönmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sebebi, etkin antifungal tedavi ve immünoşüpresyondaki azalmadır. Böbrek alıcılarında ise allograft kaybı riskini artırdığı bildirilmiştir (29).

Tedavide, amfoterisin B ve 5-fluorourasil kombinasyonunun iki hafta süre ile verilmesi önerilir. Bu hasta grubunda bazal kreatinin düzeyi genellikle yüksek olduğu ve başka nefrotoksik ajanlar da kullanıldığı için lipid form daha iyi tolere edilebilir. Yanıt alındıysa, iki haftanın sonunda flukonazol ile idame tedaviye geçilerek en az 10 hafta sürdürülür (30). İzole akciğer tutulumunda ve hafif olgularda, baştan itibaren de flukonazol monoterapisi denenebilir (1). Tedavi sonrası, 6-12 ay süreyle kronik baskılayıcı tedavi önerilir. Sekonder profilaksi yaklaşımı için kesin bir görüş birliği olmamakla beraber 200 mg/gün dozda ömür boyu verilmesi önerilmektedir (30). Hastayı bulaştıran korumak amacıyla kuşlardan ve kuş pisliği ile kontamine bölgelerden uzak durması önerilir.

Tablo 2. *Candida* İnfeksiyonu Gelişimi için Risk Faktörleri, Önerilen Profilaksi Rejimleri ve Süre (1)

Organ	Risk Faktörü	Antifungal Profilaksi	Süre
Pankreas	Enterik drenaj	Flukonazol 400 mg/gün	≥4 hafta
	Graftta tromboz	veya	
	Post-reperfüzyon	Lipozomal amfoterisin B	
İncebarsak	pankreatiti	3-5 mg/kg/gün*	≥4 hafta veya anastomoz iyileşinceye kadar
	Graft rejeksiyonu/disfonksiyonu	Flukonazol 400 mg/gün	
	Artmış immüno-supresyon	veya	
	Anastomoz kaçağı	Lipozomal amfoterisin B	
	Multi-viseral nakil	3-5 mg/kg/gün*	

* *C. albicans* dışı türlerin yüksek oranda etken olduğu merkezlerde.

Tablo 3. *Aspergillus* Türleri ile Oluşan İnfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri, Önerilen Profilaksi Rejimleri ve Süre (1)

Organ	Risk Faktörü	Antifungal Profilaksi	Süre
Karaciğer	Nakil öncesi fulminan yetmezlik	Lipozomal amfoterisin B	4 hafta veya risk faktörü düzeline kadar
	Primer allograft yetmezliği	2.5-5 mg/kg/gün	
	Yeniden nakil	veya	
	Diyaliz ihtiyacı	Vorikonazol 400 mg/gün	
	Çoklu kan nakli		
	Monoklonal antikor kullanımı		
Akciğer	Hava yolu iskemisi	İnhale amfoterisin B	2 hafta - ömür boyu
	Reperfüzyon incinmesi	6-30 mg/gün	
	Tek akciğer nakli	veya	
	Bronşiyal stent varlığı	Vorikonazol 400 mg/gün	
	Hipogammaglobülinemi	veya	
<i>Aspergillus</i> kolonizasyonu	Itrakonazol 400 mg/gün		

Diğer Küf İnfeksiyonları

Profilaksiste kullanılan antifungaller ve immüno-supresif rejimlerin de etkisiyle, görülme oranı giderek artan bir grup infeksiyonudur (1). Bu grupta, yer alan mantarların antifungal direnç paternleri, tedavi seçeneğini kısıtlayan önemli bir sorundur.

***Fusarium* türleri:** Bu hasta grubunda nadir olarak infeksiyon etkenidir. Nakil sonrası ortalama dokuz aydan sonra ortaya çıkar ve olguların yaklaşık 1/3'ünde mortal seyredir (31). Tedavide amfoterisin B ilk seçenektir; ancak etkinliği sınırlıdır. Vorikonazol, dirençli olgularda ikinci seçenektir. Morbidite ve mortalite riskini azaltmak amacıyla immüno-supresyonun azaltılması önerilir.

***Scedosporium* türleri:** Solid organ alıcılarında, *Aspergillus* dışı türlerin neden olduğu küf infeksiyonlarının %25'inden sorumludur (1). Akciğer nakil alıcılarında diğerlerine oranla daha sık görülür. Olguların yarısı mortal seyirlidir. Tedavide en az altı ay boyunca vorikonazol kullanılması önerilir. Amfoterisin B'ye dirençlidir.

***Dematiaceae* türleri:** *Exophiala*, *Alternaria*, *Dactylaria*, *Cladophialophora*, *Curvularia* türleri bu grupta yer alır. Daha

çok cilt ve ciltaltı infeksiyonuna neden olmakla beraber, diseminasyon da görülebilir. Tedavide, mümkünse tutulan cilt eksize edilmesi ve sistemik tedavi verilmelidir. İtrakonazol, amfoterisin B veya vorikonazol tedavide kullanılabilir (1).

***Zygomycetes* türleri:**

Yüksek mortalite riskine sahip, invazif infeksiyon etkenidir. Tedavide, geniş cerrahi debridman, immüno-supresyonun azaltılması ve sistemik antifungal tedavi gerekir. En az 6-8 hafta süreyle 10 mg/kg/ gün lipozomal amfoterisin B verilmelidir. Ekinokandinler, vorikonazol ve 5-florourasil etkisizdir (1). Posakonazol in vitro etkilidir; ancak sadece oral formunun olması dezavantajdır (1).

Endemik Mikozlar

Koksidiomikoz, histoplazmoz ve blastomikoz bu grupta yer alır.

Koksidioidomikoz

ABD'nin kuzeybatısı ve kuzey Meksika'da endemiktir. Olguların yarısında, reaktivasyon söz konusudur. Mortalitesi %70 dolayındadır (1). Tedavide amfoterisin B'nin klasik veya lipid formülasyonları kullanılabilir. 400-800 mg/gün flukonazol veya günde iki kez 200 mg itrakonazol de alternatif seçeneklerdir. Azoller, genellikle asemptomatik veya hafif formlarda tercih edilir. Ağır olgularda immüno-supresyonun azaltılması önerilir. Endemik bölgede yaşayanlarda veya önceden infeksiyon öyküsü olanlarda, nakil öncesi serolojik kontrol önerilir. Kesin bir görüş birliği olmamakla beraber, serolojisi pozitif saptanan olgulara flukonazol profilaksisi verilmesi önerilmektedir. Nakil sonrası koksidioidomikoz olan olgulara, ömür boyu profilaksi verilir (1).

Histoplazmoz

Orta ve Kuzey Amerika, Afrika ve Kuzeydoğu Asya'da endemiktir. İnfekte allograft nakli ile bulaşma olabilir. Tedavide amfoterisin B kullanılabilir. Bir-iki hafta sonra klinik tablo düzeldiğinde, flukonazol ile idame tedaviye geçilebilir. İtrakonazol de idame tedavide kullanılır. Önerilen süre 6-12 aydır. Antijen testi ile tedavi ve relaps takibi yapılabilir. Bu hasta grubunda profilaksi yaklaşımı ile ilgili bir görüş birliği bulunmamaktadır (1).

Blastomikoz

Kuzey ABD’de, Kanada ve Afrika’da endemiktir. Tedavide amfoterisin B, itraconazol, ketakonazol veya flukonazol kullanılabilir. Tedaviyi tolere edemeyen veya refrakter olgularda vorikonazol veya posakonazol kullanılabilir. Relapsları önlemek için, azol grubundan bir antifungal ile uzun süreli profilaksi önerilir (1).

Kaynaklar

- Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol* 2007; 45(4): 305-20
- Humar A, Michaels M, AST ID Working Group on Infectious Disease Monitoring. American Society of Transplantation recommendations for screening, monitoring and reporting of infectious complications in immunosuppression trials in recipients of organ transplantation. *Am J Transplant* 2006; 6(2): 262-74
- Altıparmak MR, Apaydin S, Trablus S, et al. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2002; 34(4): 284-8
- Patterson JE. Epidemiology of fungal infections in solid organ transplant patients. *Transpl Infect Dis* 1999; 1(4): 229-36
- Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation* 2003; 75(12): 2023-9
- Lumbreras C, Fernandez I, Velosa J, Munn S, Sterioff S, Paya CV. Infectious complications following pancreatic transplantation: incidence, microbiological and clinical characteristics, and outcome. *Clin Infect Dis* 1995; 20(3): 514-20
- Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg* 1996; 183(4): 307-16
- Hellinger WC, Yao JD, Alvarez S, et al. A randomized, prospective, double-blinded evaluation of selective bowel decontamination in liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73(12): 1904-9
- Arnou PM, Carandang GC, Zabner R, Irwin ME. Randomized controlled trial of selective bowel decontamination for prevention of infections following liver transplantation. *Clin Infect Dis* 1996; 22(6): 997-1003
- Lumbreras C, Cuervas-Mons V, Jara P, et al. Randomized trial of fluconazole versus nystatin for the prophylaxis of Candida infection following liver transplantation. *J Infect Dis* 1996; 174(3): 583-8
- Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131(10): 729-37
- Sharpe MD, Ghent C, Grant D, et al. Efficacy and safety of itraconazole prophylaxis for fungal infections after orthotopic liver transplantation: a prospective, randomized, double-blind study. *Transplantation* 2003; 76(6): 977-83
- Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2006; 12(5): 850-8
- Kusne S, Torre-Cisneros J, Manez R, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive Aspergillus culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 1992; 166(6): 1379-83
- George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG-Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc. Gaithersburg, Maryland. *Am J Med* 1997; 103(2): 106-13
- Fortun J, Martin-Davila P, Moreno S, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2002; 8(11): 1065-70
- Chan KM, Allen SA. Infectious pulmonary complications in lung transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002; 17(4): 291-302
- Cahill BC, Hibbs JR, Savik K, et al. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997; 112(5): 1160-4
- Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(1): 44-69
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347(6): 408-15
- Monforte V, Roman A, Gavalda J, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: study of risk factors. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20(12): 1274-81
- Drew RH, Dodds Ashley E, Benjamin DK Jr, Duane Davis R, Palmer SM, Perfect JR. Comparative safety of amphotericin B lipid complex and amphotericin B deoxycholate as aerosolized antifungal prophylaxis in lung-transplant recipients. *Transplantation* 2004; 77(2): 232-7
- Singh N, Limaye AP, Forrest G, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81(3): 320-6
- Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM, Nicod LP. Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant patients. Geneva Lung Transplantation Group. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 180-6
- Husain S, Paterson DL, Studer S, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6(12): 3008-16
- Singh N, Paterson DL, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Preemptive prophylaxis with a lipid preparation of amphotericin B for invasive fungal infections in liver transplant recipients requiring renal replacement therapy. *Transplantation* 2001; 71(7): 910-3
- Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, Jalanko H, Ringden O. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. *Transplantation* 1995; 59(1): 45-50
- Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. An immune reconstitution syndrome-like illness associated with *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2005; 40(12): 1756-61
- Singh N, Lortholary O, Alexander BD, et al. Cryptococcal Collaborative Transplant Study Group. Allograft loss in renal transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* associated immune reconstitution syndrome. *Transplantation* 2005; 80(8): 1131-3
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 710-8
- Sampathkumar P, Paya CV. Fusarium infection after solid-organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 32(8): 1237-40

HIV/AIDS'li Hastalarda Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarının Tedavi ve Profilaksisi

Suzan Saçar

Özet: İnsan immün yetmezlik virusu [Human Immunodeficiency Virus (HIV)] ile infekte hastalarda, antiretroviral tedavinin fırsatçı infeksiyon insidansını azaltmasına rağmen, bu infeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bu infeksiyonlara bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için, erken tanı ve tedavinin yanında profilaksi de uygulanmaktadır. HIV ile infekte hastalarda sık görülen fungal infeksiyonlara karşı primer ve/veya sekonder profilaksi önerilmektedir. *Pneumocystis carinii* pnömonisine yönelik profilaksi hastanın hayatta kalış süresini uzatmakta, morbiditeyi azaltmakta ve HIV hastalığının ilerlemesini geciktirmektedir. Kriptokoksik pnömoni, yayılma riski nedeniyle, her zaman doğru şekilde tedavi edilmeli ve sekonder profilaksi uygulanmalıdır. Koksidioidomikoz ve histoplazmozun başlangıç tedavisini tamamlayan hastalara da sekonder profilaksi önerilmektedir. Sık ve şiddetli rekürenslerle seyreden *Candida* infeksiyonlarında flukonazol kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: AIDS, fungal pnömoni, tedavi, profilaksi.

Summary: Treatment and prophylaxis of invasive pulmonary fungal infections in patients with AIDS. Opportunistic infections continue to be important causes of morbidity and mortality in human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients, although antiretroviral therapy decreases the incidence of these infections. In order to decrease the morbidity and mortality due to these infections, prophylaxis should be applied in addition to early diagnosis and treatment. Primary and/or secondary prophylaxis is suggested against fungal infections commonly seen in HIV-infected patients. Prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia prolongs patient's survival duration, decreases morbidity, and delays the progression of HIV disease. Because of the risk of dissemination, cryptococcal pneumonia should always be treated properly and secondary prophylaxis should be applied. Secondary prophylaxis is suggested also to patients who completed the initial treatment of coccidioidomycosis and histoplasmosis. In case of candidal infections progressing with frequent and severe recurrences, fluconazole can be used.

Key Words: AIDS, fungal pneumonia, therapy, prophylaxis.

Giriş

İnsan immün yetmezlik virusu [human immunodeficiency virus (HIV)] ile infekte hastalarda fırsatçı infeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Antiretroviral tedavi fırsatçı infeksiyon insidansını azaltmaktadır. Ancak hastaların çoğunun bu tedaviyi alma imkanı yoktur. Bazılarında ise bu tedaviye cevap alınamamaktadır (1).

Pneumocystis jirovecii Pnömonisi (PCP)

PCP, HIV ile ilişkili infeksiyonlar arasında en sık görülen ve ciddi sonuçlar doğurabilen infeksiyondur. Profilaksinin yaygın kullanılmadığı dönemlerde PCP kazanılmış immün yetmezlik sendrom (AIDS)'lu hastaların %70-80'inde ortaya çıkabiliyordu (2).

Tedavi

Tedavide ilk seçilecek ilaç trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ)'dür. Tedavi 15-20 mg/kg/gün TMP ve 75-100 mg/kg/gün SMZ IV, 6-8 saatte bir eşit doza bölünerek; veya TMP-SMZ'nin aynı günlük dozlarının üçe bölerek PO; veya TMP-SMZ fort tablet (160/800 mg) 3x2/gün alınmasından oluşmaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğunda doz ayarlan-

malıdır. Ayaktan oral tedavi hafif-orta derecede hastalığı olanlarda çok etkilidir. TMP-SMZ profilaksisine rağmen PCP gelişen hastalar bile standard doz TMP-SMZ ile genelde tedavi edilmektedirler. Hamilelik sırasında da tercih edilen başlangıç tedavisi TMP-SMZ'dir. Orta-şiddetli dereceye kadar keskinleştirilmiş PCP olan hastalara en kısa sürede (spesifik PCP tedavisi başlandıktan sonraki 72 saat içinde) kortikosteroid tedavisi başlanmalıdır. Önerilen kortikosteroid dozu prednizon 2x40 mg/gün/1.-5. gün, 40 mg/gün/6.-10.gün, 20 mg/gün/11.-21. gün'dür. Eğer parenteral uygulama gerekli ise prednizon dozunun %75'i metilprednizolon şeklinde kullanılmalıdır (1,3).

Alternatif tedavi rejimleri; [1] hafif-orta derece hastalıkta dapson (100 mg/gün PO) ve TMP (15 mg/kg/gün PO, üç eşit dozda), [2] primakin (15-30 mg/gün PO) + klindamisin (600-900 mg İV/6-8 saat veya 300-450 mg/6-8 saat PO), [3] intravenöz pentamidin (4 mg/kg/gün- en az 60 dakika infüzyonla, bazı otörler toksisite nedeniyle dozu 3 mg/kg/gün'e düşürmektedirler), genelde şiddetli hastalığın tedavisinde ikinci seçenek ilaçtır, [4] atovakuon süspansiyonu (2x750 mg/gün PO), hafif-orta derece hastalıkta TMP-SMZ'den daha az etkiliyse de daha az yan etkisi vardır ve [5] trimetrekstat (45 mg/m² veya 1.2 mg/kg IV/gün) + lökoverin (20 mg/m² veya 0.5 mg/kg IV veya PO/6 saatte bir); lökoverin son trimetrekstat dozundan sonra 3 gün daha devam edilmelidir. Bu tedavi rejimi TMP-SMZ'ye göre daha az etkilidir; fakat TMP-SMZ

tolere edilemediğinde ve intravenöz tedavi gerektiğinde uygulanır. Dapson, sülfametoksazol veya sülfadiazinin trimetrektsata ilavesi folat metabolizmasının ardışık enzim blokajına dayanarak etkinliğini artırabilir; fakat bunu doğrulayan bir çalışma yoktur (1,4).

PCP tedavisi için önerilen süre 21 gündür. Tedaviye cevap oranı kullanılan ajana, önceki atakların sayısına, hastalığın şiddetine, immün yetmezliğin derecesine ve tedavinin başlanma zamanına bağlıdır (1).

Hipoksemi derecesi yoğun bakım veya mekanik ventilasyon desteği gerektirecek düzeyde olan hastalarda prognoz kötü olmasına rağmen, yakın zamanda yapılan çalışmalarda ventilatör desteği gereken hastaların yaklaşık %40'ında sağkalım bildirilmiştir (5,6). Antiretroviral tedavinin etkili olduğu hastalarda uzun süreli sağkalım mümkün olduğu için, AIDS ve şiddetli PCP olan hastalara uygun olduğunda yoğun bakım veya mekanik ventilasyon desteği sağlanmalıdır (1).

Anti-PCP ve antiretroviral tedavi ile ilişkili aditif veya sinerjistik toksisite olasılığı nedeniyle, erken antiretroviral tedavinin olası yararları ile ilgili bazı öngürlere rağmen, çoğu sağlık çalışanı antiretroviral tedaviye başlamayı anti-PCP tedavisinin sonrasına ertelemektedir (5).

Tedavi sırasında dikkatli gözlem, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve mümkün olan en kısa sürede toksisiteyi saptamak için önemlidir. Tedavi sonrası takip, özellikle tedavi TMP-SMZ dışı ajanla yapıldıysa veya toksisite nedeniyle kısa sürdüyse, erken relapsın değerlendirilmesini içermektedir (1).

Tedavi Başarısızlığının Değerlendirilmesi

Klinik başarısızlık PCP tedavisinden en az 4-8 gün sonra arteriyel kan gazları ile gösterilen solunum fonksiyonlarında iyileşmenin olmaması veya kötüleşme olmasıdır. Hastaların 1/3'üne varan oranında tedaviyi sınırlandıran toksisitelere bağlı tedavi başarısızlığı ortaya çıkar. Hafif-orta şiddette hastalığı olanların yaklaşık %10'unda ilaç etkisizliğine bağlı başarısızlık ortaya çıkar. İlaçla ilişkili toksisitenin uygun tedavisi başka ilaca geçilmesi veya ilavesidir. İlaç etkisizliği durumunda başka tedaviye geçmeden önce 4-8 gün beklenmesi önemlidir. Kortikosteroid tedavisi verilmediğinde, tedavinin ilk 3-5 gününde genel durumda erken ve geri dönüşümlü bozulma tipiktir. Bunun açıklaması büyük olasılıkla akciğerde mikroorganizmanın antibiyotikle indüklenmiş lizisinin neden olduğu inflamatuvar cevaptır. Bu durum bozukluğuna neden olacak diğer eşzamanlı enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Tedaviye başlanmadan önce yapılmış olsa bile, bronkoskopi ile bronkoalveoler lavaj yapılmalıdır (1).

Orta şiddetli derecedeki hastalıkta TMP-SMZ ile başarı elde edilemediyse veya toksisite nedeniyle kullanılmıyorsa parenteral pentamidin, klindamisinle kombine primakin veya trimetrektsat (+ oral dapson) + lökovorin kullanımı genel uygulamadır (1). Bir meta analiz çalışmasında klindamisin ve primakin kombinasyonunun kurtarma tedavisinde etkili tedavi rejimi olduğu sonucuna varılsa da (7), TMP-SMZ tedavisinin başarısız olduğu hastalarda en iyi yaklaşımı değerlendiren prospektif klinik çalışma yoktur.

Profilaksi

Primer profilaksinin başlanması: HIV ile enfekte yetişkin ve adolesanlar, hamileler ve antiretroviral tedavi alanlar,

CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/µl'nin altında ise veya orofaringeal kandidiyaz hikayesi varsa, PCP'ye yönelik kemoprofilaksi almalıdırlar. CD4+ T lenfosit yüzdesi <%14 veya AIDS tanımlayan hastalık hikayesi olanlara profilaksi önerilmelidir. CD4+ T lenfosit sayısını üç ay veya daha fazla takip etme imkanı olmadığında, CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/µl'nin üzerinde fakat 250 hücre/µl'nin altında olduğunda da profilaksi başlanmalıdır (8).

Önerilen profilaktik ajan TMP-SMZ'dir. Günlük fort tablete göre günlük tekli tablet de etkilidir ve daha iyi tolere edilebilir. Haftada üç kez bir fort tablet de etkilidir. Günlük kullanılan fort tablet toksoplazmoz ve bazı sık karşılaşılan bakteriyel solunum yolu enfeksiyonlarına karşı da korur. TMP-SMZ'nin daha düşük dozu ile de bu korunma sağlanabilir. Hayatı tehdit etmeyen yan etki görüldüğünde klinik olarak uygun ise TMP-SMZ profilaksisine devam edilmelidir. Yan etki nedeniyle ilaç kesildiyse, yan etki geriledikten sonra tekrar ilaca devam edilmelidir (9).

TMP-SMZ'nin tolere edilemediği durumlarda, dapson 50 mg 2x1/gün PO veya 100 mg/gün PO; dapson 50 mg 2x1/gün PO + pirimetamin 50 mg/hafta PO + lökovorin 25 mg/hafta PO; dapson 200 mg/hafta PO + pirimetamin 75 mg/hafta PO + lökovorin 25 mg/hafta PO; Respirgard IITM nebülizör ile uygulanan aerosolize pentamidin 300 mg/ay ve atovakuon 1500 mg/gün PO alternatif ilaç olarak önerilebilir. *Toxoplasma gondii* açısından seropozitif olan ve TMP-SMZ'yi tolere edemeyen hastalara hem PCP hem de toksoplazmoz profilaksisi için önerilen alternatif profilaksi rejimi dapson+pirimetamin veya pirimetamin ile birlikte veya tek başına atovakuondur (9,10).

Primer profilaksinin sonlandırılması: Yetişkin ve adolesan hastalarda antiretroviral tedavi ile CD4+ T lenfosit sayısında üç ay veya daha uzun süre boyunca 200 hücre/µl'nin üzerinde yükselme olduğunda primer profilaksi sonlandırılmalıdır (9).

Primer profilaksinin tekrar başlanması: CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/µl'nin altına düşerse profilaksi tekrar başlanmalıdır (9).

Rekürensini önlenmesi: PCP hikayesi olan hastalara, antiretroviral tedavi ile immün iyileşme sağlanmadığı sürece kemoprofilaksi (sekonder profilaksi veya kronik idame tedavisi) hayat boyu uygulanmalıdır (9).

Sekonder profilaksinin kesilmesi: Sekonder profilaksi, antiretroviral tedavi ile CD4+ T lenfosit sayısı üç ay veya daha uzun süre boyunca 200 hücre/µl'in altından 200 hücre/µl'nin üzerine yükseldiyse sonlandırılmalıdır. PCP, CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/µl'in üzerinde iken ortaya çıkmışsa, CD4+ T lenfosit sayısı ne olursa olsun PCP profilaksisine ömür boyu devam edilmelidir (9).

Sekonder profilaksinin tekrar başlanması: CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/µl'nin altına düştüyse veya CD4+ T lenfosit sayısı 200 hücre/µl'nin üzerinde iken PCP ortaya çıkarsa, profilaksi tekrar başlanmalıdır (9).

Özel Uygulamalar

Çocuklar: HIV ile enfekte annelerden doğan çocuklara TMP-SMZ ile profilaksi 4-6 haftalık iken başlanmalıdır. Çocuğun HIV ile enfekte olmadığı belirlenirse, profilaksi sonlandırılmalıdır. HIV ile enfekte veya enfeksiyon durumu bilinme-

yen çocuklarda hayatlarının ilk yılında profilaksiye devam edilmelidir. Daha sonra profilaksi ihtiyacı yaşa özel CD4 T lenfosit eşik değerine göre belirlenmelidir (9).

Hamile kadınlar: Önerilen profilaktik ajan TMP-SMZ; alternatif ilaç dapsondur. İlk trimestr sırasında ilaç maruziyeti ile ilişkili teorik kaygılar nedeniyle profilaksi verilmeyebilir. Bu durumda pentamidinin aerosol formu, sistemik absorpsiyonu olmadığı için, tercih edilebilir (9).

Kriptokoksik Pnömoni

HIV-pozitif hastalarda kriptokoksik pnömoniye bağlı mortalite, özellikle disemine hastalık ve/veya menenjit varsa, çok yüksektir. Kriptokoksik pnömoni, yayılma riski nedeniyle, her zaman doğru şekilde tedavi edilmelidir. Gerilemeyen, inatçı akciğer lezyonlarında cerrahi girişim göz önünde bulundurulmalıdır. Bazı hastalarda izole kriptokoksemi veya klinik hastalık belirtileri olmadan pozitif serum kriptokoksik antijen titresi (11:8) olmaktadır. Bu hastalara da tedavi uygulanmalıdır. Hafif-orta tacedede semptomları olan veya akciğer kültür örneğinden *Cryptococcus neoformans* üreyip asemptomatik olan hastalara ömür boyu flukonazol 200-400 mg/gün tedavisi verilmelidir. Alternatif tedavi rejimi 200-400 mg/gün itrakonazoldür. Olası bir tedavi seçeneği de flukonazol 400 mg/gün ve flusitozin 150 mg/kg/gün kombinasyonunun 10 hafta uygulanmasıdır; fakat bu kombinasyonun toksisitesi kullanılabilirliğini sınırlamaktadır. Daha şiddetli hastalığı olanlarda semptomlar kontrol altına alınana kadar amfoterisin B (amfoterisin B dezoksikolat 0.7 mg/kg/gün İV veya lipozomal amfoterisin B 4 mg/kg/gün İV) kullanılmalıdır. Daha sonra azol ajanlardan biri, tercihen flukonazol ile devam edilmelidir. HIV ile infekte hastalarda ketokonazol kriptokokozun tedavisinde genelde etkili değildir ve kullanılmamalıdır (11).

Profilaksi

HIV ile uğraşan uzmanların büyük çoğunluğu kriptokoksik hastalığın göreceli olarak ender görülmesi, profilaksinin sağkalıma yararının olmaması, ilaç etkileşim olasılığı, olası antifungal ilaç direnci ve maliyet gibi nedenlerden ötürü kriptokoksik hastalığı engellemek için rutinde antifungal profilaksi önermemektedirler. Profilaksi kullanılacaksa, CD4+ T lenfosit sayısı 50 hücre/µl'nin altına düştüğünde, flukonazol 100-200 mg/gün kullanılabilir. Alternatif profilaksi rejimi itrakonazol 200 mg/gün PO içindedir (9).

Sekonder Profilaksi (Kronik İdame Tedavisi)

Kriptokokoz nedeniyle başlangıç tedavisini tamamlayan hastalara ömür boyu flukonazol 200 mg/gün ile süpresif tedavi önerilmektedir. Alternatif ilaç itrakonazol 200 mg/gün PO ve amfoterisin B 0.6-1.0 mg/kg/haftada 1-3 kez İV'dir (9,12).

Kriptokokoz başlangıç tedavisini tamamlayan, kriptokokozun bulgu ve belirtileri açısından asemptomatik kalan ve antiretroviral tedavi sonrası altı ay veya üzerinde CD4+ T lenfosit sayısı 100-200 hücre/µl üzerinde kalan hastalarda sekonder profilaksinin sonlandırılması düşünülebilir; fakat rekürensler olabilir. CD4+ T lenfosit sayısının 100-200 hücre/µl'nin altına düştüğünde, sekonder profilaksiye tekrar başlanmalıdır (9).

Hamilelik sırasında flukonazol veya itrakonazol ile profilaksi, kriptokoksik hastalığın düşük insidansı, hamile olma-

yan yetişkinler için kesin primer profilaksi önerilerinin olmaması ve bu ilaçların olası teratojenik etkileri nedeniyle başlanmamalıdır. Primer profilaksi alırken hamile kalan ve hamileliğinin devamına karar veren hastalarda profilaksi sonlandırılmalıdır. Hasta sekonder profilaksi alırken hamile kaldıysa ve sekonder profilaksinin kesilme kriterlerini karşılıyorsa, CD4+ T lenfosit sayısı 100-200/µl'nin üzerinde olduğu sürece tedavi sonlandırılmalıdır. Tedavinin gerekli olduğu hastalarda, ilk trimestri de içerecek şekilde, amfoterisin B tercih edilmelidir. Kriptokokoz nedeniyle azol tedavisi alan HIV-pozitif kadınlara etkili doğum kontrol önlemleri önerilmelidir (9).

İnvazif Pulmoner Aspergilloz

İnvazif pulmoner aspergilloz AIDS tanımlayıcı infeksiyon olmamasına rağmen, ilerlemiş HIV hastalığı olanlarda önemli ve genelde fatal bir komplikasyondur (13). Bağışıklık durumunda düzelmeye olmadığı sürece invazif pulmoner aspergillozun prognozu kötüdür (14).

Tercih edilen tedavi seçeneği, vorikonazol, 2x400 mg, ilk 2 gün İV veya PO; devamında 2x200 mg/gün İV (1,12)'dir. Alternatif tedavi rejimleri amfoterisin B 1 mg/kg/gün, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları 5 mg/kg; veya vorikonazol 2x400 mg, ilk 2 gün İV veya PO; devamında 2x200 mg/gün İV + kaspofungin 70 mg/gün birinci gün, devamında 50 mg/gün'dür. Tedavinin süresi hakkında tam bir fikir birliği yoktur ve klinik cevaba göre düzenlenmelidir. Kronik süpresyon tedavisini önermek için yeterli veri yoktur (12). Hamilelikte, azollerin teratojenik etkileri nedeniyle, amfoterisin B tercih edilmelidir (1).

Koksidiodomikoz

Coccidioides immitis'e bağlı lokalize pnömoni veya disemine infeksiyon genelde CD4+ T lenfosit sayısı 250 hücre/µl'nin altında olan HIV-pozitif hastalarda ortaya çıkar. Antiretroviral tedavinin kullanımı bu popülasyondaki insidansı azaltmıştır. Klinik iyileşme elde edilene kadar amfoterisin B dezoksikolat 0.5-1.0 mg/kg/gün İV ile devam edilmelidir. Genel olarak klinik iyileşme toplam 500-1000 mg uygulandıktan sonra elde edilmektedir. Bazı otörlere göre amfoterisin B azollerle kombine edilmelidir. Daha hafif hastalığı olanlara flukonazol 400-800 mg/gün PO veya itrakonazol 200 mg/gün PO uygulanabilir. Koksidiodomikoz nedeniyle başlangıç tedavisini tamamlayan hastalar ömür boyu süpresif tedavi (sekonder profilaksi veya kronik idame tedavisi) almalıdır. Kullanılan ajanlar flukonazol 400 mg/gün veya itrakonazol 2x200 mg/gün'dür. Sekonder profilaksinin ne zaman sonlandırılacağına dair kesin bilgi yoktur (1,9,12).

Koksidiodomikoz nedeniyle kronik idame tedavisi alırken hamile kalan HIV ile infekte kadınlar için tedavi seçenekleri değerlendirilirken flukonazol ve itrakonazolün olası teratojenik etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Böyle hastalarda, özellikle ilk trimestr sırasında, tercih edilen ajan amfoterisin B'dir. Antiretroviral tedavi alırken CD4+ T lenfosit sayısı devamlı 100 hücre/µl'nin üzerinde olan kadınlarda, özellikle hamileliğinin ilk trimestrinde, azol profilaksisi sonlandırılmalıdır. Koksidiodomikoz nedeniyle azol tedavisi alan tüm HIV ile infekte kadınlara etkili doğum kontrol önlemleri önerilmelidir (9).

Histoplazmoz

Pulmoner histoplazmoz, lokalize pulmoner histoplazmoz veya disemine histoplazmoz şeklinde seyredebilir. Disemine histoplazmoz genelde CD4+ T lenfosit sayısı 150 hücre/µl'nin altında iken ortaya çıkarken, lokalize pulmoner histoplazmoz CD4+ T lenfosit sayısı 300 hücre/µl'nin üzerinde olan hastalarda ortaya çıkabilir. Şiddetli hastalıkta tedavinin başlangıcında 3-10 gün boyunca veya klinik iyileşme elde edilene kadar amfoterisin B dezoksikolat 0.7 mg/kg/gün İV veya lipozomal amfoterisin B 4 mg/kg/gün kullanılmalıdır. Daha sonra itrakonazol 2x200 mg/gün PO ile tedavi 12 haftaya tamamlanmalıdır. Alternatif tedavi olarak başlangıçta itrakonazol 400 mg/gün İV ve devamında itrakonazol 2x200 mg/gün PO veya flukonazol 800 mg/gün PO kullanılabilir. Flukonazol itrakonazole göre daha az etkilidir; fakat itrakonazolü tolere edemeyen hastalarda alternatif ajan olarak kullanılabilir. Daha hafif hastalıkta itrakonazol 3x200 mg PO, üç gün ve devamında 2x200 mg PO, 12 hafta veya alternatif ajan olarak flukonazol 800 mg/gün PO kullanılabilir. CD4+ T lenfositin 500 hücre/µl'nin üzerinde olması ile immüitenin sağlam olduğu gösterilen HIV-pozitif pulmoner histoplazmoz olan hastalarda tedavi gerekmez (1,9,12).

Histoplazmozun başlangıç tedavisini tamamlayan hastalara ömür boyu itrakonazol 2x200 mg ile süpresif tedavi uygulanmalıdır. Sekonder profilaksinin sonlandırılması ile ilgili kesin bilgi yoktur; fakat CD4+ T lenfosit sayısı 100 hücre/µl'nin üzerinde olan, remisyonda ve bir yıl itrakonazol tedavisini tamamlayan hastalarda sonlandırmasını öneren ötürler vardır (12).

Kandidiyaz

Bronkopulmoner kandidiyazın tedavisinde 14-21 günlük flukonazol 100-400 mg/gün PO veya İV kullanılır. Hayatı tehdit eden infeksiyonlarda amfoterisin B dezoksikolat 0.3-0.7 mg/kg IV, amfoterisin B'nin lipid formları 3-5 mg/kg ve kaspofungin 70 mg/gün ilk gün, devamında 50 mg/gün kullanılır. Alternatif ilaç olarak vorikonazol kullanılabilir.

Flukonazol ile profilaksi, hastalığın düşük insidansı, sağkalıma etki etmemesi, antifungal ilaçlara direnci tetiklemesi, toksisite ve maliyeti nedeniyle genelde önerilmemektedir. Sık ve şiddetli rekürrenslerin olduğu durumlarda flukonazol 100-200 mg/gün kullanılabilir; fakat uzun süreli kullanımda olası azol direnci göz önünde bulundurulmalıdır (1,9,12,15).

Kaynaklar

1. CDC. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2004; 53(RR15): 1-112

2. Phair JP, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men with human immunodeficiency virus type 1. Multicenter AIDS Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1990; 322: 161-5
3. Safrin S, Finkelstein DM, Feinberg J, et al. Comparison of three regimens for treatment of mild to moderate *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. A double-blind, randomized trial of oral trimethoprim-sulfamethoxazole, dapsone-trimethoprim, and clindamycin-primaquine. *Ann Intern Med* 1996; 12: 792-802
4. Toma E, Thorne A, Singer J, et al. Clindamycin with primaquine vs. trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 524-30
5. Dworkin MS, Hanson DL, Navin TR. Survival of patients with AIDS, after diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia, in the United States. *J Infect Dis* 2001; 183: 1409-12
6. Morris A, Wachter RM, Luce J, Turner J, Huang L. Improved survival with highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with severe *Pneumocystis carinii* pneumonia. *AIDS* 2003; 17: 73-80
7. Smego RA Jr., Nagar S, Maloba B, Propara M. A meta-analysis of salvage therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1529-33
8. Kaplan JE, Hanson DL, Navin TR, Jones JL. Risk factors for primary *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults in the United States: reassessment of indications for chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1998; 178: 1126-32
9. CDC. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among HIV-Infected Persons – 2002: Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR* 2002; 51(RR08): 1-46
10. Podzamczar D, Salazar A, Jimenez J, et al. Intermittent trimethoprim-sulfamethoxazole compared with dapsone-pyrimethamine for the simultaneous primary prophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* and toxoplasmosis in patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1995; 122(10): 755-61
11. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30(4): 710-8
12. Masur H. Management of opportunistic infections associated with human immunodeficiency virus infection. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 1679-707
13. Minamoto GA, Barlam TF, van der Els NJ. Invasive aspergillosis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 66-74
14. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 310-50
15. Büke Ç. Akciğerin mantar infeksiyonları. In: Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö, eds. *Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 55-62

Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarının Tanısında Kültür ve Serolojik Testlere Güncel Yaklaşımlar

Çağrı Ergin

Özet: Solunum sisteminin fungal infeksiyonlarının tanısında etken mantarın üretilmesi, yapılarının gösterilmesi veya etkene karşı vücudun bağışıklık cevabının değerlendirilmesi tedaviye yön vermesi nedeniyle önemlidir. Bu yazıda akciğer infeksiyonlarında mikrobiyolojik tanı öncelikle *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* ve *Aspergillus spp.* için özetlenmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akciğer, mantar, kültür, seroloji, *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*.

Summary: Contemporary approaches to the culture and serological tests for the diagnosis of pulmonary fungal infections. Evaluation of immunologic reactions to infectious agents, culture of fungi and revealing their structure are important for therapeutic decisions. Microbiological diagnosis in pulmonary infections caused mainly by *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.* and *Aspergillus spp.* are summarized below.

Key Words: Lung, fungi, culture, serology, *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*.

Giriş

Solunum sisteminin fungal infeksiyonlarının tanısında etken mantarın üretilmesi, yapılarının gösterilmesi veya etkene karşı vücudun bağışıklık cevabının değerlendirilmesi tedaviye yön vermesi nedeniyle önemlidir. Üst solunum yolu örneklerinde yoğun flora bulunması, alt solunum yolu örneklerinin değerlendirilmesi sırasında izole edilen mantarın primer etken olarak kabul edilmesini zorlaştırmaktadır. Bakteriyojik kültürlerde kontaminasyon, kolonizasyon ve infeksiyon ayrımını yapabilmek daha zor iken, mikolojik kültürlerde bu ayrıma varmak daha kolaydır. Üst solunum yolunda kolonizasyon olarak bulunan mantarların daha alt kesimlerden kültürünün yapılabilmesi izole edilen mantarın türüne ve virülansına da bağlı olarak infeksiyon varlığı yönüne yorumlanabilir. Kültürün başarılı olamadığı durumlarda veya mikolojik özelliklerinden dolayı yavaş üreyen etkenin varlığı serolojik yöntemler ile taranabilir. Mantarların duvar yapılarının kompleks olması ve genellikle immünojenik moleküllerinin benzerliği nedeni ile serolojik tanı mantarların antijeni aranmaktadır. Akciğerin fungal infeksiyonlarının kesin tanısı, etkenin kültürü ile yapılır. Fungal patojene yönelik kültür işlemlerinde solunum yolu örnekleri diğer vücut bölgelerinden alınan örnekler ile benzer tanısal yolu izler. Solunum yolu örneklerinin fungal kültür işlemlerinin bakteriyel kültür işlemlerinden en önemli farkı, klinik ve/veya histopatolojik ön tanıya göre kullanılan kültür besiyerinin ve işlemlerinin değişkenlik göstermesidir (1). Bu nedenle klinik ön tanı laboratuvara bildirilmelidir. Mikolojik kültür amacına yönelik olarak genellikle tercih edilen besiyeri (maya ve küf formu mantarlar için) Sabouraud'nun dekstrozu agar (SDA) besiyeridir. Mikolojik besiyerlerinin içeriği, çeşitli katkı maddeleri ile hedeflenen mantarın üreme özellikleri göz önüne alınarak değiştirilmektedir (2,3).

Alt solunum yolu örnekleri alındıktan sonra boyanmadan incelenebilir. Opak veya pürülan solunum yolu örneği %10 KOH solüsyonu ve hafif ısıtma yardımı ile mikroskopide inceleme için uygun hale getirilir. Maya hücreleri ve farklı küf yapılarının varlığı hedeflendiğinde, örneğin uygunluğuna göre santrifüj ile yoğunlaştırma ve dip sedimentinden inceleme (çini mürekkebi ile kapsül görüntüleme gibi) yapılabilir. İmmünoüprese hasta gruplarında hem üremenin, hem de tanımlamanın hızlandırılması için farklı besiyerlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Klinik ön tanı kullanılacak besiyerinin seçiminde belirleyicidir. Klinik ön tanı sırasında düşünülen etkenin ekoloji ve epidemiyolojisinin bilinmesi hasta örneğinden yapılacak işlemler ve izolasyon oranını artıracaktır. Maya infeksiyonu ön tanısında malt-maya özütü agar veya V8 agar; kırmızı pigmentli maya ön tanısında mısır unlu agar; siyah pigmentli maya ön tanısında yulaf unlu agar, malt özütü agar veya patatesli dekstroz agar; esmer mantar ("dematiaceous") infeksiyonu ön tanısında yulaf unlu agar veya patatesli-havuçlu agar (plevral efüzyon, bronkoalveoler lavaj gibi yüksek volümlü örneğin filtrasyonu ile); histopatolojik olarak hyalen küf varlığında malt özütü agar veya patatesli dekstroz agar; *Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.* veya *Fusarium spp.* ön tanısında malt özütü agar veya Czapek-Dox agarı; zigomiset ön tanısında malt özütü agar; *Cryptococcus neoformans* ön tanısında Staib agarı, askomiset veya sölomiset infeksiyonu ön tanısında yulaf unlu veya kserofilik özellikli, selüloz kaynaklı besiyerlerine ekim, etkenin izolasyonu için çok önemlidir (3). Bu yazıda, alt solunum yolu infeksiyon etkeni olarak sık görülen mikoz etkenleri için seroloji ve kültür işlemleri özetlenmektedir.

Candida spp.

Alt solunum yolu örneklerinde *Candida spp.* maya mantarları ile çoğunlukla üst solunum yolunda bulunan asemptomatik kolonizasyon kaynaklı kontaminasyon olarak karşılaşılmaktadır. *Candida pnömonisinde* balgam veya bronkoal-

veoler lavaj çoğunlukla doku invazyonunu göstermemektedir. Örneklerin mikroskopik incelemelerinde mayadan köken alan yalancı hif ve/veya hif yapılarının görülmesi fungal infeksiyon yönünde yorumlanır. Tanıda balgamın direkt boyalı mikroskopik incelemesinden ziyade histopatolojik incelenmesi gereklidir. Bununla birlikte kandidemiye bağlı hematogen *Candida* pnömonisi durumlarında klinik birliklik önemlidir. Mikolojik besiyerlerinin yanı sıra bakteriyel patojenlerin taranması sırasında kullanılan %5 koyun kanlı agar, çikolatamsı agar ve seçici Gram-negatif agar besiyerlerinde bazı *Candida* türleri (*C. kefyr* gibi) 24-48 saat arasında göz ile görülebilir koloniler oluşturabilir. Flora bakterileri olduğu bilinen bölgeler için *Candida* spp. mayalarının kültüründe antibiyotik ilaveli (kloramfenikol 40 mg/ml veya penisilin 20 Ü/ml+streptomisin 40 mg/ml içerikli) SDA besiyeri kullanılır. Oda ısısında ve 37°C nemli ortamda inkübasyon *Candida* spp. için yeterlidir. Üreme olmayan besiyerleri, iki haftalık süre sonunda rapor edilmelidir. Besiyerinde %0.05 oranında sikloheksimid (aktidion) bulunması olası küf kontaminasyonunu baskılar (3). Ancak farklı patojenlerin de bulunabileceği göz önüne alınarak kültür işlemleri sikloheksimid bulunan ve bulunmayan besiyerlerinde birlikte yapılmalıdır. *C. albicans* (olguların %40-70'ini oluşturur), *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*, alt solunum yolu örneklerinden sıklıkla izole edilen türlerdir. Sık görülen türlerin dışında izole edilen *Candida* cinsinden maya mantarının, tekrarlayan kültürler ve örneğin mikroskopik incelemesi ile doğrulanması ve ileri tanımlanmasının yapılması gereklidir. Klinik olarak izole edilen kökenler için çimlenme borusu ("germ" tüp) testi, endomisit/hif biçiminde üremenin özellikleri ve şeker fermentasyon ve asimilasyon testleri yeterlidir. Antifungal duyarlılık testlerinin henüz bazı merkezlerde rutin olarak yapılabilmesi, laboratuvarların farklı standardizasyon uygulamalarını izlemeleri nedeni ile *Candida* spp.'nin tür düzeyinde tanımlanması klinik ilaç yaklaşımını etkileyecektir (2-6).

Kandidiyaz varlığında serolojik tanı yaygın olarak kullanılmamaktadır. Kandidiyazın serolojik değerlendirilmesi, akciğerin infeksiyonlarından çok hematolojik maligniteli hastalarda uygulanmaktadır. *Candida* spp.'ye karşı oluşan antikorlar lateks aglütinasyon, tüm hücre aglütinasyonu, indirekt immünfluoresans, radyoimmünoessey ve enzim immünoessey ile saptanabilir (7). Ancak immün sistemin baskılanması, nötralizan antikor varlığı, antikorun hızla elimine edilmesi, kolonizasyona bağlı yalancı pozitiflik tanısız değerlendirmeyi zorlaştırmaktadır (8). Kandidemi varlığında mannan antijenine karşı antikor oluşumu kuvvetlidir; ancak bu antikorların kaynağının kolonizasyon veya infeksiyon olduğu ayrılamamaktadır. *Candida* spp.'nin neden olduğu invazif kandidiyaz olgularında ısıya duyarlı antijen, mannan, D-arabinitol ve enolaz varlığı tanısız testlerdir. Ancak *Candida* spp. antijenlerine karşı antikor arama testlerinde olduğu gibi solunum sisteminin *Candida* spp. infeksiyonlarında tanısız kullanımı çok sınırlıdır (7).

***Cryptococcus* spp.**

En sık saptanan kriptokokkoz etkeni *C. neoformans*'tır. *C. gattii* (*C. neoformans* serotip B ve *C. neoformans* serotip C) ise diğer önemli kriptokokkoz etkeni olmakla birlikte henüz ülkemizde klinik veya çevresel izolasyonu yapılmamıştır.

Rutin bakteriyolojik besiyerlerinde *Cryptococcus* spp. üremez veya yeteri kadar uzun inkübasyonu yapılan besiyerlerinde çok zayıf üreme gösterebilir. Klinik örneğin mikroskopik incelemesinde maya hücrelerine ilaveten hif yapılarının görülmediği, belirgin kapsül yapısının gösterilebildiği örneklerde *Cryptococcus* spp. varlığı sorgulanmalıdır. Bununla birlikte balgam, bronş lavajı veya plevral sıvı örneklerinde *Cryptococcus* spp. üretilen hastaların yaklaşık yarısında pulmoner kriptokokkoz gelişmiştir. Kökenler, kolonizasyon veya spontan remisyona olarak değerlendirilmektedir. İzolasyon amacı ile antibiyotik içeren SDA nonselektif mikolojik besiyeri olarak kullanılır. Staib agarı veya içeriğinde L-DOPA ve benzeri maddeleri bulunan besiyerlerinde *C. neoformans* kahverengi pigment yapması (tirozinaz aktivitesi) nedeni ile klinik örnekler için primer kültürde ve tanımlama aşamalarında kullanılır. *Cryptococcus* spp. türüne göre düşük konsantrasyonlarda sikloheksimid ile inhibe olur. Bu nedenle genellikle rutin olarak kullanılan sikloheksimid konsantrasyonlarında *Cryptococcus* spp. üremesi olmaz. Örnekler oda ısısında ve 37°C'de iki hafta süre ile inkübe edilmelidir. Genellikle rutin mikolojik besiyerlerinde kullanılan glikoz oranı bazı *Cryptococcus* türlerinin üremesini inhibe edebilir (3,9,10).

Cryptococcus spp.'ye karşı kanda antikor saptanması genel olarak akciğer infeksiyonlarının tanısında kullanılmaz. *C. neoformans* kapsüller polisakarid antijenini gösteren lateks aglütinasyon ve ELISA testleri kriptokok menenjit veya sistemik kriptokokkoz için uygulanmaktadır. Enzim immünoessey yöntemlerinde ölçümü yapılan ana yapı glukuronoman polisakariddir (7,9). *C. neoformans*'ın üst ve alt solunum sisteminde de kolonize olabilmesi, konağın immün sisteminin durumuna göre infeksiyona yol açabilmesi nedeni ile hastanın antijen tayini ile değerlendirilmesi menenjit ve sistemik infeksiyonlarda farklılık gösterir. Bu geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış testlerin varlığına rağmen pulmoner kriptokokkoz kliniğinin ortaya çıkmaması muhtemeldir. Bu nedenle tanıya yönelik testlerin yüksek riskli hastalarda daha önemli olduğu düşünülmektedir (9). İmmünoesseye model çalışmalarına göre primer pulmoner kriptokokkozlu immünoesseye hastanın serumundan *C. neoformans* antijen varlığının saptanması pulmoner tutulum olduğunun göstergesidir (9,11). İmmünoesseye varlığında, bronkoalveolar lavaj sıvısında 1/8 ve daha yüksek dilüsyonda antijen saptanması pulmoner kriptokokkoz olarak değerlendirilebilir (12). Bu yöntemin yalancı pozitiflik oranı yüksek olmakla birlikte, semptomatik akciğer kriptokokkozunda tanısız değeri bulunmaktadır. Antijen testi transtorasik aspiratlar için de uygulanabilmektedir (13). Akciğer kriptokokkozunda duvar yapısında düşük oranda gluklan bulunmasından dolayı β-glukan testi tanısız değildir.

***Aspergillus* spp.**

Aspergillus türleri alt solunum yollarında allerjik bronko-pulmoner aspergilloz, aspergilloma ve invazif aspergilloz (İA) etkeni olarak bulunurlar (14). Hastanın bağışıklık durumu ve etkenin patojenitesi kliniği doğrudan etkiler. Granülomatöz hastalıklarda ve kaviter akciğer lezyonlarında fırsatçı patojendir. Akciğer kaynaklı tüm örnekler %10 KOH preparasyonu ile doğrudan incelenebilir veya histopatolojik olarak boyanabilir. Uzun, dallanan, hyalen, septumlu, keskin açılar ile

dallanan, yaklaşık 3.0 (2.5-8) µm çaplı hif yapıları *Aspergillus* spp. ön tanımlı kabul edilir. *A. fumigatus*, *A. niger* ve *A. terreus* bu benzer yapıları doku mikroskopisinde gösterirken *Acromonium*, *Fusarium*, *Paecilomyces* ve *Scedosporium* infeksiyonlarının histopatolojik görünümü aspergilloz ile sıklıkla karışır. Zigomiset infeksiyonlarından dokuda hif yapısı büyüklüğü, radyal dağılmama, dik açı ile dallanma özelliklerinin olmaması ile kolaylıkla ayrılabilir (15). İA'da kesin tanı, örnekte hiflerin gösterilmesi ve aynı örneklerden patojenin üretilmesidir (16). Kültür için SDA, Czapek-Dox agarı, inhibitörlü küf agarı veya florayı baskılamak amacı ile içine antibiyotik ilave edilen mikolojik besiyerleri kullanılabilir. *Aspergillus* spp. şüpheli klinik örnekler farklı ısı derecelerinde (28-30°C ve 37°C) kültüre edilmelidir. 37°C'de üreme çevresel nonpatojen *Aspergillus* spp.'den ayırımında önemlidir (17). Birçok saprofit veya patojen *Aspergillus* türünün üremesi sikloheksimid ile inhibe olur (18). *A. fumigatus* hızlı üyen bir türdür. Tipik kadifemsi, mavi-yeşil renkte, üniseriat konidyal yapıları 24-48 saat içinde mikolojik besiyerlerinde ve rutin olarak kullanılan koyun kanlı agar besiyerlerinde gelişir. Diğer sık görülen İA etkenlerinden *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans* ve *A. terreus* da mikolojik besiyerlerinde yaklaşık bir hafta içinde üreyerek tanımlanabilir. Klinik ön tanımlı hastalar için kültür bir ay süreli izlenmelidir. *Aspergillus* spp. türlerinin tanımlanması sırasında kullanılan Czapek-Dox agarı ve malt özütlü agar primer kültürler için genellikle önerilmektedir. *Aspergillus* cinsi içindeki farklı antifungal özellikler gösteren türlerin varlığı nedeni ile tür tanımlama gereklidir (15). Atipik ve az sporülasyon yapan türler genellikle antifungallere daha dirençli kökenlerdir (19). Doğada sık bulunan *Aspergillus* spp.'nin kültür besiyerinde üretilmesi ancak mikroskopik olarak görülmemesi durumunda, granülositopenik hastalar için besiyerinde tek üremenin bile önemli kabul edilerek rapor edilmesi yönünde görüşler bulunmaktadır (15,20).

Kültür örneği almadaki zorluklar, üst solunum yolu florası kontaminasyonu ve *Aspergillus* spp.'nin üreme ve tanımlanmasındaki gecikmelerin (dört haftaya kadar işlem süresi uzayabilmektedir) tedavi sürecinde meydana getirdiği olumsuzluklar nedeni ile infeksiyon varlığının hızlı gösterilmesinde *Aspergillus* spp. antijenleri taranmaktadır. Serolojik tanımda en sık serumda galaktomannan antijeni saptanması kullanılmaktadır, (1-3)-β-D-glukan varlığının gösterilmesi henüz yeni bir test olarak kullanıma yeni sunulmuştur (21,22). Galaktomannan, *Aspergillus* türlerinde hücre duvarında bulunan ve ayrıca ekzo-antijen olarak da salgılanabilen bir maddedir. Nonimmünojenik mannan içyapı ve çeşitli uzunluklardaki immünojenik yan galaktofuranozil ünitelerden meydana gelmiştir (16,23). Lateks aglütinasyonu, radyoimmünessey, enzim immünessey ve sandviç ELISA yöntemleri ile antijen saptanabilir (7). Test esnasında kullanılan monoklonal antikor (sıçan kökenli, EB-A2) galaktomannan molekülünün (1,5)-β-galaktofuranoz epitopuna özgüdür. Bu yapı hem duvar yapısında hem de salgılanan galaktomannan antijeninde bulunur (16,23,24). Halen ticari olarak temin edilebilen galaktomannan tek basamaklı sandviç ELISA yöntemleri ile incelenen test örneğinde 0.5-1 ng/ml antijen varlığı saptanabilir. Testin haftada iki defa yapılarak ardı ardına gelen serum örneklerinin İA olarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Galaktoman-

nan antijeni varlığı serum, bronkoalveoler lavaj ve beyin omurilik sıvısında araştırılabilir. Avrupa ve Amerika'da çeşitli organizasyon ve kuruluşlar İA tanısında enzim immünessey yöntemi ile galaktomannan antijeni saptanmasını tanısal mikrobiyolojik kriter olarak kabul etmişlerdir (25). Halen kullanımda olan ELISA kitlerinde sınır değerleri ("cut-off") için 1.5 önerilmekte ise de İA'nın tanısının hızlı olması kaygısıyla farklı merkezlerde "cut-off" değeri 0.5-1.0-1.5 değerleri kullanılmaktadır. Ancak "cut-off" değerinin 0.5'e kadar düşük alınması da yalancı pozitiflik oranlarını artırmaktadır (16). Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA önerisi ile 0.5, Avrupa'da ise 0.7 olarak yaygın kullanımda kabul görmektedir (17,26). Galaktomannan antijeni hastalığın 5-8. (ortalama) günlerinde saptanabilir. Bu nedenle galaktomannan antijeni saptanması İA için yüksek risk kabul edilen hastalarda rutin olarak yapılmalıdır (27,28). Ekinokandinler dışında uygulanan antifungal tedaviye cevabın takibinde de galaktomannan antijeninin titrasyon takibi faydalıdır. Ancak antifungal tedavide kullanılan ilacın etki mekanizmasına göre kan galaktomannan seviyesini değiştirebileceği, buna bağlı olarak yalancı negatif sonuçların alınabileceği bildirilmektedir (29). Pozitif kabul edilen hastaların serum örneklerinin ardışık veya tek olması, farklı merkezlerde farklı "cut-off" okuma değerlerinin kullanılması ve kanıtlanmış İA olgularının sayısının az olmasına rağmen galaktomannan antijeninin enzim immünessey ile saptanmasında duyarlılık %80.7 (FDA verisi, EORTC-MSG kriterine göre), özgüllük %89.2 (FDA verisi, EORTC-MSG kriterine göre) olarak bildirilmiştir (16,30,31). Ancak bu oranlar çalışma merkezlerine göre önemli farklılıklar (duyarlılık %63-100; özgüllük %65-100) göstermektedir (16,29). Yalancı pozitif sonuçlar genellikle başka bir küf mantarının, mikotik infeksiyonun varlığında rastlanır. Bu hataya en sık *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium digitatum*, *Rhodotorula rubra* ve *Paecilomyces variotii* neden olur. Çocukluk yaş grubunda çocuğun normal beslenmesi ile aldığı bazı yiyecekler (ekmek, kek, mısır gevreği, pirinç, hindi, susam vb.) de intestinal mukozal hasara bağlı olduğu düşünülen bir mekanizma ile yalancı pozitif sonuçlara yol açar. Damar içi yol ile kullanılan piperasilin/tazobaktam, siklofosamid yalancı pozitif sonuçlara neden olur (32,33). Gastrointestinal içerikte yüksek oranda *Bifidobacterium* spp. bulunması da bu bakterilerin lipoteikoik asid yapısının *Aspergillus* galaktomannan yapısına benzerliğinden dolayı serumda yalancı pozitif sonuçlara yol açtığı bilinmektedir (34). Aynı zamanda *Penicillium marneffeii* infeksiyonlarının tanısında da *Aspergillus* galaktomannan antijeninin saptanması önerilmektedir (35). Deneysel histoplazmoz modelinde yalancı *Aspergillus* galaktomannan pozitifliği saptandığı bildirilmiştir (36). Son zamanlarda klinik tanımda kullanım için hücre duvar yapısında bulunan (1,3)-β-D glukan antijeni varlığı klinik örneklerde aranmaktadır. Ancak *Aspergillus* spp. dışındaki diğer bazı mantarlarda da bulunması (*Candida* spp., *Fusarium* spp., *Acromonium* spp. ve *Pneumocystis jirovecii*) İA için kullanımını kısıtlamaktadır. *Zygomycetes* ve *Cryptococcus* spp.'de ise çok azdır. Yalancı pozitiflik oranları diğer tanısal serolojik testlere göre daha düşüktür. Henüz geliştirilme aşamasında olması nedeni ile klinik veri azdır (37). Genel olarak İA tanısı için antikor taraması saptanması yapılmaz (17,39). Hastaların çoğunun immünitesinin bozuk olması antikor cevabını

düşürmüştür ve tanısıl antikor seviyesine ulaşılammamaktadır (38). Ancak subakut İA'da ve nötropenik olmayan hastaların İA tanısında *Aspergillus* spp.'ye karşı antikor seviyesi immüno-difüzyon, karşıt immünoelektroforez, radyoimmünoessey ve ELISA ile araştırılabilir. İA tanısında *Aspergillus* spp. metabolitlerinin (metalloproteazlar, fosfolipazlar, gliotoksin, mannitol vb.) varlığının gösterilmesi henüz çalışma aşamasındadır (17,29,39).

Dimorfik Mantarlar

Son yıllarda ülkemizde dimorfik mantar olguları rapor edilmekle birlikte, henüz hastadan kültür ile tanımlanmış dimorfik mikoz olgu raporu bulunmamaktadır. Ülkemizde yapılan seroprevalans çalışmaları, hayvan otopsipleri, insanda histopatolojik tanımlamalar ve çevresel taramalarda üretilmesi sonucu *Histoplasma capsulatum* varlığı ortaya konmuştur (40). Isıya bağlı dimorfik mantarlar olarak bilinen *H. capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffe* ve *Sporothrix schenckii* insanlarda akciğer infeksiyonlarına yol açar. Etkenlerin çoğunlukla solunum yolu ile alınmasına rağmen hastalığın şekli ve şiddeti konağın immünitesi ile ilişkilidir. Klinik ön tanılı hastalar için laboratuvara önceden haber verilmelidir. Akciğer kaynaklı tüm örnekler %10 KOH preparasyonu ile doğrudan incelenebilir veya histopatolojik olarak boyanabilir. Histopatolojik yöntemler hızlı tanı koymasına rağmen duyarlılığı düşüktür. Dimorfik mantarların kültür inkübasyon süresi iki aydır. SDA rutin mikolojik besiyeri olmasına rağmen dimorfik mantarların kültürü hedeflendiğinde kalp infüzyon agarı genellikle tüm dimorfik mantarlar için tercih edilir. İnkübasyon, oda ısısı ve 37°C'de yapılmalıdır. Üreyen kolonilerde *C. immitis* dışında in vitro dimorfik dönüşümün gösterilmesi gereklidir. *C. immitis*'in tanısıl hayvan inokülasyonu ile sferül formunda maya mantarına dönüşümü saptanmalıdır. Üreyen kolonilere moleküler onaylama yapılmaz (41,42). Ülkemiz gibi dimorfik mantarların endemik olmadığı bölgelerde serolojik tanımlaması hastalığın tanısına yönelik olmaktan çok seroepidemiolojik özelliklerini saptamak için yapılır. *H. capsulatum* infeksiyonunda olguların %90'ında antikor cevabı oluşmasına rağmen serolojik olarak tanı için süre 2-6 haftadır. İmmün sistemin baskılandığı durumlarda ise antikor cevabı olmayabilir. Histoplazmozda standard olarak immüno-difüzyon testi (H ve M presipitin bandları için), kompleman fiksasyon testi ve lateks aglütinasyon testi uygulanır. Dimorfik mantarlarda tanı için kullanılan testlerde histoplazmoz, parakoksidioidomikoz, blastomikoz, aspergilloz, koksidioidomikoz ve kandidiyaz olgularında çapraz reaksiyon görülür. Deri testleri ile antikor cevabının değerlendirilmesi yalancı pozitif sonuçlara yol açar. Dimorfik mantarların özellikle histoplazmozun akciğer infeksiyonlarında serolojik değerlendirmelerde duyarlılık düşüktür, özgüllük yüksektir. Histoplazmozda "Western blot" testi doğrulama olarak kullanılır (7,43).

Diğer Fungal Etkenler

Solunum sistemi örneklerinin yukarıda bahsedilen mantarların dışında rutin mikrobiyolojik kültüründe önerilen mikolojik besiyeri SDA'dır. Mikolojik besiyerine flora baskılanması amacına yönelik antibiyotik dışında herhangi bir in-

hibitör madde ilave edilmemesi önerilir. Kültür oda ısısı ve 37°C'de iki hafta süre ile takip edilmelidir. Kültür ile üreyen mantar standard yöntemler ile isimlendirilmelidir. Dünya üzerinde endemik olarak fungal kolonizasyon bilinen bölgelere seyahat hikayesi varlığında, rutin mikolojik kültür besiyerleri çeşitlerine yukarıda belirtildiği şekilde zenginleştirici ve seçici besiyerleri eklenmelidir. Küf mantarlarında cins düzeyinde tanımlama rapor edilmeli, tür düzeyinde tanımlama referans merkezlerden onay alındıktan sonra kliniğe bildirilmelidir.

Kaynaklar

1. http://www.idsociety.org/Content/NavigationMenu/Practice_Guidelines/Standards_Practice_Guidelines_Statements/Standards_Practice_Guidelines_and_Statements.htm
2. <http://www.doctorfungus.com/thelabor/labproce.htm>
3. de Hoog GS, Guarro J, Gene J, Figueras MJ. *Atlas of Clinical Fungi*. 2nd ed. Utrecht: Centraalbureau voor Schimmelcultures, 2002
4. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary Candida pneumonia. *Medicine* 1993; 72: 137-42
5. <http://www.doctorfungus.com/mycoses/human/candida/Pneumonia.htm>
6. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89
7. Kalkancı A. Mikozların serolojik tanısında yenilikler. In: 4. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 2005) *Tutanakları*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2005: 21-32
8. McLintock LA, Jones BL. Advances in the molecular and serologic diagnosis of invasive fungal infection in haematology-oncology patients. *Br J Haematol* 2004; 126: 289-97
9. Casadevall A, Perfect JR. *Cryptococcus neoformans*. Washington, DC: ASM, 1998: 381-405
10. Ergin Ç, İkit M. *Cryptococcus neoformans*. In: Cengiz AT, ed. *Tıp ve Diş Hekimliğinde Genel ve Özel Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004: 1119-23
11. Goldman D, Lee SC, Casadevall A. Pathogenesis of pulmonary *Cryptococcus neoformans* infection in the rat. *Infect Immun* 1994; 62: 4755-61
12. Baugman RP, Rhodes JC, Dohn MN, Henderson H, Frame PT. Detection of Cryptococcal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: a prospective study of diagnostic utility. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1226-9
13. Liaw YS, Yang PC, Yu CJ, et al. Direct determination of cryptococcal antigen in transthoracic needle aspirate for diagnosis of pulmonary cryptococcosis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 1588-91
14. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709
15. McClenny N. Laboratory detection and identification of *Aspergillus* species by microscopic observation and culture: the traditional approach. *Med Mycol* 2005; 43 (Suppl. 1): 125-8
16. Altundal Y. Galaktomannan antijen testi: tanı ve izlemdeki yeri. In: Ener B, ed. 3. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Simpozyumu: *Aspergillus Türleri ve Oluşturdukları Hastalıklar* (15-18 Haziran 2006, Bursa) *Simpozyum Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2006: 185-91
17. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 609-22.
18. Sutton DA. Specimen collection, transport, and processing: mycology. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 8th ed. Washington, DC: ASM, 2003: 1659-67
19. Balajee SA, Weaver M, Imhof A. *Aspergillus fumigatus* variant with decreased susceptibility to multiple antifungals. *Antimicrob*

- Agents Chemother* 2004; 48: 1197-203
20. Nalesnik MA, Myerowitz RL, Jenkins J. Significance of Aspergillus species isolated from respiratory secretions in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1980; 11: 370-6
 21. Odabasi Z, Paetznick VL, Rodriguez JR, et al. Differences in beta-glucan levels in culture supernatants of a variety of fungi. *Med Mycol* 2006; 44: 267-72
 22. Verweij PE. Advances in diagnostic testing. *Med Mycol* 2005; 43 (Suppl. 1): 121-4
 23. Latge P, Kobayashi H, Debeauvais JP. Chemical and immunological characterization of the extracellular galactomannan of Aspergillus fumigatus. *Infect Immun* 1994; 62: 5424-33
 24. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latge JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 497-500
 25. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
 26. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. Aspergillus galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1898-906
 27. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 186: 1297-306
 28. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97: 1604-10
 29. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 349-57
 30. <http://www.doctorfungus.com/mycoses/human/aspergillus/aspergillosis.htm>
 31. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transplant Infect Dis* 2003; 5: 158-66
 32. Sulahian A, Touratier S. False positive test for Aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003; 349: 2366-7
 33. Singh N, Obman A, Husain S. Reactivity of Platelia Aspergillus galactomannan antigen with piperacillin-tazobactam: clinical implications based on achievable concentrations in serum. *Anti-microb Agents Chemother* 2004; 48: 1989-92
 34. Mennink-Kersten MA, Klont RR, Warris A, Camp HJ Op den, Verweij PE. Bifidobacterium lipoteichoic acid and false ELISA reactivity in Aspergillus antigen detection. *Lancet* 2004; 363: 325-7
 35. Huang YT, Hung CC, Liao CH, et al. Detection of circulating galactomannan in Penicillium marneffei infection and cryptococcosis among patients infected with human immunodeficiency virus. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2858-62
 36. Wheat LJ, Hackett E, Durkin M, et al. Histoplasmosis-associated cross-reactivity in the BioRad Platelia Aspergillus enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol* 2007; 14: 638-40
 37. Odabaşı Z. Beta glukon antijen testi: tanı ve izlemedeki yeri. In: Ener B, ed. 3. *Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Simpozyumu: Aspergillus Türleri ve Oluşturdukları Hastalıklar* (15-18 Haziran 2006, Bursa) *Simpozyum Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2006: 192-4
 38. Young RC, Bennett JE. Invasive aspergillosis. Absence of detectable antibody response. *Am Rev Respir Dis* 1971; 104: 710-6
 39. Schonheyder H. Pathogenic and serological aspects of pulmonary aspergillosis. *Scand J Infect Dis [Suppl.]* 1987; 51: 1-62
 40. Tümbay E, Metin DY. Dimorfik endemik mikozlar. In: 3. *Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi* (27-30 Mayıs 2003, Bodrum) *Kongre Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2003: 145-51
 41. Kauffman CA. Histoplasmosis. A clinical and laboratory update. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 115-20
 42. Ergin Ç, Şengül M, Kaleli İ, et al. Turizme yeni açılan Denizli-Kaklık Mağarası'nda Histoplasma capsulatum varlığının araştırılması. *İnfeks Derg* 2004; 18: 333-8
 43. O'Shaughnessy EM, Shea YM, Witebsky FG. Laboratory diagnosis of invasive mycoses. *Infect Dis Clin Am* 2003; 17: 135-58

Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarında Radyolojik Görüntüleme

Can Zafer Karaman

Özet: Mantarlar çeşitli klinik durumlarda ve farklı mekanizmalar ile akciğerde hastalığa yol açabilmektedir. Pek çoğu sağlıklı bireylerde, çoğunlukla silik ve belirsiz klinik tablolar oluştururken, *Aspergillus* ya da *Candida* benzeri fırsatçı olanları, bağışıklık sistemi bozukluğu veya kronik akciğer hastalığı olan hastalarda görülmektedir. Bağışıklık sistemi sorunlu olan hastalarda ciddi morbidite ve mortalite riski taşıyan bu fırsatçı enfeksiyonların ivedilikle tanınması, diğer olası hastalık sebeplerinden ayırımının yapılması ve buna göre sağaltımın yönlendirilmesi gerekmektedir. Bu aşamada radyolojik görüntüleme yöntemlerinden yararlanılması gerekmektedir. Göğüs grafileri ve ardından bilgisayarlı tomografi ve/veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografiden oluşan görüntülenme silsilesi, öncelikle hastalık varlığını ortaya koymakta yararlıdır. Bu görevin ötesinde görüntülerdeki tutulum örneklerine bakılarak ayırıcı tanı listesi daraltılabilir, hatta bazen özgül tanıya ulaşılabilir. Bu genel bakışta ağırlıklı olarak akciğerin fırsatçı mantar enfeksiyonları üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada, aspergilloz, *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, kandidiyaz ve mukormikoz radyolojik bakış açısıyla değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Mantar, akciğer hastalığı, akciğer enfeksiyonu, radyografi, bilgisayarlı tomografi, YÇBT.

Summary: *Radiological imaging in pulmonary fungal infections.* Fungi may cause pulmonary disease in various clinical settings by miscellaneous mechanisms. Some may cause self-limited infections in immunocompetent hosts, while opportunistic fungi like *aspergillus* and *candida* can be observed in immunocompromised patients or patients with chronic pulmonary diseases. It is vital to make the diagnosis of these opportunistic infections, differentiate them from other possible diseases and treat immediately, for their potential risk of serious morbidity and mortality in immunocompromised patients. During this task one should take the advantage of radiological imaging modalities. The imaging algorithm constituted of chest x-ray followed by computed tomography and/or high resolution computed tomography enables to ascertain the presence of the disease. Beyond this task, infiltration patterns on the images may help to narrow the list of differential diagnosis and moreover specific diagnosis can be established. This overview mainly focuses on opportunistic fungal infections of the lung. *Aspergilloz, Pneumocystis jirovecii pneumonia, candidiasis and mucormycosis* are reviewed from the radiological point of view.

Key Words: Fungi, lung diseases, lung infection, x-ray, computed tomography, HRCT.

Giriş

Mantarlar çeşitli ve değişken klinik durumlarda ve birkaç mekanizma ile akciğerde hastalığa yol açabilir. Bazı mikroorganizmalar sağlıklı bireylerde, çoğunlukla silik ve belirsiz klinik tablolar oluştururlar. Öte yandan *Aspergillus* ya da *Candida* benzeri fırsatçı olanları, bağışıklık sistemi bozukluğu veya kronik akciğer hastalığı olan hastalarda görülür. Bunun dışında yine aspergilloz örneğinde olduğu gibi, enfeksiyon oluşturmaksızın yalnızca aşırı duyarlılık reaksiyonları ile hastalıklar da oluşabilir (1).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri ile hastalık varlığı gösterilebilir. Görüntülemeye klasik göğüs grafileriyle başlanmalı, gereklilik durumunda bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) kullanılmalıdır. Klinik ve laboratuvar bulgular ışığında değerlendirildiğinde görüntüleme bulguları, sağaltımı yönlendirebilecek şekilde ayırıcı tanıyı önemli ölçüde sınırlayabilir; bazı durumlarda doğrudan tanıya ulaşılabilir. Ayrıca görüntüleme yöntemleri, patolojik ya da mikrobiyolojik örnekleme sırasında kılavuzluk etmesi amacıyla kullanılabilirler (2).

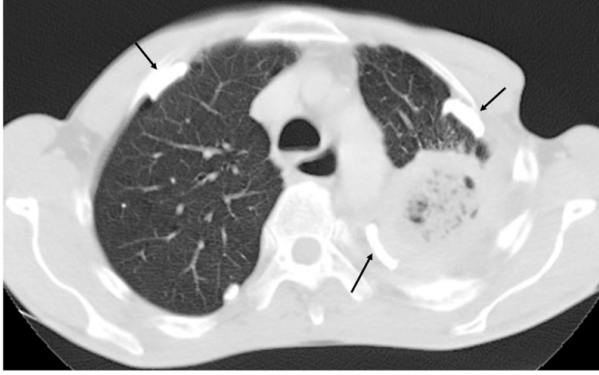
Burada daha çok fırsatçı mantar enfeksiyonları üzerinde durulacaktır. Farklı klinik koşullarda değişken tablolar ve göreceli tanısal radyolojik örnekler yaratan aspergilloz ayrıntılarıyla irdelenmeye çalışılacaktır. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, kandidiyaz ve mukormikoz kısaca tartışılmaya çalışılacaktır. Radyolojik bulguların daha iyi anlaşılabilmesini sağlamak amacıyla klinik bulgulara; radyolojik görüntülerin benzerliklerini ve koşutluklarını ortaya koymak amacıyla patolojik bulgulara kısaca değinilecektir.

Aspergillus ile İlişkili Akciğer Hastalıkları

Aspergillus akciğerde değişik enfeksiyon tablolarına yol açmaktadır. Enfeksiyon tipini belirleyen, bireyin bağışıklık sisteminin durumu ya da önceden geçirilmiş veya mevcut akciğer hastalığı olup olmamasıdır. *Aspergillus*, astmalı hastalarda bir aşırı duyarlılık reaksiyonu sonucu gelişen allerjik bronkopulmoner aspergilloza yol açarken; bağışıklık sistemi sorunlu hastalarda invazif formlar oluşturmaktadır (3).

Saprofitik Aspergilloz (*Aspergilloma*)

Aspergilloma, immünokompetan hastalarda görülen saprofitik aspergilloz formudur. Akciğerdeki kavite, bronşektazi



Şekil 1. Saprofitik aspergilloz: Plevrasında, çok sayıda, bütünüyle kalsifiye plakları olan (siyah oklar) bir hastanın üst akciğer alanlarından geçen BT kesitinde; sol akciğer üst lobunu hemen tamamiyle kaplayan, süngerimsi içerikli, kalın cidarlı kaviter lezyon izlenmektedir.

vb. patolojik hava boşlukları içerisinde mantar hifleri, fibrin, mukus ve hücre debrisinden oluşmuş kitlesel yapı şeklinde oluşur. Saprofitik aspergilloz en sık, %25-50 oranında tüberküloz ile ilişkilidir. Çoğu saprofitik aspergilloz olmasına rağmen, bazı hastalarda sınırlı doku invazyonu veya aşırı duyarlılık reaksiyonu birlikteliği olabilir (4).

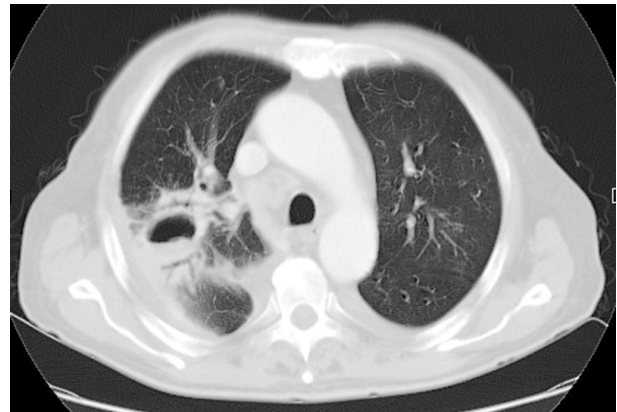
Radyografilerde tipik olarak, yumuşak doku yoğunluğunda, pozisyonla yer değiştiren, hareketli, ince-orta kalınlıkta duvara sahip kavite içi kitle şeklinde görülür. Bu kitle ile kavite duvarı arasındaki hava, “hilal” bulgusunu oluşturur. Bazı mantar yumağının görünümü sıradışı, amorf olabilir (Şekil 1). Hareketsiz mantar topu, hava içeren süngerimsi görünüm ve hatta kavite duvarında bölgesel kalınlaşma şeklinde görülebilir (5,6).

Mevcut kavite duvarında ve plevrada kalınlaşma sık rastlanılan bir durumdur. Plevradaki kalınlaşma kavitesi olduğu bilinen bir hastada saprofitik aspergillozun ilk bulgusu olabilir (3,7).

Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA)

Bu aspergilloz formu astmatiklerde görülen nadir bir formdur. Kistik fibrozlu ya da Kartagener sendromlu hastalarda; akciğer transplantasyonu olanlarda da görülebilir. Patolojik olarak tip I ve III aşırı duyarlılık reaksiyonu ile geliştiğine inanılmaktadır. Solunan *Aspergillus* sporları astmatik hastaların proksimal hava yollarında yerleşme ve çoğalma eğilimindedir ve bu gelişme astma sonucu gelişen mukoza yaralanmasına benzer bulgular oluşturur. Mantar hifleri, mukus oluşumunu artırarak mukoza yıkımını ilerletir; sonuçta bronşektazi oluşur (7).

Patolojik incelemede segmanter ve proksimal subsegmanter bronşlar genişlemiş ve sayısız eozinofil yanı sıra, dağınık ve tipik olarak parçalanmış mantar hifleri içeren mukus ile dolu olarak izlenir. Komşu bronş duvarında fibroz ve kronik yangı bulguları görülür. Hava yolu epitelinde ülserler oluşabilmesine karşın invazyon bulguları izlenmez. Ektatik bronşun distalindeki bronşiyollerde de mukus ile dolu genişleme olabilir. Epitelde granülomatöz yangısal infiltrasyon, lümeninde nekrotik debris görülebilir. Bu gelişme “bronkosenrik granülomatöz” olarak adlandırılmaktadır. Komşu akciğer pa-



Şekil 2. Kronik nekrotizan aspergilloz: Üst akciğer alanlarından geçen BT kesitinde; sağ akciğer üst lobunda, kavite içeren konsolidasyon mevcuttur.

renkiminde, alveollerde eozinofil birikimi ile karakterize “eozinofilik pnömoni” gelişebilir (8).

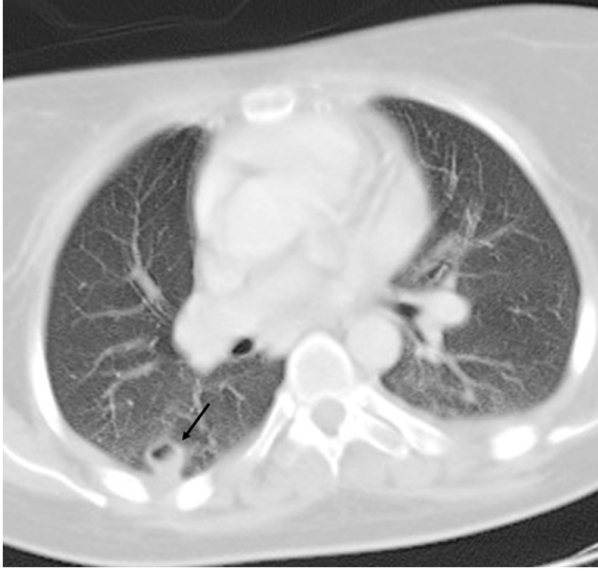
Tüm radyolojik bulgular patolojik tanımlamalara koşt, ancak değişkendir. Radyografilerde akut bulgular olarak konsolidasyonlar, mukoid imapaksiyon ve atelektazi bulguları görülür ve geçicidir. Kronik ve kalıcı bulguları ise fazla havalanma, tübüler ya da yuvarlak gölgeler, damar izlerinde azalma ve nihayet etkilenen lobda küçülme olarak izlenir (9). BT’de ve YÇBT’de; santral ve kistik görünümde segmanter bronşektazi, mukus tıkaçları, atelektazi, periferik konsolidasyon ya da buzlu cam infiltrasyonları, mozaik perfüzyon ve ekspirasyonda hava hapsi görülebilir (10).

Kronik Nekrotizan (Semi-İnvazif) Aspergilloz

Yavaş ilerleyen üst lob lezyonları ile karakterizedir. Çoğu hastada tüberküloz, fibroz, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pnömokonyoz gibi kronik hastalık bulunur. Diyabet ve benzeri kronik hastalık, alkolizm, uzun süreli düşük doz kortikosteroid sağaltımı gibi sebeplerle hastaların bağışıklık sistemleri, invazif aspergillozlu hastalardaki kadar olmasa da hafifçe baskılanmış olabilir. Bölgesel hastalığın progresif formu olup, patolojik incelemelerde tüberkülozdakine benzer, mantar hifleri içeren granülomatöz yangı, nekroz ve fibroz görülür (7). Yangı akciğer parenkimini ya da hava yollarıyla ilişkili olabilir (bronkosenrik granülomatöz). Hastalar öksürük, balgam, kilo kaybı gibi özgül olmayan yakınmalarla başvururlar. Hastalık aylarla tanımlanabilen yavaş bir seyir izler ve ölümcül olabilir. Radyografilerde tüberküloza son derece benzerlik gösterir; kaviteleşen konsolidasyon görülür. Konsolidasyon, progresif kistik infiltrasyon, kalın duvarlı kavite ve aspergilloma üst lobları tercih eder (11). Bulgulara çoğu zaman plevrada kalınlaşma eşlik eder. Plevradaki bu kalınlaşmanın geçici olduğu ve bir aşırı duyarlılık reaksiyonu şeklinde geliştiği düşünülmektedir. BT’de bronkopnömoni bulguları, konsolidasyon; kavite ve içerisinde aspergilloma görülebilir (12) (Şekil 2).

Anjiyoinvazif Aspergilloz

Hemen daima immün sistemi baskılanmış ciddi nötrope-nisi olan hastalarda görülür. Yeni kemoterapi yoğun kemoterapi rejimlerinin kullanıma girmesi gibi onkoloji alanında ya-



Şekil 3. Anjiyoinvazif aspergilloz: Sağ akciğer üst lobunda kavite içeren nodül (ok işareti) izlenmektedir.

şanan değişiklikler, organ transplantasyonunda artış ve immün sistem baskılayıcı ilaçların uzun kullanımın artması sebepleriyle anjiyoinvazif aspergillozun görülme oranı anlamlı ölçüde artmıştır.

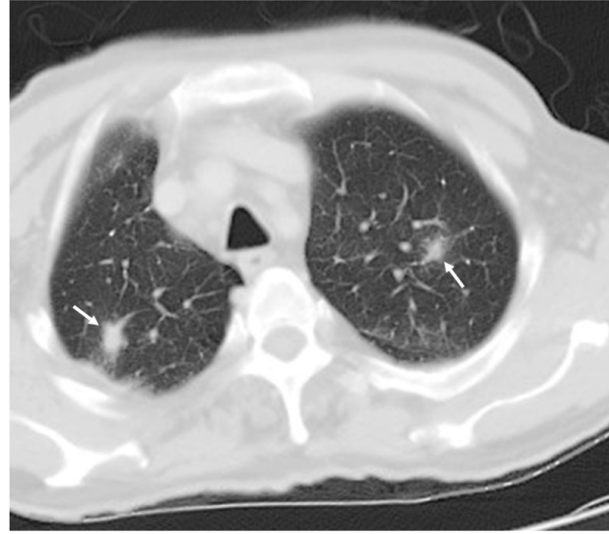
Anjiyoinvazif aspergilloz, patolojik olarak orta ve küçük çaplı pulmoner arterlerin fungus hifleriyle invazyonu ve oklüzyonu ile karakterizedir (13,14). Bu özellik kanamalı nodüllerin ya da plevra tabanlı, kama şekilli, kanamalı konsolidasyonların oluşumuyla sonuçlanır. Klinik olarak tanısı oldukça güç olan bu aspergilloz formunda mortalite oldukça yüksektir.

Göğüs grafilerinde ve BT’de, çapları 1-3 cm arasında değişen periferik nodüller görülebilir. Bu nodüller birleşerek büyük kitleler ya da konsolidasyon alanları oluşturabilir. Lober ya da difüz akciğer konsolidasyonları görülebilir. Nodül ya da kitleler kaviteleşebilir (Şekil 3); bu durumda “hava hilali bulgusu” oluşur. Kavite içeriği ölmüş akciğer dokusundan oluşur (akciğer topu). Hava hilali bulgusu genellikle sağaltıma başlanmasını takiben, 2-3. haftalarda nötropeninin düzelmesiyle, immün yanıtın yeniden oluşması sonucunda görülür ve iyi prognoz işaretleri olarak kabul edilir (7,14,15).

BT’de tüm bu bulgulara ek olarak nodül çevresinde buzlu cam haresi görülebilir (Şekil 4). “Hare (halo) bulgusu” uygun klinik koşullar altında anjiyoinvazif aspergilloz için oldukça uyarıcı bir bulgudur. Öte yandan *Candida*, herpes simpleks, sitomegalovirus, tüberküloz ve mukormikoz infeksiyonları ile ve Wegener granülomatozu, Kaposi sarkomu, hemorajik metastaz gibi durumlarda da görülebilir (3,7,14-16). Uygun klinik koşullar oluştuğunda, buzlu cam haresi tanısını kuvvetle desteklemekte, hatta izlemede mantar aktivitesi konusunda fikir vermektedir (17,18).

YÇBT’de daha çok peribronşiyal dağılımlı yamalı konsolidasyonlar, buzlu cam infiltrasyonları görülebilir.

Plevrada serbest sıvı veya lenf düğümlerinde büyüme nadir rastlanan bulgulardandır. Göğüs duvarı ya da mediasten invazyonu görülebilir (7).



Şekil 4. Anjiyoinvazif aspergilloz: Her iki akciğer üst lobunda, buzlu cam haresi ile çevrili nodüller (ok işaretleri) görülmektedir.

İnvazif pulmoner aspergillozun, etkin sağaltım yöntemleri kullanılsa da tedavisi uzundur ve yineleme riski azımsanmayacak kadar fazladır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görüldüğü düşünülürken hastanın birincil hastalığının sağaltımını geciktirebilir. Bu nedenle hastaların, son bulgu kaybolana veya değişmezliği kanıtlanana kadar radyolojik yöntemlerle izlenmeleri gerekmektedir. İzlemde araç göğüs grafileri ya da YÇBT olarak seçilebilir. Ancak çözümlülükteki göreceli üstünlük sebebiyle tercih edilen yöntem BT’dir (17).

Sağaltıma başlandıktan sonra, akciğerde saptanan lezyonlarda büyüme, sayıca artış ya da yapısal değişiklikler görülebilir. Bu durum antifungal sağaltımın yetersiz olduğunu düşündürmemelidir. Nodüllerde hava hilali bulgusunun ve kavite gelişiminin iyi prognoz göstergesi olduğuna, bu bulguların varlığında iyileşmenin daha uzun sürdüğüne inanılmaktadır (17). Kavite ya da hava hilali akyuvarların geri dönmesi ve proteaz salınımının artması ile lezyonun periferindeki nekrotik dokunun temizlenmesi sonucunda oluşmaktadır. Bu durumda, her iki bulgu da hematolojik malignitelerde kemik iliğinin toparlandığını gösterirken; bu bulguların olmaması ise dirençli malignite sebebiyle granülosit yanıtının olmamasına veya kemik iliği nakli yapılan hastalarda graft başarısızlığına işaret etmektedir (17,19-21).

Hava Yolu İnvazif Aspergilloz (Aspergillus Bronkopnömonisi)

İnvazif pulmoner aspergilloz olgularının %10’unda görülür. Patolojik olarak hava yolu bazal membranına yerleşmiş *Aspergillus* ile tanınır. İmmün sistemi baskılanmış ya da AIDS’li hastalarda görülür. Klinik tabloyu akut trakeobronşit, bronşiyolit ya da bronkopnömoni oluşturur. Akut trakeobronşiti olan hastaların radyografileri çoğu zaman doğaldır; bazen trakea ve bronş duvarlarında kalınlaşma görülebilir. Bronşiyolit YÇBT’de, “tomurcuklanan ağaç” görünümünü anımsatan, dallanan çizgisel ve nodüler, sentrilobüler infiltrasyonlar olarak tanımlanabilir.



Şekil 5. Hava yolu invazif aspergillozu: Sağ akciğer alt lob superior segmentinde "tomurcuklanan ağaç" görünümü (ok işaretleri) izlenmektedir.

rasyonlar şeklinde görülebilir (Şekil 5). Bu bulgular aspergilloza özgü değildir. Endobronşiyal yayılım gösteren tüberküloz, *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC), mikoplazma pnömonileri ve viral pnömoniler benzer görüntülere yol açabilir (22,23). Yamalı tutulum bir diğer özelliktir. *Aspergillus* bronkopnömonisi ise peribronşiyal konsolidasyonlarla karakterizedir (24-26). Nadiren lobar dağılım gösteren konsolidasyon görülebilir. Bu görünüm diğer mikroorganizmalar tarafından oluşturulmuş bronkopnömonilerden farklıdır (3).

Tıkayıcı bronkopulmoner aspergilloz, AIDS'li hastalarda, *Aspergillus* hiflerinin lümen içerisinde hızlı çoğalması ile karakterize invazif olmayan bir aspergilloz formudur. Hastalarda öksürük, ateş ve yeni başlayan astma bulguları vardır. Ciddi hipoksemide olan bu hastalar öksürükle birlikte fungus



Şekil 6. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi (PCP):
A. Arka-ön göğüs grafisinde, her iki akciğerde, santral-perihiler bölgede yoğunlaşan, çoğunlukla retiküler tarzda infiltrasyon görülmektedir.

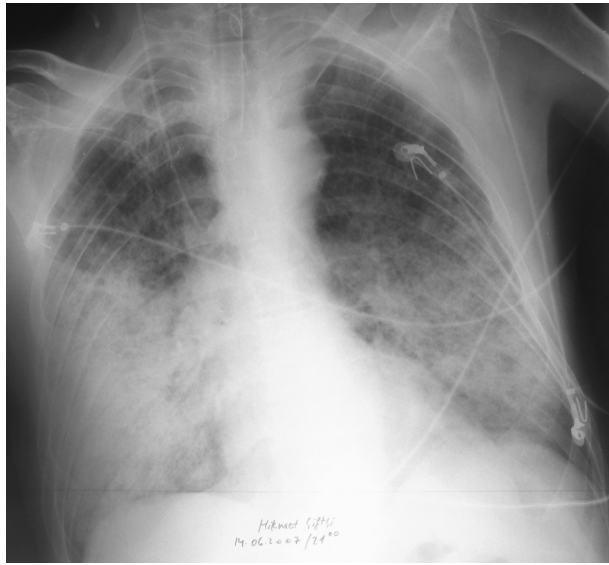
yumakları çıkarabilirler. Radyolojik görünimleri allerjik bronkopulmoner aspergilloza benzer şekildedir; bronşiyal ve bronşiyoler genişlemeler, mukus tıkaçları, konsolidasyonlar ya da ateletaziler izlenir. Tıkayıcı bronkopulmoner aspergillozun allerjik bronkopulmoner aspergillozdan farkı, bulguların alt loplarda yoğunlaşmasıdır (27).

***Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi (PCP)**

P. jirovecii, bağışıklık sistemi sorunu olmayan bireylerde nadiren infeksiyona yol açan, daha çok immün sistemi AIDS'te olduğu gibi bozuk ya da solid organ transplantasyonu nedeniyle baskılanmış hastalarda infeksiyona yol açan bir mantar türüdür. *P. jirovecii* HIV-pozitif hastalarda en sık görülen fırsatçı infeksiyondur (28,29). Ancak AIDS'li hastalarda profilaktik sağaltım sebebiyle görülme sıklığı azalmakta; öte yandan AIDS dışı sebeplerle bağışıklık sistem sorunları olan hastalarda sıklık artmakta, mortalite %50'ye yaklaşmaktadır (30,31). Klinik tablo, infeksiyonun şiddetiyle ilişkilidir. Belirtiler prodüktif olmayan öksürük, ateş, solunum güçlüğü ve hipoksidir (1,32).

Patolojik olarak tek ya da ankiste mikroorganizma, fibrin ve sürfaktan içeren, intraalveoler köpüksü eksüda ile karakterizedir. Komşu interstisyumda değişken şiddette lenfositler ve plazma hücreli infiltrasyon izlenir (7,33-35). Atipik patolojik görünümler de nadir değildir. Patolojik incelemede kaviteasyon, damar invazyonu, vaskülit ve hatta non-kazeifiye kalsifiye granülomlara rastlanabilir (36).

P. jirovecii infeksiyonu olan hastaların %90'ında göğüs grafisi bulguları bulunur. Ancak olguların %10-15'inde görülme normal göğüs grafisi tanıyı dışlamamaktadır. Göğüs grafilerinde; tipik olarak bilateral, santral-perihiler bölgede yoğunlaşan interstisyel infiltrasyon görülür (37-40) (Şekil 6A). Çoğunlukla retiküler, bazen nodüler örnek şeklinde olan infiltrasyonlara, üç-beş gün içerisinde güçlükle tanımlanabilen,



B. Üç gün sonra alınan kontrol grafide, orta ve alt zonlarda, bulutsu konsolidasyonlar, buzlu cam benzeri infiltrasyonlar eklenmiş görünümündedir.



Şekil 7. PCP: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kesitinde, santral kesimlerde yoğunlaşan, yamalı, coğrafi dağılımlı, buzlu cam infiltrasyonları, yer yer yoğunlaşarak küçük konsolidasyon alanları içermektedir.

bulutsu konsolidasyonlar, buzlu cam benzeri görünüm eklenilebilir (Şekil 6B). Bu bulgular, uygun koşullar oluştuğunda oldukça tanısaldır (41). Asimetrik ve/veya nodüler infiltrasyonlar, apikal tutulum, lobüler pnömoni, kaviteli nodüller, kistler, miliyer nodül ve pnömotoraks PCP'nin atipik radyografik bulguları arasındadır (42). Hilusta büyümüş lenf düğümü ve plevrada sıvı oldukça nadirdir (7,32).

BT, akciğerdeki bulguları ortaya koymakta göğüs grafilerine üstündür. Bu nedenle göğüs grafisi normal olsa da PCP kuşkusu olan hastalarda, BT ve YÇBT yapılması gerekmektedir. BT'de en sık rastlanan bulgu, santral kesimlerde yoğunlaşan, yamalı, coğrafi dağılımlı, buzlu cam infiltrasyonlarıdır. Coğrafi dağılım özelliği, buzlu cam infiltrasyonunun yanında normal akciğer alanları mozaik görünümü oluşturur (7,32). Buzlu cam infiltrasyonları daha çok difüz, santral ve üst lob tercihlidir. Küçük konsolidasyon alanları eşlik edebilir (43). Diğer BT bulguları; miliyer örnek, küçük nodüller, fokal kiteller; retiküler infiltrasyon, interlobar septal kalınlaşma ve küçük kistlerin oluşturduğu interstisyel örnekler (Şekil 7) (44-47).

PCP'li hastalardaki BT ve YÇBT bulgularının hastalığın evrelerini yansıttığına inanılmaktadır (48). Başlangıçta alveol içerisindeki eksüdaya ve alveoler septumlardaki kalınlaşmaya karşılık gelen, buzlu cam infiltrasyonları görülür. Bu evre, hastalığın akut fazı olarak adlandırılabilir. Özellikle daha yaygın parenkimal yangısı olan bazı olgularda, bu fazda, buzlu cam infiltrasyonlarının birleşerek oluşturduğu geniş buzlu cam ve konsolidasyon alanları görülebilir. Zaman içerisinde, PCP'li olgularda, interstisyel örnek daha ön plana çıkmaktadır. Sağaltımı süren hastalarda rezolüsyon ya da subakut dönemdeki hastalarda, retiküler örnek buzlu cam ile birlikte görülür. Retikülasyon, akciğer interstisyumunda kalınlaşma ile sonuçlanan, alveol içi eksüdanın organizasyonu yansıtmakta-

dır. Buzlu cam ise interlobüler septal kalınlaşmaya karşılık gelmektedir. İki tip interstisyel tutulum "Arnavut kaldırımı görünümü" ile sonuçlanır. Tipik olarak akut fazdaki buzlu cam alanlarında oluşur (32,48).

Sağaltımdan sonra BT'de bazı izler görülebilir. Genellikle interstisyel fibrozu anımsatan infiltrasyonlara rastlanır. Bu infiltrasyon alanlarında buzlu cam ve konsolidasyonun bulunmaması akut fazdan ayırıcı özelliklerdir. Periferik bronşektazi ve PCP bronşiyolitine bağlı bronşiyolektazi görülebilir (32).

PCP'li olguların yaklaşık %35'inde kistik değişiklikler görülebilir (47,49,50). PCP'de oluşan kistler boyut, şekil, duvar kalınlığı açısından değişkendir. Kompleks kistler, grup oluşturmuşlar, şekilsiz olanlar sık görülür. Herhangi bir akciğer alanında görülebilmesine karşın, sıklıkla üst lobları tercih ederler. Bu kistlerin kendilerine özgü gelişimsel süreçlerinin olduğu düşünülmektedir. İlk aşamada konsolidasyon alanı içerisinde kalın duvarlı ve genişlemiş bronş ile ilişkili küçük odak şeklinde görülür. Zamanla bu odaklar birleşerek, acayip şekilli, çoğunlukla septumlu, kalın duvarlı bir kist görünümü alır. Plevra altına yerleşmiş olanlar plevra ile ilişkilenebilir pnömotoraksa yol açabilirler. Kistler, sağaltımdan sonra, gerileyerek tamamen kaybolabilir ya da küçük bir nodül olarak kalabilirler.

AIDS'li hastalarda, intravenöz uyuşturucu bağımlılığı olan hastalardaki PCP'den farklı, bülloz hastalık görünümü olabileceği bildirilmektedir (49,50). Bu durumda kistler periferik akciğer alanlarına yerleşmektedir; PCP'li olgularda ise daha çok santral akciğer alanlarına, rastgele dağılmış kistler görülür (49).

Candida Pnömonisi

Candida; özellikle lösemi ve lenfoma gibi malignitesi olan, intravenöz uyuşturucu kullanan, AIDS'li ya da hemopoetik kök hücre transplantasyonu geçiren, immünoşüpre hastalarda görülen fungal pnömoni etkeni olarak daha sık anılır hale gelmiştir. Bronkoskopik örneklerde sıklıkla *Candida* izole edilebilmekte, ancak kültürlerde üreme olmasına rağmen, kontaminasyon olasılığı sebebiyle fungal pnömoni etkeni olma olasılığı tam olarak ortaya konamamaktadır. *Candida* pnömonisi tanısı ancak doku incelemeleri sonrasında kesinleşebilmektedir (51-59). *Candida* pnömonisine hemen her zaman üriner, gastrointestinal sistem ve santral sinir sistemi; karaciğer ve dalak enfeksiyonları eşlik eder (7).

Candida pnömonisinde radyolojik bulgular özgül değildir. Karaciğer ve dalakta apse/mikroapse bulguları varlığında radyolojik bulgular *Candida* pnömonisi lehine anlamlı olabilir. Radyografik bulguları arasında nodüller ve tek/çift taraflı yamalı konsolidasyonlar vardır. YÇBT'de yamalı konsolidasyon ve nodüllere ek olarak, buzlu cam infiltrasyonları görülür. Tüm bulgular düzenli/düzensiz kenarlı olabilir; lezyonların çevresinde kanamaya bağlı buzlu cam harelere görülebilir (7). Bu buzlu cam harelili nodül-infiltrasyon alanları, yoğun nötrofil içeren, nekrotizan bronkopnomoni bölgelerine karşılık gelmektedir. Hemopoetik kök hücre nakli yapılmış hastalarda kandidiyaz bulgularını irdeleyen bir çalışmada; YÇBT'de en sık saptanan bulgu çoklu nodül olarak belirlenmiştir. Bu nodüllerin 1/3'ünde buzlu cam harelere olduğu bildirilmektedir (60).

Mukormikoz

Akciğer mukormikozu, nadir görülen, görüldüğünde önemli ölçüde ölümcül olabilen bir fırsatçı mantar infeksiyonudur. İnfeksiyona yol açan ana risk faktörleri diabetes mellitus, hematolojik maligniteler, böbrek yetmezliği, organ nakli ve metabolik asidozudur. Patolojik olarak pnömoni veya büyük damar trombozuna bağlı infarkt ve kanama görülebilir. Sağaltımda medikal ve cerrahi yaklaşımın birlikte daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Bağışıklık sistemi bozuk olan hastalarda, medikal yaklaşımda antifungal ilaçlara yanıt alınamaması durumunda mutlaka mukormikoz düşünülmelidir (7).

Göğüs grafilerinde tek ya da çoklu konsolidasyon, nodül ve kiteller görülebilir. Kavite oluşumu sıktır. Hilusta ve mediastende büyümüş lenf düğümleri %10, plevrada sıvı yaklaşık %20 oranında görülebilir (61,62). BT bulguları bölgesel ya da yaygın konsolidasyon, nodül ya da kitle şeklinde olabilir. BT ek olarak endobronşiyal mukormikozu işaret eden bronşta tıkanma bulguları, lezyon çevresinde kanamaya bağlı buzlu cam haresi bulgusu, pulmoner arterde yalancı anevrizma varlığını ortaya koyabilir (62,63).

Kaynaklar

1. Fraser RS, Colman N, Müller NL, Paré PD. *Synopsis of Diseases of the Chest*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 267
2. Franquet T. Imaging of pneumonia: trends and algorithms. *Eur Respir J* 2001; 18: 196-208
3. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. *High Resolution CT of the Lung*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 337-45
4. Yousem SA. The histological spectrum of chronic necrotizing forms of pulmonary aspergillosis. *Hum Pathol* 1997; 28: 650-6
5. Geffer WB. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *J Thorac Imag* 1992; 7: 56-7
6. Robets CM, Citron KM, Strickland B. Intrathoracic aspergilloma: role of CT in diagnosis and treatment. *Radiology* 1987; 165: 123-8
7. Chong S, Lee KS, YCA, Chung MJ, Kim TS, Han J. Pulmonary fungal infection: imaging findings in immunocompetent and immunocompromised patients. *Eur J Radiol* 2006; 59: 371-83
8. Pantanowitz L, Balogh K. Charcot-Leyden crystals: pathology and diagnostic utility. *Ear Nose Throat J* 2004; 83: 489-90
9. Malo JL, Pepys J, Simon G. Studies in chronic allergic bronchopulmonary aspergillosis. 2. Radiological findings. *Thorax* 1977; 32: 262-8
10. Ward S, Heyneman L, Lee MJ, Leung AN, Hansell DM, Muller NL. Accuracy of CT in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthmatic patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 937-42
11. Geffer WB, Weingrad TR, Epstein DM, Ochs RH, Miller WT. "Semi-invasive" pulmonary aspergillosis: a new look at the spectrum of aspergillus infections of the lung. *Radiology* 1981; 140: 313-21
12. Franquet T, Giménez A, Cremades R, Domingo P, Plaza V. Spontaneous reversibility of "pleural thickening" in a patient with semi-invasive pulmonary aspergillosis: radiographic and CT findings. *Eur Radiol* 2000; 10: 722-4
13. Franquet T, Müller NL, Giménez A, Guembe P, de la Torre J, Bague S. Spectrum of pulmonary aspergillosis: histologic, clinical, and radiographic findings. *Radiographics* 2001; 21: 825-37
14. Franquet T, Giménez A, Hidalgo A. Imaging of opportunistic fungal infections in immunocompromised patient. *Eur J Radiol* 2004; 51: 130-8
15. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985; 157: 611-4
16. Won HJ, Lee KS, Cheon JE, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia—a prospective study. *Radiology* 1998; 208: 777-82
17. Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, et al. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 404-13
18. Geffer WB, Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Cassileth PA, Miller WT. Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia: limitations in the diagnostic utility of the air crescent sign. *Radiology* 1985; 157: 605-10
19. Abramson S. The air crescent sign. *Radiology* 2001; 218: 230-2
20. Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 305-10
21. Hoffer FA, Gow K, Flynn PM, Davidoff A. Accuracy of percutaneous lung biopsy for invasive pulmonary aspergillosis. *Pediatr Radiol* 2001; 31: 144-52
22. Primack SL, Müller NL. High-resolution computed tomography in acute diffuse lung disease in the immunocompromised patients. *Radiol Clin North Am* 1994; 32: 731-44
23. Brown MJ, Miller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and radiologic examination findings. *Radiology* 1994; 190: 247-54
24. Logan PM, Primack SL, Miller RR, Müller NL. Invasive aspergillosis of the airways: radiographic, CT and pathologic findings. *Radiology* 1994; 193: 383-8
25. Aquino SL, Lee ST, Warnock ML, Gamsu G. Pulmonary aspergillosis: imaging findings with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 163: 811-5
26. Logan PM, Müller NL. CT manifestations of pulmonary aspergillosis. *Crit Rev Diagn Imaging* 1996; 37: 1-37
27. Miller R. HIV-associated respiratory diseases. *Lancet* 1996; 348: 307-12
28. Kuhlman JE. Pneumocystis infections: the radiologist's perspective. *Radiology* 1996; 198: 623-35
29. McGuinness G. Changing trends in pulmonary manifestations of AIDS. *Radiol Clin North Am* 1997; 35: 1029-82
30. McGuinness G, Gruden JF. Viral and Pneumocystis carinii infections of the lung in the immunocompromised host. *J Thorac Imag* 1999; 14: 25-36
31. Foley NM, Griffith MH, Miller RF. Histologically atypical Pneumocystis carinii pneumonia. *Thorax* 1993; 48: 996-1001
32. Webb WR, Müller NL, Naidich DP. *High resolution CT of the lung*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 396-402
33. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bonemarrow transplantation. *Chest* 1996; 109: 1066-77
34. Brown MJ, Miller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic examination findings. *Radiology* 1994; 190: 247-54
35. Winer-Muram HT, Gurney JW, Bozeman PM, Krance RA. Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 97-117
36. Travis WD, Pittaluga S, Lipschik GY, et al. Atypical pathologic manifestations of Pneumocystis carinii pneumonia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 615-25
37. Murray JF, Mills J. Pulmonary infectious complications of human immunodeficiency virus infection. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 1356-72
38. Suster B, Ackerman M, Orenstein M, et al. Pulmonary manifestations of AIDS: review of 106 episodes. *Radiology* 1987; 161: 87-93
39. DeLorenzo LJ, Huang CT, Maguire GP, et al. Roentgenographic patterns of Pneumocystis carinii pneumonia in 104 patients with

- AIDS. *Chest* 1987; 91: 323-7
40. Naidich DP, Garay SM, Leitman BS, *et al.* Radiographic manifestations of pulmonary disease in the acquired immuno-deficiency syndrome (AIDS). *Semin Roentgenol* 1987; 22: 14-30
 41. Goodman PC. Pneumocystis carinii pneumonia. *J Thorac Imag* 1991; 6: 16-21
 42. Sandhu JS, Goodman PC. Pulmonary cysts associated with Pneumocystis carinii pneumonia in patients with AIDS. *Radiology* 1989; 173: 33-5
 43. Hartman TL, Primack SL, Müller NL, *et al.* Diagnosis of thoracic complications in AIDS: accuracy of CT. *AJR Am J Roentgenol* 1994; 162: 547-53
 44. Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996; 109: 1066-77
 45. Brown MJ, Miller RR, Müller NL. Acute lung disease in the immunocompromised host: CT and pathologic examination findings. *Radiology* 1994; 190: 247-54
 46. Winer-Muram HT, Gurney JW, Bozeman PM, Krance RA. Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 97-117
 47. Boiselle PM, Crans Jr CA, Kaplan MA. The changing face of Pneumocystis carinii pneumonia in AIDS patients. *AJR* 1999; 172: 1301-9
 48. McGuinness G, Naidich DP, Garay SM, *et al.* AIDS associated bronchiectasis: CT features. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17: 260-6
 49. Gurney JW, Bates FT. Pulmonary cystic disease: comparison of Pneumocystis carinii pneumoniae and bullous emphysema due to intravenous drug abuse. *Radiology* 1989; 173: 27-31
 50. Kuhlman JE, Knowles MC, Fishman EK, *et al.* Premature bullous pulmonary damage in AIDS: CT diagnosis. *Radiology* 1989; 173: 23-6
 51. Morrison VA. Infections in patients with hematologic malignancies and bone marrow transplantation: a changing and diverse spectrum. *Semin Respir Infect* 2002; 17: 89-90
 52. Kassner EG, Kauffman SL, Yoon JJ, Semiglia M, Kozinn PJ, Goldberg PL. Pulmonary candidiasis in infants: clinical, radiologic, and pathologic features. *AJR Am J Roentgenol* 1981; 137: 707-16
 53. Buff SJ, McLelland R, Gallis HA, Matthay R, Putman CE. Candida albicans pneumonia: radiographic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1982; 138: 645-8
 54. Dubois PJ, Myerowitz RL, Allen CM. Pathoradiologic correlation of pulmonary candidiasis in immunosuppressed patients. *Cancer* 1977; 40: 1026-36
 55. Leung AN, Gosselin MV, Napper CH, *et al.* Pulmonary infections after bone marrow transplantation: clinical and radiographic findings. *Radiology* 1999; 210: 699-710
 56. von Eiff M, Zuhlsdorf M, Roos N, Hesse M, Schulten R, van de Loo J. Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies: diagnostic approaches. *Ann Hematol* 1995; 70: 135-41
 57. Wakayama M, Shibuya K, Ando T, *et al.* Deep-seated mycosis as a complication in bone marrow transplantation patients. *Mycoses* 2002; 45: 146-51
 58. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary Candida pneumonia: experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 137-42
 59. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, *et al.* Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* 2002; 34:400-3
 60. Franquet T, Muller NL, Lee KS, Oikonomou A, Flint JD. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin-section CT findings. *Radiology* 2005; 236: 332-7
 61. Lee FY, Mossad SB, Adal KA. Pulmonary mucormycosis: the last 30 years. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1301-9
 62. McAdams HP, Rosado de Christenson M, Strollo DC, Patz Jr EF. Pulmonary mucormycosis: radiologic findings in 32 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1541-8
 63. Jamadar DA, Kazerooni EA, Daly BD, White CS, Gross BH. Pulmonary zygomycosis: CT appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1995; 19: 733-8

Hematolojik Kanser ve Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Hastalarında Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarının Tedavi ve Profilaksisi

Ç. Banu Çetin

Özet: İnvazif fungal infeksiyonlar hematolojik kanser ve hematopoetik kök hücre nakil hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Hematolojik kanserli hastalarda çeşitli mantar türleri pulmoner fungal infeksiyonlara yol açabilmektedir. Sıklıkla soyutlanan etkenler *Aspergillus*, *Zygomycetes* ve *Fusarium* türleridir. Amfoterisin B, invazif aspergilloz tedavisinde 30 senedir kullanılmaktadır; ancak antifungal ilaçlardaki gelişmelerin sonuçlarına bağlı olarak günümüzde vorikonazol tedavide önerilmekte olan ilaçtır. İnvazif aspergillozun bağışık yetmezlikli hastalarda prognozunun kötü ve antifungal ilaçların tek başına kullanılmaları ile tedavi yanıt oranlarının düşük olması, tedavide antifungal kombinasyonunu gündeme getirmiştir. Ancak, bu konuda yeterli klinik veri bulunmamakta ve kombinasyonlar özellikle tedaviye yanıt alınamayan olgularda denenmektedir. Kemoterapi alan lösemi hastaları ve hematopoetik kök hücre nakil hastalarında antifungal profilaksi üzerinde durulmakta ve günümüzde posakonazolun profilakside kullanımına yönelik araştırmalar yapılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Antifungal tedavi, antifungal profilaksi, fungal pnömoni, invazif aspergilloz.

Summary: Treatment and prophylaxis of invasive pulmonary fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant recipients. Invasive fungal infections are the important causes of the morbidity and mortality in hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. Various fungal species cause pulmonary fungal infections in hematologic cancer. Frequently isolated fungal pathogens are *Aspergillus*, *Zygomycetes* ve *Fusarium* species. Amphotericin B has been used in the treatment of invasive aspergillosis for 30 years. Nowadays, according to the developments in the antifungal agents, voriconazole is the recommended drug for the treatment of invasive aspergillosis. Poor prognosis of invasive aspergillosis in the immunocompromised patients and low treatment response rates lead to the usage of antifungal combinations. As there is limited clinical data, antifungal combination therapies are used for unresponsive cases. Antifungal prophylaxis is considered in patients who are undergoing chemotherapy for acute leukemia and hematopoietic stem cell transplantation and posaconazole usage is under investigation.

Key Words: Antifungal treatment, antifungal prophylaxis, fungal pneumonia, invasive aspergillosis.

Giriş

İnvazif fungal infeksiyonlar (İFİ'ler) hematolojik kanser ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (1). Hematolojik kanserli hastalarda çeşitli mantar türleri pulmoner fungal infeksiyonlara yol açabilmektedir. Sıklıkla soyutlanan etkenler *Aspergillus*, *Zygomycetes* ve *Fusarium* türleridir. Bunları daha az sıklıkla *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. ve *Pneumocystis jirovecii* izlemektedir (2,3). Ancak *C. albicans* dışı *Candida*, *Trichosporon* ve *fumigatus* dışı *Aspergillus* türleri ile oluşan infeksiyonların sıklığı da artmaktadır (4). Bu türlerde gözlenen artış, tanıda oluşturduğu problemlerin yanı sıra tedavi içinde bir sorun yaratmaktadır. Bu derlemede, hematolojik kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda pulmoner fungal infeksiyonların tedavi ve profilaksi yaklaşımları incelenmiştir.

Aspergillus İnfeksiyonları

Aspergillus infeksiyonları en sık rastlanan İFİ'lerdir. İnvazif aspergilloz (İA); nötropenik hastalar, HKHT, solid organ

transplantasyonları, AIDS, kronik granüloematöz hastalık ve yanık hastalarında görülmektedir. İnvazif pulmoner aspergilloz (İPA), HKHT hastalarında ölümlere yol açmaktadır. *Aspergillus* türleri arasında en sık soyutlanan tür *Aspergillus fumigatus*'tur. Ancak önemli sorunlardan biri *A. terreus* gibi amfoterisin B'ye dirençli olan türlerde artış gözlenmesidir (4).

A. terreus, İA olgularının 1996 yılında %2.1'ini oluştururken, 2001 yılında bu oran %10.2'ye ulaşmıştır. Steinbach ve arkadaşları (5)'nin *A. terreus*'a bağlı İA olgularının incelediği bir çalışmada, olguların %45'inde akciğer tutulumu olduğu saptanmıştır. *A. terreus*'un amfoterisin B ile sağaltımı %60-80 oranında ölümle sonuçlanırken, vorikonazol uygulaması ile etkinlik artmış ve sağkalım süresi uzamıştır. İzolatların in vitro sonuçları değerlendirildiğinde vorikonazol, posakonazol, ravukonazol ve kaspofungin ile daha iyi sonuçlar alındığı görülmüştür. Vorikonazol ve ekinokandinlerin kombinasyonu da sinerjistik bir etki ortaya koymaktadır (4,6).

İA'nın bağışık yetmezlikli hastalarda mortalitesinin %60-90 arasında olması, sağaltıma erken başlanmasının önemini ortaya koymaktadır. İA tedavisinde kullanılması onaylanmış antifungal ilaçlar amfoterisin B dezoksikolat, amfoterisin B lipid formülasyonları, vorikonazol, itrakonazol ve kaspofungin-

dir. Bu ilaçların etkinlik ve güvenilirliklerine ilişkin veriler genellikle İA'nın en sık görülen şekli olan pulmoner aspergilloz olgularının sağaltım sonuçlarından kaynaklanmaktadır.

Amfoterisin B, İA sağaltımında 30 senedir kullanılmaktadır. Ancak antifungal ilaçlardaki gelişmelerin sonuçlarına bağlı olarak günümüzde vorikonazol, İA'nın ilk basamak tedavisinde önerilmektedir (7-10).

Poliyenler

Amfoterisin B: Amfoterisin B fungal sitoplazmik membranda ergosterole bağlanır ve membran bütünlüğünü bozarak hücre ölümüne yol açar. Ender olarak funguslar membran ergosterol içeriğini azaltarak veya ergosterole bağlanma noktasını değiştirerek amfoterisin B'ye direnç geliştirebilirler. Özellikle bağışık yetmezlikli hastalarda gelişen fungal infeksiyonlarda amfoterisin B direnci gözlenebilmektedir (11).

Yıllarca aspergilloz sağaltımında kullanılan ilaç olmasına karşın özellikle ağır ve uzun süreli nötropenik hastalar ve graft-versus-host hastalığında (GVHH) alınan tedavi yanıtının düşük oluşu, farklı tedavi seçeneklerini gündeme getirmiştir. Amfoterisin B'nin İPA olgularında kullanımına ilişkin bir çalışmada tedavi yanıt oranları lösemi olgularında %54 ve HKHT olgularında ise %33 olarak bulunmuştur. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar ve doza bağlı nefrotoksik etkileri tedavide kullanımını sınırlamaktadır (9).

Amfoterisin B'nin üç farklı lipid formülasyonu bulunmaktadır. Bunların klasik amfoterisin B ile benzer etkinliği gösterebilmesi için yüksek dozlarda kullanılmaları gerekmektedir; ancak yan etkileri daha azdır (9,11).

Azoller

Itrakonazol: Itrakonazolün ilk basamak İA tedavisinde kullanımına ilişkin çalışma sayısı azdır. Bir çalışmada tedaviye yanıt oranı %39 olarak bildirilmiştir. Oral formunun biyoyararlanımındaki değişiklikler ve ilaçlarla etkileşimleri, yaşamı tehdit eden infeksiyonların tedavisinde kullanılmasını sınırlamaktadır (9).

Vorikonazol: Vorikonazol ikinci kuşak bir azoldür ve tedavinin ilk günü 6 mg/kg dozunda iki kez uygulandıktan sonra tedaviye 4 mg/kg dozunda günde iki kez olarak devam edilmektedir. Vorikonazol, İA'nın ilk basamak sağaltımında amfoterisin B'den daha etkilidir ve sağkalım oranlarında amfoterisin B ile karşılaştırıldığında belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. Herbrecht ve arkadaşları (12)'nin karşılaştırmalı çalışmasında tedaviye yanıt oranı vorikonazol için %53, amfoterisin B için ise %32 olarak saptanmıştır. Vorikonazolün amfoterisin B'ye karşı bu üstünlüğü hem nötropenik hem de nötropenik olmayan ve ayrıca allojenik HKHT hastalarında izole pulmoner tutulum ve akciğer dışı tutulumlarda gösterilmiştir (7,10,12). Vorikonazol kullanımı ile olguların yaklaşık %30'unda oluşan geçici görme bozukluğu bu ilacın bildirilen en önemli yan etkisidir (13).

Posakonazol: Posakonazol invazif mantar infeksiyonlarının çoğunluğunda kurtarma (salvage) tedavisinde etkili bulunmaktadır. Standard antifungal tedaviye dirençli veya tolere edememiş olgularda posakonazol ile tam veya kısmi yanıt alınmıştır. Tedavideki toplam başarı oranı %42 iken nötropenik hastalarda tedaviye yanıt %24, allojenik HKHT hastalarında ise %31 olarak bildirilmiştir (14).

Ekinokandinler

Kaspofungin: Ekinokandinlerin İA'nın ilk basamak sağaltımındaki etkinliğine ilişkin klinik veri sayısı azdır. İlk basamak tedavisinde kullanıldığı bir çalışmada, İPA gelişmiş hematolojik kanserli olguların tedaviye yanıt oranı %56 olarak bulunmuştur (15). Kaspofungin ayrıca, tedaviye yanıtı olmayan olguların tedavisinde de kullanılmaktadır. Bu ilacın, hematolojik kanser, HKHT ve solid organ transplantasyonu hastalarından oluşan bir gruptaki yanıtı olmayan İA'nın tedavisinde kullanımını %45 başarı ile sonuçlanmıştır (16).

Mikafungin: 283 İA olgusundan oluşan bir faz II çalışmasında mikafungin ile allojenik HKHT hastalarında %22 tedavi yanıt oranı saptanırken, lösemi hastalarında bu oran %49'a yükselmiştir (7).

Kombinasyon Tedavisi

İA'nın bağışık yetmezlikli hastalarda prognozunun kötü ve antifungal ilaçların tek başına kullanılmaları ile tedavi yanıt oranlarının düşük olması, tedavide antifungal kombinasyonunu gündeme getirmiştir. Ancak bu konuda yeterli klinik veri bulunmamakta ve kombinasyonlar özellikle tedaviye yanıt alınamayan olgularda denenmektedir.

Kombinasyon tedavilerinde amaç; etki mekanizmaları birbirini tamamlayan ilaçların birlikte uygulanmaları ile sinerjistik etki oluşturmak, geniş antifungal spektrum yaratmak, direnç gelişimini ve yan etkileri azaltmaktır. Ancak bazı kombinasyonların antagonistik olması, ilaç etkileşimleri, yan etkilerin ve tedavi maliyetlerinin artması olumsuz sonuçlara ortaya koymaktadır (7,10).

Ekinokandinleri kombinasyon sağaltımının bir parçası olarak ve küflere etkin bir azol veya bir amfoterisin B türü ile uygulayan çalışmalar bulunmaktadır. Bu konudaki yaklaşımın temelinde ekinokandinlerin hücre duvarına ve poliyenler veya azollerin ise hücre zarına etkili olması bulunmaktadır. Bu tür kombinasyonların yapılan in vitro çalışmalarda nötr veya sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir. Antifungal etkinliğin artışı bazı hayvan modellerinde ortaya konulmakta iken bazı çalışmalarda ise benzer bir sonuç alınmamıştır (17).

Marr ve arkadaşları (18)'nin çalışmasında tedaviye yanıtı olmayan İA için vorikonazol monoterapisi yerine vorikonazol ve kaspofungin kombinasyonunun daha etkili olduğu belirlenmiştir.

Klinikte antifungal kombinasyonlarının aspergilloz tedavisinde kullanılmalarının etkinliği ve güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi için randomize prospektif çalışmaların düzenlenmesi gereklidir.

Fusarium İnfeksiyonları

Hematolojik kanser ve HKHT hastalarında yoğun bağışık yetmezliğinin bulunması invazif *Fusarium* infeksiyonlarında artışa yol açmıştır ve bunlar, aspergillozdan sonra sıklıkta görülen küf infeksiyonlarıdır. *Fusarium* türlerine bağlı infeksiyonlarda akciğer tutulumu %39-54 arasındadır (4,6).

Fusarium infeksiyonlarının sağaltımında lisanslı olan antifungal ilaçlar amfoterisin B ve vorikonazoldür. İn vitro testler etkenlerin flukonazole dirençli ve amfoterisin B, itrakonazol ve ketokonazole karşı ise düşük oranda duyarlı olduğunu göstermektedir. Bazı *Fusarium* türlerinin vorikonazole dirençli olduğu bilinmekle birlikte Perfect ve arkadaşları (19)

Tablo 1. Kandidemi Tedavisi

Durum	Primer	Alternatif	Süre	Yorum
Nötropenik Olmayan Erişkinler	AmB 0.6-1.0 mg/kg/gün İV veya Flu 400-800 mg/gün İV, PO veya Kaspofungin	AmB 0.7 mg/kg/gün İV ve Flu 800 mg/gün 4-7 gün; sonra Flu 800 mg/gün	Son pozitif kan kültüründen ve semptomlar ve bulgular iyileştikten 14 gün sonra	Mümkünse tüm damar içi kateterlerin çıkarılması
Çocuklar	AmB 0.6-1.0 mg/kg/gün İV veya Flu 6 mg/kg 12 saat ara ile İV, PO	Kaspofungin	Semptom ve bulgular iyileştikten ve negatif kan kültüründen 14-21 gün sonra	Kaspofungin için farmakolojik veri yok
Yenidoğanlar	AmB 0.6-1.0 mg/kg/gün İV veya Flu 5-12 mg/kg/gün İV	Kaspofungin	Semptom ve bulgular iyileştikten ve negatif kan kültüründen 14-21 gün sonra	Kaspofungin için farmakolojik veri yok
Nötropeni	AmB 0.7- 1.0 mg/kg/gün İV veya LF AmB 3.0- 6.0 mg/kg/gün veya Kaspofungin	Flu 6-12 mg/kg/gün İV, PO	Son pozitif kan kültüründen ve semptomlar, bulgular ve nötropeni iyileştikten 14 gün sonra	Kateterlerin çıkarılması tartışmalı

AmB: Amfoterisin B, Flu : Flukonazol, LF AmB: Amfoterisin B lipid formülasyonları.

tedaviye yanıtı *Fusarium* türlerinde vorikonazol ile %45 oranında tedaviye yanıt saptamışlardır.

Amfoterisin B tedavisinin, invazif *Fusarium* infeksiyonlarının %70'inden fazlasında başarısız olduğu saptanmıştır. İn vivo ve in vitro testlerde etkinliği gösterilen posakonazol ise bir çalışmada standard antifungal tedaviye yanıtı olmayan veya tolere edemeyen hastalarda uygulanmış (800 mg/gün) ve olguların %48'inde yanıt alınmıştır. Posakonazolün yan etkilerinin hafif olması kullanım kolaylığı yaratmaktadır. Ancak uzun süreli, kalıcı nötropenik hastalar ve özellikle GVHH'nin eşlik ettiği HKHT hastalarında başarı oranı düşmektedir. Nötropeni ve kortikosteroid uygulanmasının, sağaltımı olumsuz etkileyen risk faktörleri olduğu vurgulanmaktadır (20). Bir olgu sunusunda ise disemine *Fusarium* infeksiyonunun vorikonazol ve lipozomal amfoterisin B kombinasyonu ile tedavi edildiği bildirilmiştir (21).

Zygomycetes İnfeksiyonları

Zigomikozun risk faktörleri arasında uzun süreli nötropeni, GVHH, kortikosteroid tedavisi, diyabetik ketoasidoz ve demir yüklenmesi yer almaktadır *Zygomycetes* türlerine bağlı invazif infeksiyonların sıklığı vorikonazolün sıklıkla kullanıldığı merkezlerde artmaktadır.

Zigomikozun sağaltımında amfoterisin B veya amfoterisin B lipid formülasyonlarının yüksek dozlarda uygulanması gereklidir ve erken dönemde cerrahi debridman uygulanması tedaviye yanıtı artırmaktadır. Amfoterisin B'ye yanıt alınmayan durumlarda kurtarma tedavisinde posakonazol denemekte olan bir antifungaldir (6).

Scedosporium İnfeksiyonları

Scedosporium türleri arasında daha sık olarak infeksiyonlara neden olanlar *S. apiospermum* ve *S. prolificans* türleridir.

HKHT hastalarında *Scedosporium* infeksiyonlarının seyri sırasında %36 oranında pulmoner tutulum saptanmıştır.

Lokalize infeksiyonlarda cerrahi ve antifungal ilaçların birlikte uygulanımı iyi sonuç verirken disemine infeksiyonlarda ise mortalite oranı %60-90'a kadar yükselebilmektedir. *S. prolificans*'ta daha fazla olarak her iki kökünde de çoğu antifungal ajana karşı direnç gözlenmektedir. İn vitro duyarlılık testlerinde vorikonazolün diğer antifungallerden daha etkili olduğu bulunmuştur. İn vitro kombinasyon çalışmalarında ise amfoterisin B ve mikafungin ile vorikonazol ve mikafungin kombinasyonları çalışılmış ve aralarında bir sinerjizm bulunduğu saptanmıştır. Hayvan çalışmalarında ise lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin kombinasyonunun aditif bir etki oluşturduğu gösterilememiştir (4).

Kriptokok İnfeksiyonları

Kriptokok infeksiyonları hematolojik kanserli hastalarda ender görülen infeksiyonlardır. Hastalığın risk faktörleri arasında AIDS, kortikosteroid kullanımı, lenfoma ve organ nakilleri yer almaktadır.

Cryptococcus neoformans genellikle amfoterisin B, 5-flusitozin ve flukonazole duyarlıdır. Amfoterisin B için en uygun doz 0.5-1 mg/kg/gün şeklindedir ve 150 mg/kg/gün flusitozin ile kombinasyonunun tedavi etkinliğini artırdığı bilinmektedir. Kombinasyon iki hafta süreyle uygulandıktan sonra flukonazol (200-400 mg/gün) ile tedavi 10 haftaya tamamlanır. Hastalığın hafif seyrettiği ve yalnız pulmoner tutulum gözlenen olgularda flukonazol monoterapisi kullanılabilir (2,22).

Trichosporon İnfeksiyonları

Trichosporon asahii ve *T. mucoides*, derin yerleşimli ve disemine infeksiyonlardan en sık soyutlanan *Trichosporon* türleridir. En önemli risk faktörü hematolojik kanserlerdir ve

Tablo 2. Antifungal Profilaksi

Durum	Öneriler	Kant
Akut Lösemi İndüksiyon Tedavisi	Posakonazol 200 mg, PO günde üç kez	A1
	Flukonazol, İV/PO 50-400 mg/gün	C1
	Itrakonazol 2.5 mg/kg, PO günde iki kez	C1
Allojenik HKHT	Posakonazol 200 mg, PO günde üç kez	A1
	Flukonazol, İV/PO 400 mg/gün	A1
	Itrakonazol 200 mg, İV; sonrasında 200 mg, PO günde iki kez	B1
	Mikafungin, İV 50 mg/gün	C1

A1: İyi planlanmış, deneysel, klinik veya epidemiyolojik çalışmalarla desteklenen ve uygulanması tavsiye edilen öneriler.
B1: Bazı deneysel, klinik veya epidemiyolojik çalışmalarla desteklenen ve uygulanması tavsiye edilen öneriler.
C1: Devletin veya federal kurulların talep ettiği düzenlemeler, kurallar veya standartların gerektirdiği öneriler.

287 *Trichosporon* infeksiyonunun incelendiği bir çalışmada olguların %63'ünde eşlik eden bir hematolojik kanser olduğu belirlenmiştir. Fournier ve arkadaşları (23)'nin çalışmasında nötropenik hastalardaki disemine olguların %30-69'unda pulmoner tutulum olduğu bildirilmiştir.

Trichosporon infeksiyonlarındaki uygun tedavi şekli bilinmemektedir. Antifungal tedaviye karşın prognoz kötüdür ve olguların dörtte üçü ölüm ile sonuçlanmaktadır. *T. asahii* amfoterisin B'ye dirençlidir. Vorikonazol ile başarı ile sağaltılmış olgular bildirilmiştir (24,25).

Candida Pnömonisi

Kanıtlanmış *Candida* pnömonisi kanser hastalarında mortalite oranlarını artırmaktadır. *Candida* pnömonisi iki şekilde oluşmaktadır. Ender olarak orofaringeal sekresyonların aspirasyonuna bağlı olarak primer pnömoni gelişebilir. Sıklıkla ise hematojen disemine kandidiyaz pulmoner tutulumu yol açabilmekte ve birlikte birçok organ tutulumu da bulunmaktadır. *Candida* pnömonisinin kesin tanısı için histopatolojik inceleme gereklidir. *Candida* türleri ile kolonizasyon söz konusu olduğu için tanının yalnızca mikrobiyolojik inceleme ile konulması yeterli değildir. Bu tür yanlış tanımlamalar ile tedavi uygulanması dirençli organizmaların seçilmesine yol açacaktır.

Primer pnömonide tedavi seçeneği amfoterisin B'dir (0.7-1 mg/kg/gün). İkincil olgularda ise tedavi kandidemi tedavisi şeklinde uygulanmalıdır (26) (Tablo 1).

Flukonazol, infeksiyonun hafif seyrettiği ve daha önce flukonazol profilaksisi uygulanmayan hastalarda kullanılabilir. Ancak, *C. albicans* dışı *Candida* türleri ile oluşan infeksiyonlarda flukonazole direnç bulunma olasılığından dolayı güvenli bir seçenek değildir (7).

Kasopfungin ile amfoterisin B'nin karşılaştırıldığı bir çalışmada olguların %73.4'ünde kasopfungine yanıt alınırken amfoterisin B için tedavi yanıt oranı %61.7 olarak saptanmıştır. Yan etkiler ise kasopfungin uygulanan hastalarda daha azdır. Kasopfungin nötropenik olmayan hastalarda kandidemide ilk kullanılacak ilaçlar arasındadır (27). Anidulafunginin değişik dozları (50-75-100 mg/gün) kandidemi hastalarında denenmiş ve artan dozlar ile etkinliğin de arttığı saptanmıştır (7).

Candida infeksiyonlarından korunmak için HKHT hastalarında nakilden engraftmana kadar flukonazol profilaksisinin uygulanması sağkalım sürelerini artırmaktadır. Ancak bu tür profilaksi uygulamaları antifungal duyarlılığı azalmış *C. albicans* dışı *Candida* türlerinde artış yaratmaktadır. İkinci sıklıkla invazif kandidiyaz etkeni olan *C. glabrata* türlerinde flukonazol direnci bazı merkezlerde %60'a ulaşmaktadır ve yeni azollerde çapraz direnç de bildirilmiştir. Bu nedenle ağır seyirli olgularda amfoterisin B, amfoterisin B lipid formülasyonları ve kasopfungin kullanılmalıdır (7,8,28).

Antifungal Profilaksi

Fungal profilaksi, 1980'lerden beri uygulanmaktadır. Topik poliyenlerle uygulanan oral profilaksinin gastrointestinal sistemdeki maya kolonizasyonunu azalttığı bilinmekle birlikte günümüze değin yapılan bu tür uygulamaların birçok hasta grubunda İFİ'leri önlemedeki etkinliği kanıtlanmamıştır (7).

Nötropenik hastalarda flukonazol, ketokonazol, mikonazol, itrakonazol gibi azollerin profilakside uygulandığı rando-mize çalışmalardan oluşan bir meta-analizde azollerin parenteral antifungal tedaviyi, yüzeysel fungal infeksiyonları, İFİ'yi, fungal infeksiyon ilişkili mortaliteyi azalttığı belirlenmiştir; ancak İA insidansı değişmemiştir. Nötropenik hastalardan oluşan bir meta-analizde ise İFİ insidansının %15'in üzerinde olduğu merkezlerde flukonazol profilaksisinin daha etkili olduğu saptanmıştır (8,29).

Allojenik HKHT hastalarında fungal infeksiyon insidansının arttığı bilinmektedir. Özellikle kanser relapsı nedeni ile birden fazla kez nakil uygulanmış veya GVHD nedeni ile yoğun bağışık baskılayıcı tedavinin uygulandığı hastalar belirgin risk altındadır. HKHT hastalarında invazif kandidiyazın önlenmesi amacı ile flukonazol kullanılmaktadır. Bu tür uygulamalarda invazif kandidiyaz gelişimi anlamlı oranda azalsa bile flukonazole dirençli infeksiyonlar gözlemlenmektedir (30,31).

Profilakside flukonazol yıllarca kullanılmıştır; ancak küflere etkili olmaması kullanımını kısıtlamaktadır. Bu nedenle, itrakonazolun profilaktik kullanımı için çalışmalar düzenlenmiştir. Winston ve arkadaşları (32), allojenik transp-

lant hastalarında profilakside itraconazol ile flukonazolu karşılaştırmış ve itraconazolun daha etkin olduğu gözlenmiştir. Ancak, itraconazolun biyoyararlanımı ve siklofosamid gibi ilaçlarla oluşan etkileşimi kullanımında sorun oluşturmaktadır (33).

Harousseau ve arkadaşları (34)'nın 288 hastadan oluşan antifungal profilaksi çalışmasında amfoterisin B lipid kompleksin 1 mg/kg/gün dozunda engraftmana kadar uygulanması ile 2.5 mg/kg/gün dozunda haftada iki kez olarak nakil sonrası 100. güne kadar uygulanması karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçları, yüksek riskli hasta grubunda engraftman sonrası uzun süreli profilaksinin hem sağkalım hem de enfeksiyon gelişimi açısından önemini vurgulamaktadır (34).

Kemoterapi alan 200 AML ve myelodisplastik sendrom (MDS) hastasından oluşan bir grupta profilakside 200 mg/gün itraconazol ve 50 mg/gün kaspofungin kullanımları karşılaştırılmış ve bunların arasında, fungal enfeksiyon insidansı, pnömoni ve sağkalım açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (7).

Günümüzde profilakside posakonazolun üzerinde durulmaktadır. Cornelly ve arkadaşları (35)'nin prospektif, randomize çalışmasında, kemoterapi alan akut lösemi ve MDS hastalarında posakonazolun kullanımı flukonazol ve itraconazol ile karşılaştırılmıştır. Posakonazol grubunda kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı invazif fungal hastalık oranı %2 iken diğer gruplarda ise %8 oranında saptanmıştır. İA ise posakonazol uygulananlarda %1, diğerlerinde ise %7 olarak bulunmuştur.

Ullmann ve arkadaşları (36)'nin çalışmasında ise HKHT hastalarında GVHH nedeni ile bağışık baskılayıcı tedavi alanlarda oral posakonazol ile oral flukonazol karşılaştırılmıştır. Her iki grup antifungal ilaç, İFİ'lerden korunmada benzer etkinlikte bulunurken, kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı İA için değerlendirildiklerinde posakonazolün flukonazole göre daha etkili olduğu belirlenmiştir. Posakonazol grubunda daha az ölüm görülürken ilacın güvenilir olduğu da belirtilmektedir. First European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)'da hazırlanan yeni Avrupa kılavuzunda kemoterapi alan lösemi hastaları ve HKHT hastalarında antifungal profilaksinin destek tedavisinin bir parçası olduğu vurgulanmakta ve posakonazolun profilakside kullanımına öncelik verilmektedir (37) (Tablo 2).

Kaynaklar

1. Yao Z, Liao W. Fungal respiratory disease. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 222-7
2. Pagano L, Cairn M, Fianchi L. Pulmonary fungal infection with yeasts and pneumocystis in patients with hematological malignancy. *Ann Med* 2005; 37: 259-69
3. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17
4. Sanchez A, Larsen R. Emerging fungal pathogens in pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:199-204
5. Steinbach WJ, Perfect JR, Schell WA, Walsh TJ, Benjamin DK. In vitro analysis, animal models, and 60 clinical cases of invasive Aspergillus terreus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 3217-25
6. Bhatti Z, Shaikat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogenic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006; 162: 1-15
7. Karthaus M, Cornelly OA. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2005; 84: 207-16
8. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 402-9
9. Flückiger U, Marchetti O, Bille J, et al. Treatment options of invasive fungal infections in adults. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 447-63
10. Segal BH, Walsh J. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707-17
11. Usluer G. Antifungal ilaçlar. In: Ulusoy S, Arman D, Uzun Ö, eds. *Önemli ve Sorunlu Fungal İnfeksiyonlar*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2006: 147-57
12. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15
13. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 563-71
14. Raad I, Chapman S, Bradsher R, et al. Posaconazole (POS) salvage therapy for invasive fungal infections (IFI) [Abstract]. In: *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (October 30-November 2, 2004, Washington, DC) Abstracts. Washington, DC: American Society for Microbiology 2004: 412
15. Candoni A, Mestroni R, Damiani D, et al. Caspofungin as first line therapy of pulmonary invasive fungal infections in 32 immunocompromised patients with hematologic malignancies. *Eur J Haematol* 2005; 75: 227-33
16. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1563-71
17. Petratis V, Petratiene R, Sarafandi AA, et al. Combination therapy in treatment of experimental pulmonary aspergillosis: synergistic interaction between an antifungal triazole and an echinocandin. *J Infect Dis* 2003; 187: 1834-43
18. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 797-802
19. 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
20. Raad I, Hachem RY, Herbrecht R, et al. Posaconazole as salvage treatment for invasive Fusariosis in patients with underlying hematologic malignancy and other conditions. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1398-403
21. Stanzani M, Vianelli N, Bandini G, et al. Successful treatment of disseminated fusariosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the combination of voriconazole and liposomal amphotericin B. *J Infect* 2006; 53: 243-6
22. Subramanian S, Mathai D. Clinical manifestations and management of cryptococcal infection. *J Postgrad Med* 2005; 51(Suppl 1): 21-6
23. Fournier S, Pavageau W, Feuillade M, et al. Use of voriconazole to successfully treat disseminated Trichosporon asahii infection in a patient with acute myeloid leukaemia. *Eur J Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 892-6
24. Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, et al. Fungemia due to Trichosporon asahii in a neutropenic child refractory to amphotericin B: clearance with voriconazole. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 283-5

25. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Clin Infect Dis* 2006; 43: e39-41
26. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, *et al.* Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89
27. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Lopes-Colombo A, Thomson-Moya L, Smietana J. Caspofungin versus amphotericin B deoxycholate in the treatment of invasive candidiasis in neutropenic and non-neutropenic patients: a multicentre, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9
28. Magill SS. Antifungal prophylaxis in transplant recipients: where do we go from here? *Transplant Infect Dis* 2006; 8: 187-9
29. Bow EJ, Laverdiere M, Lussier N, Rotstein C, Cheang MS, Ioannou S. Antifungal prophylaxis for severely neutropenic chemotherapy recipients: a meta analysis of randomized-controlled clinical trials. *Cancer* 2002; 94: 3230-46
30. Goodman JI, Winston DJ, Greenfield RA, *et al.* A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845-51
31. Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181: 309-16
32. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, *et al.* Long-term antifungal prophylaxis in allogeneic bone marrow transplant patients: a multicenter, randomized trial of intravenous/oral itraconazole versus intravenous/oral fluconazole. *Ann Intern Med* 2003; 138: 705-13
33. de Pauw BE, Donnelly P. Prophylaxis and aspergillosis-has the principle been proven? *N Engl J Med* 2007; 356: 409-11
34. Harousseau JL, Locatelli F, Perez A, Ramirez PD, Michallet M. Amphotericin B lipid complex (ABLC) for prophylaxis of fungal infections in patients given either unrelated or mismatched related donor [Abstract]. In: *Proceedings of the 45th Annual Meeting of American Society of Hematology* (December 6-9, 2003, San Diego, California). Washington, DC: ASH, 2003: Abstract 3624
35. 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
36. 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
37. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. *Eur J Haematol* 2007; 78: 275-82

Malignitesi Olmayan Hastada Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarının Tedavi ve Profilaksisi

Onur Kaya¹, Münire Gökırmak²

Özet: Son yıllarda hematolojik maligniteli ve transplant alıcılarında görülen invazif fungal infeksiyonlar, insidanslarının artmasıyla önem kazanmıştır. Bununla birlikte bu infeksiyonlar dört hasta grubunda da görülebilmektedir: yoğun bakım hastaları, primer immün yetmezliği olanlar, otoimmün hastalığı olanlar, kortikosteroid tedavisi alanlar. Bu infeksiyonların tedavileri ve profilaksileri tartışmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Fungal infeksiyonlar, yoğun bakım, immün yetmezlik, otoimmün hastalıklar, tedavi, profilaksi.

Summary: Treatment and prophylaxis of pulmonary invasive fungal infections in patients without malignancy. Invasive fungal infections have gained importance recently with increased incidence in patients with haematologic malignancies and transplant recipients. Additionally, these infections can be seen among critically ill patients, patients with primary immunodeficiencies, and autoimmune diseases, and the patients receiving corticosteroid therapy. Currently, treatment and prophylaxis of invasive fungal infections in these patient groups are controversial.

Key Words: Fungal infections, critical care, immunodeficiency, autoimmune diseases, treatment, prophylaxis.

Giriş

Sistemik ve fırsatçı fungal infeksiyonlar görülme sıklıklarındaki artış, yüksek mortalite ve morbidite oranları nedeniyle önemli bir sorun oluşturmaktadır. Özellikle hematolojik maligniteli, solid organ transplantlı hastalar risk altındayken, yoğun bakım hastaları, immünoşüpresif tedavi alan, primer immünoşüpresyonu olan hastalarda da infeksiyöz tablolara yol açmaktadırlar. Bu derlemede malignitesi olmayan dört grup hasta popülasyonunda pulmoner fungal infeksiyonların tedavi ve profilaksileri incelenmiştir.

Yoğun Bakım Hastalarında Pulmoner İnvazif Fungal İnfeksiyon Tedavi ve Profilaksisi

İnvazif *Aspergilloz*

Yoğun bakım hastaları için birçok *Aspergillus* kaynağı bulunmaktadır. Hastalar suşu hastaneye üst veya alt solunum yollarının kolonizasyonu yoluyla kendileri getirebilecekleri gibi, infeksiyonu servislerde veya yoğun bakım ünite (YBÜ)'lerinde edinebilirler. Açık pencerelerden içeri giren dış ortam havası, uygun şekilde temizlenmeyen ventilasyon sistemleri, bilgisayar masaları ve diğer toz tutan materyaller nedeniyle ortamda bulunan aerosolize organizmalar, infeksiyonun muhtemel kaynağını oluştururlar. Kontamine su da bir infeksiyon kaynağı olarak tanımlanmıştır; ancak bu durum su kaynağına bağlı olarak merkezden merkeze değişkenlik gösterir. Nebülizatörler, ultrasonik nemlendiriciler gibi hastanın çevresinde yer alan ve su içeren birçok makine de infeksiyon kaynağı olabilir. Yine infeksiyon basitçe solunum yolundan kaynaklanmayıp, cerrahi yaranın kontaminasyonuna bağlı olabilir (1).

YBÜ'de *Aspergillus* için birçok kaynak bulunsa da, invazif aspergilloz (İA) tanısını koymak oldukça güçtür. Meersseman ve arkadaşları (2), 2004 yılında yayımladıkları retrospek-

tif çalışmalarında, kanserli hastalar için belirlenmiş olan İA kriterlerini YBÜ'de yatan hastalar için kullanmışlar ve 2000-2003 yılları arasında YBÜ'de yatan 1 850 hastanın 127'sinde *Aspergillus* için pozitif mikrobiyolojik veya patolojik kanıt olduğunu saptamışlardır. Bu hastaların 89'u hematolojik malignitesi olmayan hastalar olup bunlar, kanıtlanmış İA (n=30), yüksek olasılıklı İA (n=37), düşük olasılıklı İA (n=2) ve kolonizasyon (n=20) olarak sınıflandırılmışlardır. Bu hastaların 35'inde (%42) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) saptanmış; dokuzu (%10) solid organ transplant alıcısı olup, 17'si (%19) çeşitli otoimmün hastalıklar nedeniyle immünoşüpresif tedavi alan hastalardı. Olguların altısında (%7) karaciğer sirozu saptanmış, 22 olgu (%22) ise "diğer nedenler" olarak bildirilmiştir. Hastalarda ortalama SAPS II skoru (simplified acute physiology score) 52 ve beklenen mortalite oranı %48 iken, gözlenen mortalite %80 (n=71) olarak bulunmuştur. Çalışmacılar, İA'nın YBÜ'de yatan hastalarda ortaya çıkan ve sonuçları ciddi bir infeksiyöz hastalık olduğunu belirtmiş ve muhtemel fungal infeksiyonlar için konak kriterlerinin uyarlanması gerektiğini vurgulamışlardır.

Bir başka retrospektif seride, Bulpa ve arkadaşları (3) kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı İA'lı, YBÜ'ye yatış gerektiren 16 KOAH'lı hastayı klinik özellikler ve sonuç yönünden gözden geçirmişlerdir. Hastaların biri hariç hepsinin evlerinde steroid aldıkları ve hastaneye yattıkları dönemde de hepsinde steroid dozunun artırıldığı gözlenmiştir. YBÜ'de yattıkları dönemde hepsi mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuş, İA'dan şüphelenildiği anda tüm hastalara amfoterisin B deoksikolat (0.5-1.5 mg/kg/gün dozunda) ve yedisine de bu standard rejime ilave olarak itrakonazol başlanmıştır. Buna rağmen tüm hastalar, septik şok veya multi-organ yetmezliği ile kaybedilmiştir.

Aspergillus için pozitif bir solunum yolu örneği, tipik hematolojik veya immünolojik risk faktörlerinin yokluğunda bile, ileri tanısal incelemeleri gerektirmektedir. Yedi yıllık bir süre içinde solunum yolu örneklerinin *Aspergillus* için poziti-

- (1) Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Isparta
- (2) Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Isparta

Tablo 1. *Aspergillus* Suşları ile İnfekte 20 Hastanın Tedavi Özellikleri ve Sonuçları (5)

Olgu No.	Tedavi Başlangıcında APACHE* II Skoru	Antifungal Ajan	Total Doz (mg)	Tedavi Süresi (Gün)	Mikrobiyolojik Eradikasyon	Klinik İyileşme	Sonuç
1	18	Lipozomal amfoterisin B	2450	21	Evet	Evet	Hayatta
2	29	Itrakonazol	-	5	?	Hayır	YBÜ'de ölüm
3	17	Lipozomal amfoterisin B	3100	21	?	Evet	Hayatta
4	17	Lipozomal amfoterisin B	2650	17	Evet	Evet	Hastanede ölüm
5	20	Lipozomal amfoterisin B	600	4	?	Hayır	YBÜ'de ölüm
6	16	Amfoterisin B dezoksikolat	450	10	Hayır	Hayır	Hayatta
7	?	Amfoterisin B dezoksikolat	1050	21	Evet	Evet	Hayatta
8	23	Amfoterisin B dezoksikolat	180	5	?	Hayır	YBÜ'de ölüm
9	20	Amfoterisin B dezoksikolat	1050	7	Hayır	Hayır	YBÜ'de ölüm
10	19	Amfoterisin B lipid kompl.	2300	9	Hayır	Hayır	YBÜ'de ölüm
11	22	Lipozomal amfoterisin B	3180	21	?	Hayır	YBÜ'de ölüm
12	22	Lipozomal amfoterisin B	3300	15	Evet	Evet	YBÜ'de ölüm
13	11	Amfoterisin B dezoksikolat/ Lipozomal amfoterisin B	1200/1200	12/4	Hayır	Hayır	YBÜ'de ölüm
14	32	Lipozomal amfoterisin B	4000	16	Evet	Evet	YBÜ'de ölüm
15	45	Amfoterisin B lipid kompl.	2400	8	?	Evet	Hayatta
16	16	Amfoterisin B dezoksikolat/ Amfoterisin B lipid kompl.	350/300	6/2	Hayır	Hayır	YBÜ'de ölüm
17	25	Amfoterisin B dezoksikolat/ Lipozomal amfoterisin B	3600/6300	14/21	Hayır/Evet	Hayır/Evet	YBÜ'de ölüm
18	?	Amfoterisin B dezoksikolat	420	?	?	Evet Hayır	YBÜ'de ölüm
19	34	Amfoterisin B dezoksikolat	450	7	?	Hayır	YBÜ'de ölüm
20	23	Lipozomal amfoterisin B	2200	11	Evet	Evet	Hayatta

* APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation.

tif saptandığı YBÜ hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, 172 hastada kültür pozitifliği ve bunların da 83'ünde İA saptanmıştır. Bu hastaların 50'sinde ise, İA için yüksek risk yaratan bir durumun olmadığı görülmüştür (4).

Yoğun bakım hastalarının solunum sekresyonlarında *Aspergillus* izolasyonu için risk faktörlerini ve bu hastaların

prognozlarını değerlendiren, çok merkezli prospektif bir diğer çalışmaya ise, dokuz ay boyunca, 73 YBÜ'ye kabul edilen ve yedi günden uzun süre kalan hastalar dahil edilmiştir. Toplam 1 756 hastanın 36'sında *Aspergillus* suşları izole edilmiş ve çok değişkenli analizde KOAH'ın varlığı ile steroid tedavisi alıyor olmak, *Aspergillus* izolasyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Hastaların 14'ünde *Aspergillus* suşlarının izolasyonu kolonizasyon olarak yorumlanırken, 20'sinde İA olarak yorumlanmıştır; ikisinde ise sınıflandırılmamıştır. Çalışmacılar solunum sekresyonlarından *Aspergillus* izole edilen yoğun bakım olgularında, pulmoner infeksiyon bulguları varlığında, tedavinin göz önüne alınması gerektiğini bildirmişlerdir. Çalışmada İA tanısı konulan olgulara uygulanan tedavi rejimleri ve sonuçları Tablo 1'de görülmektedir (5).

Özel olarak yoğun bakım hastalarında oluşan aspergillozun önlenmesi veya tedavisine yönelik bir kılavuz mevcut değildir. Yoğun bakım hastalarında günlük pratikte vorikonazolün klinik kullanımı ve tolere edilebilirliği, gözlemsel bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya, İspanya'nın 21 hastanesinde Şubat 2003-Ocak 2004 tarihleri arasında medikal-cerrahi YBÜ'ye yatan ve bilinen veya kuşku edilen fungal infeksiyon nedeniyle vorikonazol başlanan bütün hastalar dahil edilmiştir. Toplam 130 hasta (6.2 olgu/YBÜ) vorikonazol almış; fungal infeksiyonlar ise 50 olguda (%38.5) kanıtlanmış, 38 olguda (%29.2) yüksek olasılıklı olarak sınıflandırılmıştır. Etyoloji 103 hastada ortaya konmuş olup, en sık ajanlar *C. albicans* ve *A. fumigatus* olarak saptanmıştır. Hastaların %40.8'inde vorikonazol öncesi başka antifungal ajanlar kullanılmıştır. 21 hastada ise vorikonazol, diğer antifungal ilaçlarla birlikte kullanılmıştır. Klinik cevap 65 olguda (%50) kür veya düzelme şeklinde olmuş, 26 olguda (%20) başarısız olunurken, 39 olguda (%30) kararsız kalmıştır. 65 olguda yan etki saptanırken, olguların 21'inde yan etkilerin muhtemelen vorikonazole bağlı olduğu düşünülmüştür (6).

İA, yüksek mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Vandewoude ve arkadaşları (7) özel olarak yoğun bakım hastalarında İA'ya atfedilecek mortaliteyi, İA'lı 37 hasta ile aynı tanısı kategoriyeye giren ve APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) II skoru benzer 74 kontrol hastasını karşılaştırarak araştırmışlardır. İA'lı grup ile kontrol grubunda mortalite sırasıyla %75.7 ve %56.8 olarak saptanmış ve İA'ya atfedilen mortalite %18.9 olarak bildirilmiştir.

Sonuç olarak, bir yoğun bakım hastasında *Aspergillus* suşları için pozitif solunum yolu örneği göz ardı edilmemeli, bir yandan tanının doğrulanmasına çalışılırken bir yandan da pre-emptif antifungal tedavi başlanmalıdır (8). Kaspofungin ve vorikonazolün bulunmasıyla, tedavi seçenekleri önemli ölçüde iyileşmiştir. Günümüzde İA tedavisinde ilk seçenek olarak vorikonazol önerilmektedir (9). Ancak ne yazık ki, YBÜ'de İA ile yatan hastaların yaklaşık %50'sinde akut böbrek yetmezliği bulunmakta ve bu, vorikonazol tedavisi için bir kontrindikasyon oluştururken amfoterisin B ile tedaviyi de güçleştirmektedir. Böbrek yetmezliği bulunan bu hastalarda, kaspofungin kullanılması uygun olabilir; ancak bu ilacın İA tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılması ile ilgili olarak henüz veri bulunmamaktadır (1).

Candida Pnömonisi

Üst hava yolunun *Candida* ile kolonizasyonu, yoğun bakım hastalarında ve özellikle de mekanik ventilasyon uygulamalarında sıklıkla bildirilmekle birlikte bu durumun yorumlanmasında güçlük yaşanmaktadır. İnvazif hastalığa bağlı ventilatörle ilişkili pnömoni olguları tanımlanmış olsa da, *Candida*'nın alveoler pnömositlere afinitesi düşük olduğundan, histolojik olarak kanıtlanmış *Candida* pnömonisi nadir görül-

mektedir (10). Dolayısıyla, solunum yolu örneklerinden mayaların izolasyonu çoğunlukla invazif hastalık olmaksızın gerçekleşmektedir (11). Yoğun bakımda mekanik ventilasyon uygulanan olgularda *Candida* suşu izolasyonunun klinik önemini prospektif olarak araştıran bir çalışmada; nötropenik olmayan 25 hastadan, ölümlerinden hemen sonra bronkoskopik yöntemlerle birden fazla kültür ve biyopsi örneği alınmıştır. 10 hastada en az bir biyopsi örneğinin *Candida* için pozitif saptanmasına karşın histolojik incelemelerde hastaların yalnız ikisinde invazif pnömoni gösterilmiştir (12).

Bronkoalveoler lavaj (BAL) veya korumalı fırça ile alındıklarında dahi, havayolu örneklerinden izole edilen *Candida* suşlarının klinik önemini değerlendirmek güçtür (12,13). Yakın tarihte, travma YBÜ'ye yatan ve ventilatöre bağlanan hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, üç yıl boyunca yapılan tanısız BAL kültürlerinde *Candida* üremesi araştırılmıştır. Toplam 1 077 BAL kültürünün 85'inde (%8) *Candida* suşları üremiş (muhtemel 64 *Candida* pnömonisi atağı), hiçbirinde koloni sayıları bakteriyel ventilatörle ilişkili pnömoni için gereken tanısız eşik değerin ($\geq 10^5$ cfu/ml) üzerinde bulunmamıştır. Toplam 64 muhtemel pnömoni hastasından yalnızca ikisine sistemik antifungal tedavi verilmiş, üç hastaya da diğer bölgelerdeki eşzamanlı *Candida* üremesi için tedavi başlanmıştır. Olguların %92'si tedavisiz bırakılmasına rağmen, hiçbir olguda sonradan kandidemi gelişmemiş ve çoğunda takip BAL'ları *Candida* için negatif bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucunda, BAL'da ventilatörle ilişkili pnömoni için gereken tanısız eşik değerin altındaki *Candida* üremelerinde antifungal tedaviye gerek olmadığı belirtilmiştir (14).

Nadir görülen primer *Candida* pnömonisi dışında *Candida*, hematogen yayımla multipl pulmoner apselere de yol açabilir ki bu durum farklı bir antite olarak ele alınmalıdır. Bağışıklığı baskılanmamış bir yoğun bakım hastasında oluşan *C. albicans* apsesinde, üreyen *Candida* suşu flukonazole hassas olmasına karşın tedaviye cevap vermemiş, başlanan amfoterisin B tedavisi ile iki gün içinde hastanın ateşi kontrol altına alınmıştır (15).

YBÜ'lerde *Candida* infeksiyonlarının profilaksisi ile ilişkili olarak yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Erişkin travma ve cerrahi YBÜ'lerde uygulanan profilaksilerin sonucunu değerlendiren bir meta-analizde, azollerle profilaksinin kandidemi oranını, *Candida* infeksiyonuna atfedilen mortaliteyi ve toplam mortaliteyi azalttığı saptanmıştır (16). Bir başka çalışmada ise, invazif kandidiyaz için düşük risk taşıyan yoğun bakım hastalarında oral nistatin ile profilaksinin, *Candida* suşları ile kolonizasyonu etkin şekilde önlediği görülmüştür (17). Ancak yapılan bu çalışmalara rağmen yayımlanan çoğu kılavuzda yoğun bakım hastalarında antifungal profilaksi konusuna değinilmemektedir. Bu hastalarda profilaksi yapılmasını destekleyen uzmanların ortak görüşü ise, profilaksi uygulamasının kesinlikle yüksek riskli hastalarla sınırlandırılmasıdır (18).

Candida pnömonisinde kesin tanı, invazif hastalığın histolojik olarak gösterilmesine dayanır. Yoğun bakım hastalarında oluşan fungal infeksiyonların tedavisine odaklı bir derlemede, *Candida* pnömonisi için tedavi seçenekleri; [1] amfoterisin B (günde 0.6 mg/kg), [2] amfoterisin B'nin lipid formülasyonu (günde 1-5 mg/kg dozunda) ve [3] flukonazol başlangıçta günde 12 mg/kg, takiben İV-oral değişim ile günde 6 mg/kg) olarak belirtilmiştir (19).

Tablo 2. KGH'si Olan Olgularda *Candida* ve *Aspergillus* Dışında Görülen Fungal Pnömoni Etkenleri ve Verilen Tedaviler

Mantar	Klinik Tanı	Tedavi
<i>Trichosporon inkin</i>	Pnömoni, akciğer apsesi	Azoller (mikonazol, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol); amfoterisin B; kaspofungin; cerrahi (4 olgu); granülosit transfüzyonu (3 olgu)
<i>Trichosporon pullulans</i>	Pnömoni	Vorikonazol, amfoterisin B, kaspofungin
<i>Acremonium strictum</i>	Pnömoni	Amfoterisin B, ketokonazol

Sonuç olarak, immün yetmezlik için majör risk taşımayan olguların hava yolu örneklerinde *Candida* üremesi, klinik pratikte farklı yaklaşımlara neden olmaktadır (20). *Candida* kolonizasyonu ve enfeksiyon arasındaki bağı daha iyi anlamamızı ve nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında pre-emptif antifungal tedavinin indikasyonlarını kararlaştırmamızı sağlayacak ilave çalışmalara ihtiyaç vardır.

Primer İmmünoşüpre Hastalarda Pulmoner İnvazif Fungal İnfeksiyon Tedavi ve Profilaksisi

Primer immünoşüpre tablolarında fungal enfeksiyonlara yatkınlığın arttığı bilinmektedir. En sık olarak *Candida* ve *Aspergillus* türleri başta olmak üzere ve diğer fungal etkenler, kronik granümatöz hastalık (KGH), ciddi kombine immün yetmezlik, hiperimmünoglobülin E sendromu, myeloperoksidaz eksikliği, lökosit adezyon eksikliği, DiGeorge sendromu, X'e bağlı hiperimmünoglobülin M sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu gibi immünoşüpreyonun söz konusu olduğu durumlarda etken olabilmektedir (21).

KGH'si olan olgularda *Candida* türleri *Aspergillus* türlerine göre daha az sıklıkta hastalık oluşturmaktadır. Bu olgularda *Candida* türleri sıklıkla fungemi, menenjit gibi tablolara yol açmaktayken nadiren de pnömoni tablosuna yol açabilmektedir (22). *Candida dublinensis* ve *Aspergillus fumigatus*'a bağlı gelişen pnömonisi olan KGH'li bir olguda üç haftalık amfoterisin B dezoksikolat (1 mg/kg/gün) tedavisini takiben itrakonazol (10 mg/kg/gün) tedavisine yanıt alındığı bildirilmiştir (23).

Herbrecht ve arkadaşları (27)'nin yaptıkları bir çalışmada İA olgularının tedavilerinde vorikonazol ile amfoterisin B dezoksikolat karşılaştırılmış ve vorikonazol üstün bulunmuştur (24). KGH olan *A. nidulans*'ın etken olduğu pnömoni bir olguda kaspofungin (1 mg/kg/gün) ve lipozomal amfoterisin B (5 mg/kg/gün) kombinasyonu 21 gün verilmiş ve yanıt elde edilememiş; aynı olguda vorikonazol (ilk gün 2x6 mg/kg, idamesi 2x4 mg/kg/gün) ile başarı elde edilmiştir (25). *A. nidulans*'a bağlı pnömonisi olan bir başka KGH olgusunda ise altı haftalık amfoterisin B dezoksikolat tedavisine yanıt alınmamış ve vorikonazol ile başarı sağlanmıştır (26). *Aspergillus* ve diğer küf mantarlarının etken oldukları 8 KGH olgu serisinde posakonazol (3x400 mg) ile iyi yanıtlar elde edilmiştir.

KGH'si olan olgularda *Candida* ve *Aspergillus* dışında görülen etkenler ve kullanılan tedaviler Tablo 2'de verilmiştir (21).

İtrakonazolün KGH olan hastalarda profilaktik olarak kullanımı ile ciddi invazif fungal enfeksiyonların görülme sıklığını azalttığı bilinmektedir (21). KGH'si olan 39 olguya profilaktik olarak itrakonazol 100 mg/gün verilmiş ve etkili bulunmuştur (22).

Primer immünoşüpre grubu içinde yer alan, tekrarlayan pyojenik deri ve akciğer apseleri, dermatit ve serum immünooglobulin E düzeylerinde yükseklikle seyreden hiperimmünooglobülin E sendromu kliniğinde, bu duruma eşlik eden T

lenfosit anormallikleri gibi çeşitli immünolojik nedenlerden dolayı *Pneumocystis jirovecii* pnömonisinin (PCP) de geliştiği bildirilmiş ve bu olguların tedavisinde kotrimoksazol üç hafta süre ile kullanılmıştır (28).

Otoimmün İnflamatuvar Hastalığı Olan Hastalarda Pulmoner İnvazif Fungal İnfeksiyon Tedavi ve Profilaksisi

PCP, otoimmün hastalığı olanlarda sık görülen bir durum olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada romatoid artritli olgularda %0.13, sistemik lupus erythematosus'lu olgularda %0.8, polyarteritis nodosa'lı olgularda %1.2, Wegener granülomatozlu olgularda ise %12 sıklığında görüldüğü bildirilmiştir (29). Bu grup hastalarda kotrimoksazol oral veya parenteral olarak (15-20 mg/kg/gün trimetoprim, 75-100 mg/kg/gün sülfametoksazol) üç veya dörde bölünmüş dozlarla verilebilir. Bilindiği gibi trimetoprim dihidrofolat reduktazı, sülfametoksazol ise dihidropteroat sentazı inhibe ederek etkilerini göstermektedir. Ciddi klinik tablosu olanlarda veya gastrointestinal şikayeti olanlarda parenteral formu tercih edilmelidir. HIV enfeksiyonu olmayan kişilerde kotrimoksazol tedavisi iyi tolere edilebilmektedir. HIV enfeksiyonlu olgularda gelişen PCP için değişik alternatif tedaviler de kullanılmaktadır. Bu tedavi rejimlerinin HIV enfeksiyonu olmayan olgularda da uygulanması düşünülebilir. Örneğin trimetoprim 15-20 mg/kg/gün ile dapson 100 mg/gün verildiğinde, kotrimoksazol kadar etkili ve daha az toksik bulunmuştur. HIV enfeksiyonu olmayan kişilerde PCP tedavi süresi 14 gün olarak önerilmektedir (30).

Vaskülit ve otoimmün hastalıkların PCP gelişimine yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Bir olgu serisinde bu tür rahatsızlığı olan olguların %22'sinde PCP geliştiğinden bahsedilmektedir. Romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda kullanılan sitotoksik ajanlar ve TNF-alfa blokerleri bu olgularda PCP ve diğer fırsatçı enfeksiyonların gelişmesi açısından yatkınlık oluşturmaktadır. Yine bu grup hastalarda kotrimoksazol *Pneumocystis*'lere karşı en etkili ajandır (29). Düşük doz metotreksat alan romatoid artrit olgularında da tedaviden haftalar sonra PCP geliştiği bildirilmiş ve kotrimoksazol kullanımıyla yanıt alınmıştır (31).

Kotrimoksazolün profilaktik olarak Wegener granülomatozlu olgularda CD4+ hücre sayısı 300/mm³ altına düştüğünde kullanılması önerilmektedir (32).

Kortikosteroid Tedavisi Alan Hastada Tedavi ve Profilaksi

Kortikosteroid kullanımı PCP'ye yatkınlık oluşturan en önemli etkenler arasında yer almaktadır (33). Kronik sistemik kortikosteroid tedavisi alan ve dermatolojik hastalığı (pemfigus) bulunan olgulara da kotrimoksazolün haftada üç kez veya dapsonun 100 mg/gün verilebileceği bildirilmiştir (34). Rodriguez ve arkadaşları (29) prednizonun iki haftayı aşan bir süre içerisinde günde 20 mg ve üzerinde alınması durumunda anti-*Pneumocystis* profilaksisi indikasyonu olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka çalışmada ise günlük prednizon dozunun 30 mg'ın üzerinde olması durumunda PCP gelişme riskinin arttığından bahsedilmektedir (31).

Sonuç olarak HIV enfeksiyonu olmayan bağımsızlığı baskılanmış olgularda PCP profilaksisi için oluşturulmuş bir kılavuz yoktur. Ancak eldeki literatürler ışığında primer immün yetmezlikli olgular, ciddi protein malnütrisyonlular, CD4+ hücre sayısı 200/mm³ altında olanlar, sitotoksik veya immünoşüpresif tedavi alanlara profilaksi uygulanması tavsiye edilmektedir (30).

Sonuç olarak bu dört hasta grubunda görülen pulmoner fungal enfeksiyonların tedavi ve profilaksileri ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. Uygun tedavi ve profilaksi rejimlerinin belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

- Denning DW. Aspergillosis in "nonimmunocompromised" critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 580-1
- 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
- Bulpa PA, Dive AM, Garrino MG, et al. Chronic obstructive pulmonary disease patients with invasive pulmonary aspergillosis: benefits of intensive care? *Intensive Care Med* 2001; 27: 59-67
- 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(1): R31
- Garnacho-Montero J, Amaya-Villar 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(3): 191-9
- Alvarez-Lerma F, Nicolas-Arfelis JM, Rodriguez-Borregan JC, et al. Clinical use and tolerability of voriconazole in the treatment of fungal infections in critically ill patients. *J Chemother* 2005; 17(4): 417-27
- Vandewoude KH, Blot SI, Benoit D, Colardyn F, Vogelaers D. Invasive aspergillosis in critically ill patients: attributable mortality and excesses in length of ICU stay and ventilator dependence. *J Hosp Infect* 2004; 56: 269-76
- Vandewoude KH, Vogelaers D, Blot SI. Aspergillosis in the ICU – the new 21st century problem? *Med Mycol* 2006; 44(Suppl): 71-6
- Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 707-17
- Chastre J, Fagon JY. Ventilator associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 867-903
- Palabiyıkoğlu I, Oral M, Tulunay M. Candida colonization in mechanically ventilated patients. *J Hosp Infect* 2001; 47: 239-42
- el-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation of Candida species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-90
- Rello R, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of Candida spp. isolated from bronchoscopic samples in non-neutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-49
- Wood GC, Mueller EW, Croce MA, Boucher BA, Fabian TC. Candida sp. isolated from bronchoalveolar lavage: clinical significance in critically ill trauma patients. *Intensive Care Med* 2006; 32: 599-603
- Liolios A, Gressens B, Leonard I, Coche E, Hantson P. Candida albicans lung abscess sensitive to fluconazole and responding only to amphotericin B in a non-immunocompromised critically ill patient. *Can J Anesth* 2005; 52: 544-53
- Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1479-87
- Normand S, François B, Darde ML, et al. Oral nystatin prophylaxis of Candida spp. colonization in ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1508-13
- Eggimann P, Wolff M, Garbino J. Oral nystatin as antifungal prophylaxis in critically ill patients: an old SDD tool to be renewed? *Intensive Care Med* 2005; 31: 1466-8
- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of Candida species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 772-83
- Azoulay E, Cohen Y, Zahar J-R, et al. Practices in non-neutropenic ICU patients with Candida-positive airway specimens. *Intensive Care Med* 2004; 30: 1384-9
- Antachopoulos C, Walsh TJ, Roilides E. Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr* 2007; 166(11): 1099-117
- Gallin JI, Alling DW, Malech HL, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003; 348(24): 2416-22
- Miron D, Horowitz Y, Lumelsky D, Hanania S, Colodner R. Dual pulmonary infection with Candida dubliniensis and Aspergillus fumigatus in a child with chronic granulomatous disease. *J Infect* 2005; 50(1): 72-5
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15
- Rosen-Wolff A, Koch A, Friedrich W, Hahn G, Gahr M, Roesler J. Successful elimination of an invasive Aspergillus nidulans lung infection by voriconazole after failure of a combination of caspofungin and liposomal amphotericin B in a boy with chronic granulomatous disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 584-6
- Van't Hek LG, Verweij PE, Weemaes CM, van Dalen R, Yntema JB, Meis JF. Successful treatment with voriconazole of invasive aspergillosis in chronic granulomatous disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1694-6
- Segal BH, Barnhart LA, Anderson VL, Walsh TJ, Malech HL, Holland SM. Posaconazole as salvage therapy in patients with chronic granulomatous disease and invasive filamentous fungal infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1684-8
- Freeman AF, Davis J, Anderson VL, et al. Pneumocystis jirovecii infection in patients with hyper-immunoglobulin E syndrome. *Pediatrics* 2006; 118: 1271-5
- Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev* 2004; 17(4): 770-82
- Walzer PD, Smulian AG. Pneumocystis species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. New York: Elsevier Churchill Livingstone, 2005: 3080-94
- Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M. Pneumocystis jirovecii pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2006; 16(1): 36-8
- Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. *BMC Infect Dis* 2004; 4: 42
- Fishman JA. Prevention of infection due to Pneumocystis carini. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 995-1004
- Lemaire CM, Browning JC, Hsu S. Medical pearl: Pneumocystis pneumonia prophylaxis for patients on chronic systemic corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(1): 124-5

Solid Organ Transplant Alıcılarında Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarının Yönetimi

Vildan Avkan-Oğuz

Özet: *Solid organ transplantasyonu (SOT), son dönem organ yetmezliği olan olguların yaşam süresi ve kalitesini artırmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Ancak bu tedavinin başarılı olması için sağlanan immünosüpresyon, infeksiyonlara eğilimi artırmaktadır. İnfeksiyonlar arasında fungal infeksiyonlar hâlâ önemli bir mortalite nedenidir. İnvazif fungal infeksiyonu olan SOT alıcılarında da akciğer tutulumu göz ardı edilemez. Transplant tipine göre değişmekle birlikte, özellikle invazif aspergilloz tanısı alan olgularda akciğer tutulumu %90'ın üzerindedir. Bu nedenle bu makalede transplant tipine göre SOT alıcılarındaki pulmoner fungal infeksiyonlara yaklaşım, antifungal profilaksi ve tedavi gözden geçirildi.*

Anahtar Sözcükler: *Solid organ transplantasyonu, fungal infeksiyon, pulmoner tutulum.*

Summary: *Management of pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients. Solid organ transplantation (SOT) is a treatment method to improve survival rates and quality of life for patients with end-stage organ failure. However the immunosuppressive therapy applied for this treatment's success, significantly increases infectious complications. Amongst the infections, fungal infection still remains a major cause of mortality. In the SOT recipients with invasive fungal infection pulmonary involvement can not be excluded. Although the rate changes depending on the organ transplanted, more than 90% of SOT recipients who are diagnosed as invasive aspergillosis have pulmonary involvement. Therefore, in this article, the management of pulmonary fungal infection, antifungal prophylaxis and treatment of pulmonary fungal infection in the SOT recipients is reviewed according to the organ transplanted.*

Key Words: *Solid organ transplantation, fungal infection, pulmonary involvement.*

Giriş

Solid organ transplantasyonu (SOT), son dönem organ yetmezliği olan olguların yaşam süresi ve kalitesini artırmayı amaçlayan bir tedavi yöntemidir. Ancak bu tedavinin başarılı olması için sağlanan immünosüpresyon, infeksiyonlara eğilimi artırmaktadır. İnfeksiyonlar SOT yapılan olgularda zamanla değişim gösteren sürekli dinamik bir hedefdir. Farklı indüksiyon rejimlerinin ve yeni immünosüpresif ajanların kullanılması, yeni profilaktik ilaç uygulamalarının gündeme gelmesi SOT alıcılarında infeksiyon etkenlerini ve bu etkenlerle karşılaşma oranını değiştirmektedir. Karşılaşılan infeksiyonlar içinde fungal infeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Bu grup olgularda invazif fungal infeksiyon (İFİ) insidansı, transplante edilen organ tipine bağlı olarak %5-42 arasındadır (1). Fungal etkenler arasında *Candida* spp. en sık etkenidir, bunu *Aspergillus* spp. ve diğer mantar türleri izler. Ancak transplante edilen organ tipine bağlı olarak sık görülen fungal etken de değişebilir. Akciğer transplant alıcılarında *Aspergillus* infeksiyonları en yüksek oranda saptanırken, karaciğer transplant alıcılarında *Candida* infeksiyonlarının insidansı en yüksektir. Son dönemlerde uygulanmaya başlayan antifungal profilaksi protokolleri ile birlikte, *Candida albicans* dışı etkenler ve *Aspergillus* dışı küfler ile oluşan infeksiyonlarda artış olduğu bildirilmektedir (2). Bu bölümde kısaca pulmoner immünite ve patogenez, SOT olgularında pulmoner infeksiyon riskini artıran faktörler

ve transplant tipine göre en sık görülen fungal etkenlerin epidemiyoloji, klinik, korunma ve tedavisi gözden geçirilecektir.

Pulmoner İmmünite ve Patogenez

İnfeksiyon etkeni akciğere inhalasyon, aspirasyon ya da hematogen yol ile gelir. Normal konak yanıtı, hem özgül hem özgül olmayan immün yanıtıttan oluşur. İnhalasyon veya aspirasyon ile gelen etken, öncelikle nonspesifik lokal konak savunma sistemleri ile karşılaşır. Mukosilyer aktivite ve mekanik bariyerlerden kaçarak gaz değişim yüzeylerine ulaşabilen etkenler alveoler makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler (PNL)'ce karşılanır. Solunum yollarında bulunan hücrelerden salgılanan antimikrobik maddeler [kompleman, fibronektin, lokal immünooglobulinler (A,G), lizozim, sürfaktan protein A (SP-A) ve D (SP-D), laktoferrin, peroksidaz ve defensinler] direkt antimikrobiyal etki veya fagositozu kolaylaştırarak etkeni ortadan kaldırmaya çalışırlar. Bu maddelerden defensinler, güçlü katyonik peptidlerdir ve bakteriler, mantarlar ile bazı virüslere karşı geniş mikrobisid aktiviteye sahiptir. SP-A ve SP-D *Aspergillus* konidyumlarına bağlanarak alveoler makrofajlar ve PNL'lerce fagositozu kolaylaştırır ve etkeni ortadan kaldırmaya çalışır. Alveoler makrofajların fagositozun yanı sıra sitokin üretebilme ve antijeni işleyip T hücrelerine sunabilme yeteneği vardır. Kemokinler, TNF- α , IL-10, IL-12, IFN- γ , granülosit koloni stimüle eden faktör (G-CSF), akciğer immünitesinde önemli rol oynarlar. Tüm bu sistemlere karşı özellikle makrofaj içinde yaşamını sürdürebilen ve ya fagositozdan herhangi bir nedenle kaçabilen etkenler için,

Tablo 1. Pittsburgh Üniversitesi'nde 1990-2000 Döneminde SOT Yapılan Olgularda Kriptokokkozun Transplante Edilen Organ Tipine Göre Klinik Bulguları (8)

Transplante Edilen Organ Tipi	Pnömoni (%)	Menenjit (%)	Disemine Hastalık (%)
Kalp (n=13)	4 (31)	6 (46)	3 (23)
Akciğer (n=4)	3 (75)	0 (0)	1 (25)
Karaciğer (n=28)	13 (46)	10 (36)	3 (11)
Böbrek (n=9)	1 (11)	2 (22)	6 (67)
İncebarsak (n=1)	-	1 (100)	-
Toplam (n=55)	21	19	13

özgül hümmoral ve hücresele bağışıklığın gelişmesi pulmoner immüntenin son basamağını oluşturur. Bağışıklığın hümmoral tip mi hücresele tip mi olacağını, sitokinler, antijenin dozu, etkenin intrasellüler olup olmadığı, konağın genetik yapısı gibi pek çok faktör etkililer. Ek olarak akciğerdeki özgül ve özgül olmayan yanıt gelişimi pek çok sinyal oluşum mekanizması ile örtüşmektedir. Bu nedenle transplantasyon yapılan olgularda olduğu gibi ekzojen immünosüpresyon ile akciğer bağışıklık kaskadı içindeki birden fazla basamak inhibe edilebilir (3,4).

Bağışıklığı baskılanmamış konakta *Aspergillus fumigatus* konidyumlarının tip II pnömositler ve trakeal epitel hücreleri içine endositoz ile girdiği gösterilmiştir. İçinde konidyum bulunan konak hücrede, konidyumlar konak hücrenin mikrotübülleri-mikroflamanları ile etkileşir ve hücrenin oluşturduğu yalancı ayaklar (psödopod) ile çevrelenerek ortadan kaldırılır (5). Konak savunma sistemleri ile *Aspergillus* konidyumlarının temizlenemediği durumlarda konidyumlar genişler ve gelişerek hif formları oluşur. Akciğer dokusunda konidyal formun inkübasyon süresi iki gün-birkaç ay arasında değişkendir; *Aspergillus* türüne göre de değişir. Etkenin 37°C'de üreme hızı, patogeneze ve hastalığın ilerlemesinde etkili bir faktör olabilir. Hif formu oluşumunu doku invazyonu izler. Vasküler invazyon ve akciğer infarktları invazif pulmoner aspergilloz (İPA)'un klasik özelliğidir (6). Damar lümeni içinden ve dışından oluşan vasküler invazyon doku nekrozuna katkıda bulunur. İnvazif aspergilloz (İA)'da iki tip vasküler invazyon olur. Birinci tip akciğerlerde olur ve sık görülen tiptir. Bu tipte *A. fumigatus* hifleri akciğer epitelini içine penetre olduktan sonra akciğer endotel hücrelerinin yüzeyinden geçerek vasküler yatağa geçer. Burada vasküler invazyon ve intravasküler tromboza neden olur. İkinci tip vasküler tutulum genellikle immünosüprese konakta gelişir. Kan dolaşımına geçen hif formları kan yoluyla tüm vücuda yayılır ve hedef organlara ulaşarak lümen içinden vasküler endotel invazyonu yaparlar. Lümen içinden oluşan invazyonun daha fazla endotel hasarı yaptığı bildirilmektedir. Bu nedenle lokal olarak İA sürecince oluşan vasküler invazyonun patogenezinin, hematojen olarak yayılan aspergillozun patogenezinin farklı olabileceği vurgulanmaktadır (5).

Etyoloji ve Epidemiyoloji

SOT yapılan bütün olgularda saptanan pnömonilerin nedeni genellikle bakterilerdir. *Staphylococcus aureus*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* en sık nozokomiyal etkenlerdendir. Pnömonisi olan SOT olgularının %2-9'unda

Legionella türlerinin etken olduğu bildirilmektedir (7). Transplant alıcılarındaki fungal pnömoniler ise genellikle İA nedeniyledir ve *Aspergillus* pnömonisi insidansı transplantasyon sonrası erken dönemde %18-22'dir (4).

Solunum örneklerinden yapılan kültürlerde çoğunlukla *Candida* türleri izole edilmesine karşın, *Candida* türleri transplantasyon sonrası erken dönemde nadiren pnömoniyeye neden olur. SOT yapılan olgularda kandidiyazın en sık klinik tablosu oral kandidiyazdır (2).

Candida ve *Aspergillus* türlerini takiben *Cryptococcus*'lar üçüncü en sık İFİ nedeni olup, kriptokokkoz prevalansı %0.26-5 arasında değişir, mortalitesi %42'dir (2). SOT alıcılarında *Cryptococcus neoformans* nedeniyle pulmoner tutulum, santral sinir sistemi tutulumunu izleyen ikinci en sık bölgedir. Kriptokokkoz gelişen transplant olguları arasında, böbrek transplantasyonu yapılan olgularda disemine kriptokokkoz (en az iki sistem tutulumu) insidansı nispeten fazlayken, karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda ise pulmoner tutulum insidansı daha yüksektir. Pittsburgh Üniversitesi'nde 1990-2000 döneminde SOT yapılan olgularda kriptokokkozun transplante edilen organ tipi ve klinik bulguların değerlendirildiği çalışmanın bulguları Tablo 1'de sunulmuştur (8). Transplante edilen organ tipi ve immünosüpresif ilaç (özellikle kortikosteroid) kullanımına göre akciğer tutulumu ve klinik bulgular değişmektedir. İzole pulmoner kriptokokkozda asemptomatik veya spesifik olmayan bulgular saptanabilir. Kriptokok pnömonisi olgularında maligniteyi düşündürülen nodüler pulmoner infiltrasyonlar, mekanik ventilasyon gerektirecek akut solunum yetmezliği, plevral efüzyon ve bilateral pulmoner infiltrasyonlar görülebilir (2). SOT yapılan olgulardaki akciğer enfeksiyonlarının nedenleri arasında, çok daha az oranda, zigomikoz, histoplazmoz ve koksidioidomikoz sayılabilir. Histoplazmoz Amerika Birleşik Devletleri ve diğer Kuzey Amerika ülkelerinde, koksidioidomikoz da Amerika ve Kuzey Meksika'da endemik olup, bu bölgelerde transplantasyon yapılan olgularda sayılan etkenler arasında-

Zigomikoz SOT alıcılarında nadir bir komplikasyondur. Ekim 1970-Ekim 2002 dönemini kapsayan İngilizce literatürün tarandığı ve 106 olgunun değerlendirildiği bir çalışmada 28 (%24.1) pulmoner zigomikoz olgusu bildirilmiş olup, transplante edilen organ tipine göre klinik tablonun değiştiği ve diseminasyon riskinin karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda en fazla olduğu gösterilmiştir. Karaciğer transplantasyonu yapılan 19 olgunun 5 (%26.3)'ünde pulmoner tutulum olmadan disemine zigomikoz olduğu bildirilirken, pulmoner zigomikoz olgularının 19'unun böbrek, ikisinin akciğer ve yedisinin kalp transplantasyonu yapılan olgular olduğu saptanmıştır. Olgularda ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı vardır. Pulmoner lezyonların en sık görülen radyolojik bulgusu kavi-

Tablo 2. SOT Yapılan Olgularda İnvazif Fungal İnfeksiyon Gelişimi İçin Genel Risk Faktörleri (2,12)

- **Teknik ve anatomik sorunlar**
Cerrahin yeteneği ve operasyon yönetimi
Vasküler kateter kullanımı
Drenaj kateterleri ve endotrakeal tüp varlığı
- **Mikroorganizma karşılaşma yoğunluğu**
Toplum kaynaklı etken ile karşılaşma
Nozokomiyal etken ile karşılaşma
- **Net immünoşüpresyon durumu**
Uygulanan immünoşüpresif tedavi
Otoimmün hastalık varlığı
Nötropeni, lenfopeni
Metabolik bozukluk, renal yetmezlik,
hepatik yetmezlik vs.
Sitomegalovirus ve herpesviruslarla oluşan
viral enfeksiyon varlığı
Steroid veya monoklonal antikorlarla rejeksiyon tedavisi

tasyon (%60) olup, olguların %32'sinde konsolidasyon ve %5'inde nodüler lezyonlar görülmektedir. Böbrek transplantasyonu yapılanlarda ise akciğer parenkimi tutulmadan endobronşiyal ve mediastinal zigomikozun da gelişebildiği vurgulanmaktadır (9).

SOT yapılan olgularda *Pneumocystis jirovecii* için antimikrobiyal profilaksi uygulanmadığı durumlarda, transplantasyonu izleyen ilk yıl içinde pnömoni insidansının sekiz kat daha fazla olduğu, olguların %17'sinde *P. jirovecii* pnömonisi (PCP) gelişebileceği bildirilmiştir (10). Akciğerler *P. jirovecii*'nin ilk hedefidir ve akciğer, akciğer-kalp transplantasyonu yapılan olgularda diğer SOT yapılan olgulara göre enfeksiyon insidansı daha fazladır. Ancak profilaksi uygulamaya başladıktan sonra PCP insidansında dramatik bir azalma saptandığı belirtilmektedir (11,12).

Risk Faktörleri

SOT alıcılarında akciğer enfeksiyonu riskini etkileyen faktörler, transplant alıcılarındaki genel enfeksiyon riskini artıran faktörlerden farklıdır. Bu faktörlerin bir veya birden fazlasının katkısı sonucu olguda net immünoşüpresyon durumu ile birlikte enfeksiyona duyarlılık ortaya çıkar. Net immünoşüpresyon durumu, birden fazla faktörden etkilenen bir durumdur (Tablo 2). Bu durumda duyarlı konakta, transplant tipi/anatomik lokalizasyonu ve etkenle karşılaşma yoğunluğuna bağlı olarak farklı mikroorganizmalar ile enfeksiyon gelişebilir. Örneğin, yoğun immünoşüpresyon yapılan durumlarda çok kısa süreli ve az sayıda mikroorganizma ile karşılaşma sonrası, virülansı düşük mikroorganizmalarla enfeksiyon oluşma riski çok az olan durumlarda bile invazif enfeksiyon gelişebilir (13). Net immünoşüpresyonu etkileyen faktörlerden bazıları direkt enfeksiyon oluşumunu da artırır. Örneğin çoğu transplant olgusunda diabetes mellitus (DM), renal yetmezlik (RY), malnütrisyon gibi alta yatan kronik hastalığın varlığı enfeksiyon riskinin artmasına katkıda bulunur. Transplant olgularında Epstein-Barr virusu (EBV), sitomegalovirus (CMV), HIV, hepatit C virusu (HCV) gibi vi-

ruslarla oluşan enfeksiyonun eşlik etmesi hem bakteriyel hem fungal etkenlerle enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırır. Ek olarak lokal konak savunmasının bozulması enfeksiyon için ortam hazırlar. Akciğer transplant olgularında öksürük refleksinin azalması, bronşiyal mukozada iskemik hasar, mukosilyer aktivitenin ve lenfatik drenajın bozulması grafit denerasyonu ile ilişkilidir (4). Tüm SOT yapılan olgularda mekanik ventilasyon gereksinimi ile yoğun bakım ünitesinde uzun süre yatış, transplantasyon sonrası tekrar cerrahi girişim gereksinimi, primer graft fonksiyon bozukluğu ve aktif CMV hastalığı gibi bazı risk faktörleri ise ortak genel risk faktörleridir (12).

SOT yapılan olgularda İFİ gelişen durumlarda akciğer tutulumu göz ardı edilemez. SOT yapılan ve İA tanısı alan olgularda akciğer tutulumu %90'ın üzerindedir (1). Bu nedenle İFİ gelişimi için genel risk faktörleri Tablo 2'de; fungal etken ve transplante edilen organa özgü risk faktörleri de Tablo 3'te sunulmuştur (2). İnvazif pulmoner fungal enfeksiyon gelişen olguların %88'inde, sayılan risk faktörlerinden en az üç tanesinin bulunduğu bildirilen seriler vardır (14). Daha fazla sayıda risk faktörü olan olgular, pulmoner fungal enfeksiyon gelişimi için iyi birer adaydır.

Transplant Tipine Göre Pulmoner Fungal İnfeksiyonlar

Kalp Transplantasyonu

Bu olguların %28-40'ında akciğer enfeksiyonu saptanır. Literatürde kalp transplantasyonu yapılan olgularda pulmoner komplikasyon gelişimi ve alıcının yaşı arasında ilişki olduğu bildirilmektedir (15). Pulmoner enfeksiyonların yarısı bakteriyel ve nozokomiyal orijinlidir. Fungal enfeksiyonlar genellikle deri ve mukozalarda kolonize olan ve akciğer dışı sistemleri tutan *Candida* türleri ile oluşan enfeksiyonlar ve *Aspergillus* türleri ile oluşan enfeksiyonlardan oluşur. İnvazif *Candida* enfeksiyonları genellikle kandidemi ile sınırlıdır (12). Aspergilloz ise İFİ'nin en sık nedenidir ve olguların %1-14'ünde saptanır. Kolonize (balgam kültüründe *Aspergillus* üremesi olan ancak invazif hastalık gelişmeyen) ve İPA tanısı alan kalp transplant alıcılarının karşılaştırıldığı çalışmada, her iki durumda da en sık transplantasyon nedeninin koroner arter hastalığı olduğu, ancak klinik olarak önemli farklılıklar bulunduğu vurgulanmaktadır. İPA gelişen grupta ateş, olguların %52'sinde saptanırken; kolonize grupta ateş, olguların %8'inde vardır. Balgamda *Aspergillus* türleri üreten olgular arasında, İPA tanısı için ateşin duyarlılığı %52, özgüllüğü %92 ve pozitif prediktif değeri %86'dır. Tek başına öksürük varlığı her iki grup arasında, anlamlı bir farklılık göstermezken, ateş ile birlikte öksürük varlığı İPA olma olasılığını artırır. Balgam kültüründe *Aspergillus* üremesi ile birlikte ateş ve öksürüğü olan olgularda İPA tanısı için duyarlılık %36, özgüllük %96 ve pozitif prediktif değer %90'dır (16).

P. jirovecii profilaksisi yapılmadan kalp transplantasyonu yapılan olgularda enfeksiyon insidansı %5'tir (7).

Bakteriyel ve fırsatçı etkenlerle oluşan erken dönem nozokomiyal pnömonisi olan olgularda, pnömoniyle ilişkili mortalite oranı %14.7'dir. Mortaliteyi etkileyen akciğer dışı diğer nedenler kardiyak yetmezlik, menenjit, bakteriyemi ve akut rejeksiyondur (15).

Tablo 3. Fungal Etken ve Transplante Edilen Organa Özgü Risk Faktörleri (2,19,29)

Transplante Edilen Organ (İFİ İnsidansı)	Fungal Etken	Risk Faktörleri
Pankreas (%6-38)	<i>Candida</i> türleri (%97-100)	Enterik drenaj Vasküler graft trombozu Reperfüzyon sonrası pankreatit Graft fonksiyon bozukluğu/ rejeksiyonu
İncebarsak (%40-59)	<i>Candida</i> türleri (%90)	Yoğun immünoşüpresyon Anastomoz kaçağı Çoklu organ transplantasyonu Transplantasyon öncesi fulminan hepatik yetmezlik Ciddi immünoşüpresyon Monoklonal antikor kullanımı Primer allograft yetmezliği Transplantasyon tekrarı Böbrek replasman tedavisi gereksinimi CMV veya herpesvirus-6 enfeksiyonu
	<i>Aspergillus</i> türleri (%9-34)	Uzun süre komplikasyonlu transplantasyon operasyonu İzlemde tekrar cerrahi girişim gereksinimi Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı Fazla miktarda (>50 ünite) kan transfüzyonu
Karaciğer (%4-42)	<i>Candida</i> türleri (%35-91)	CMV enfeksiyonu Ciddi immünoşüpresyon Hava yolu iskemisi Reperfüzyon hasarı Tek akciğer transplantasyonu Bronşiyal stent varlığı Hipogammaglobülinemi <i>Aspergillus</i> kolonizasyonu
	<i>Cryptococcus</i> türleri	
Akciğer (%10-44)	<i>Aspergillus</i> türleri (%25-50)	

Akciğer ve Akciğer-Kalp Transplantasyonu

Bu olgularda İFİ oranı kalp transplantasyonu yapılanlardan daha yüksektir. İA, akciğer ve kalp-akciğer alıcılarının %3.3-16'sında gelişir. Akciğer transplantasyonu yapılanların %26'sında *Aspergillus*'lar ile hava yolu kolonizasyonu saptanırken, %5'inde lokal trakeobronşit ve %5'inde invazif pnömoni saptanır. Hava yolu kolonizasyonu saptanan olguların yaklaşık %3'ünde de invazif hastalık gelişir. Lokal trakeobronşiti olan olguların %82'si tedaviye yanıt verirken, pnömoni ve invazif hastalığı olan olguların ancak %41'inde tedaviye yanıt alınır. Anastomoz bölgeleri kan akımında sorun olması ve dikiş materyalinin varlığı nedeniyle, özellikle *Aspergillus* enfeksiyonlarına duyarlıdır ve ciddi hava yolu komplikasyonları ortaya çıkar (1,12). Bronşiyal anastomoz bölgelerinde gelişen lokalize aspergilloz, akciğer transplantasyonu yapılan olgularda anlamlı morbiditenin önemli bir nedenidir.

Akciğer transplant alıcılarında *Candida* enfeksiyonlarının potansiyel kaynağının vericinin organları olabileceği bildirilmiştir. Karyotipik analizlerle transplant alıcısında gelişen diseminasyon hastalığının nedeninin, verici akciğerinde bulunan *Candida* enfeksiyonu olduğu gösterilmiştir (7). Kalp-akciğer veya akciğer transplant alıcılarında *Candida* enfeksiyonlarının klinik formları trakeobronşitten sistemik invazif hastalığa kadar

değişir. Enfeksiyonun başlangıç zamanı *Aspergillus* enfeksiyonlarının klinik formlarına göre değişir. İPA ve diseminasyon anlamı olarak trakeobronşitten daha geç dönemde görülür. Trakeobronşit ve bronşiyal anastomoz enfeksiyonlarının %75'i transplantasyonun erken döneminde üç ay içinde saptanırken, invazif pulmoner enfeksiyonların %18'i ve diseminasyon aspergillozun %7'si saptanır (17). İnvazif kandidiyaz ve bronşiyal enfeksiyon sonucu anastomoz açılması, mikotik anevrizma ve mediyastinit de görülebilir.

P. jirovecii profilaksisi yapılmadan akciğer transplantasyonu yapılan olgularda enfeksiyon riski en fazladır ve olguların %80'inde pnömoni gelişir. Yüksek insidansı etkileyen faktörler arasında lokal defans mekanizmalarında bozukluk, immün efektör hücreler ve transplante edilen organdaki parenkimal hücreler arasındaki uyumsuzluk sayılabilir. Enfeksiyon genellikle transplantasyondan sonra dördüncü ayda ortaya çıkar. Olgular çoğunlukla semptomsuzdur ve %40'ında akciğer grafisi normaldir; transplantasyon sonrası rutin yapılan bronkoskopiler sırasında etken saptanır. Etken, olgular HIV ile enfekte olmadıkça, transplantasyon yapılanlarda nadiren tanı alır. Tanı için bronkoalveoler lavaj yapılması gerekir. Bakteriyel veya CMV gibi viral etkenlerle birliktelik sıklıkla (7).

Karaciğer Transplantasyonu

Bu olgularda diğer SOT yapılan olgulardan daha fazla oranda fungal infeksiyon riski vardır. İnsidans %16-42 ve ölüm oranı %25-75'tir. Fungal infeksiyonların %80'i ilk ayda, %90'ı ilk iki ayda oluşur. Karaciğer transplant alıcılarında pnömoni insidansının nispeten düşük olmasına karşın, pnömoni gelişen olgularda mortalite oranı yüksektir. Karaciğer transplantasyonu yapılan 131 olgunun, transplantasyon sonrası 68'inde (%42.7) pulmoner komplikasyon saptanmış ve bu olguların 50'sinde (%73.5) plevral efüzyon saptanırken, biri solunum yetmezliğiyle birlikte olmak üzere yedi (%10.3) olguda pnömoni tanısı konmuştur. Pnömoni tanısı alan olguların ikisinde (%28.6) etken *Aspergillus* türleridir. Pnömoni için anlamlı risk faktörleri ise; akciğer grafisinde yeni pulmoner infiltrasyon görüldüğünde saptanan, yüksek serum total bilirübin ve kreatinin düzeyi, hemodiyaliz uygulanması ve önceden allograft rejeksiyonu varlığı olarak belirtilmektedir (18). *Aspergillus* infeksiyonu insidansı *Candida* infeksiyonlarından daha fazla olan kalp, akciğer ve kalp-akciğer transplant alıcıları ile karşılaştırıldığında, İFİ gelişen karaciğer transplant alıcılarının yarısından fazlasında (%62-91) etken *Candida* türleridir (19). *Candida* için retikuloendotelial sistem fonksiyon yetersizliği, barsak mukozasında translokasyon önemli patojenik faktörlerdir. Ancak *Candida* türleri ile oluşan infeksiyonların çoğu endojen kaynaklıdır ve karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda *Candida* infeksiyonları, pnömoniden ziyade genellikle cerrahi alan infeksiyonu veya intravasküler kateter ile ilişkili kandidemidir (20).

Ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda İFİ riski %6-47'dir. Prospektif gözlemsel İFİ riski düşük ve antifungal profilaksi uygulanmayan 200 ortotopik karaciğer transplantasyonu olgusunun operasyon sonrası 100 gün izlendiği bir çalışmada, yedi olgu çalışma dışı bırakıldıktan sonra, 193 olgunun yedi (%4)'sinde İFİ saptandı. Bu olguların üçü invazif kandidiyaz, üçü İA ve biri disemine kriptokokkozdu (21). Karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda *C. neoformans* infeksiyonlarının insidansı, *Aspergillus* türleri ile oluşan infeksiyonlardan daha yüksek olabilir. Bazı transplantasyon merkezlerinde, *C. neoformans*, İFİ nedeni olan ikinci en sık etkindir (19).

İA infeksiyonları için orta derecede risk bildirilmiş olup insidans %1-8 oranında saptanır ve ölüm oranı %80-100'dür. Retransplantasyon İA için anlamlı bir risk faktördür ve retransplantasyon yapılan olgularda İA riski 30 kat artar. Retransplantasyon yapılan 67 olgunun 17 (%25)'sinde İA geliştiği ve 17 olgunun sadece altı (%35.2)'sında pulmoner tutulum saptandığı bildirilmektedir (22).

P. jirovecii profilaksisi yapılmadan karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda infeksiyon insidansı %9'dur.

Böbrek Transplantasyonu

Bu olgularda diğer SOT yapılanlarla karşılaştırıldığında fungal infeksiyon insidansı daha düşüktür (8,12). İA insidansı da %0.7-4 olup, diğer SOT yapılan olgulardan daha azdır. Ancak İA gelişen olgularda pulmoner tutulum ön plandadır (7). Transplantasyon yapılmış 127 olgunun izlendiği bir çalışmada, 65 (%51) olguda 127 infeksiyon atağı saptandığı bildirilmektedir. İnfeksiyon gelişen olguların altısında 10 pnömoni atağı belirlendiği, ancak olguların hiçbirinde *P. jirovecii*

pnömonisinin görülmediği vurgulanmaktadır. Pnömoni gelişen olgulardan sadece bir tanesi disemine *Rhizopus* infeksiyonu tanısı alan fungal infeksiyondur. Genelde toplam altı olguda sekiz fungal infeksiyon atağından yedisinin *Candida* türleri ile oluşan üriner sistem infeksiyonu, özofajit, peritonit ve kandidemi olduğu, birinin ise pulmoner tutulumlu disemine *Rhizopus* infeksiyonu tanısı aldığı saptanmıştır. Disemine *Rhizopus* ve disemine *C. albicans* fungemisi gelişen iki olgunun mortalitesi sonucu fungal infeksiyonlara atfedilen mortalite oranının da % 1.5 olduğu belirtilmektedir (23).

Son yıllarda böbrek transplant alıcılarında gelişen fırsatçı infeksiyon insidansının merkezden merkeze değişmekle birlikte artmakta olduğu ve bu infeksiyonlar nedeniyle transplant alıcılarının %15'inden fazlasının öldüğü bildirilmektedir. Farklı nedenlerle immünosüpresyon uygulanmış ve fırsatçı infeksiyon saptanmış 251 olgunun 15 yıllık değerlendirilmesi sonucu; 84 (%33.4) olguda böbrek transplantasyonu nedeniyle immünosüpresyon uygulandığı ve bu olgularda diğer immünosüpresyon (AIDS, malignite, DM, kronik karaciğer yetmezliği vs.) uygulananlardan daha fazla oranda fırsatçı fungal infeksiyon saptandığı vurgulanmaktadır. Saptanan fırsatçı infeksiyonların 46 (%55)'sının İFİ olduğu belirtilmektedir. En sık fungal etkenlerin *Candida* ve *Aspergillus* türleri ile olduğu bildirilmesine karşın, ciddi seyirli infeksiyon etkenleri *Cryptococcus*, *Mucor* ve *Aspergillus* türleridir (24). Pulmoner *Aspergillus* infeksiyonu olan olgularda antifungal tedaviye rağmen mortalite oranı %66-99 olarak bildirilmektedir. Akciğer grafisinde kaviter lezyon saptanan olguların prognozunun difüz infiltrasyon saptanan olgulardan daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Ülkemizden yapılan çalışmalarda *Aspergillus* infeksiyonu için mortalite oranı %40 olarak saptanmıştır (25,26).

P. jirovecii profilaksisi yapılmadan böbrek transplantasyonu yapılan olgularda infeksiyon insidansı %2'dir (7).

Böbrek-Pankreas Transplantasyonu (BPT)

Bu tip transplantasyon, nefropati gelişmiş insüline bağımlı DM olgularında uygulanmakta olup, infeksiyonlar en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. 1988-2004 yılları arasında BPT yapılmış 51 olgunun değerlendirildiği çalışmada transplantasyon sonrası 102 infeksiyon atağı saptanmış olup, bu atakların 72'sinde bakteriyel (13'ü pnömoni), 21'inde viral ve sekizinde fungal etkenler gösterilmiştir. Fungal infeksiyonların beşinde etkenin santral sinir sistemi tutulumu ile *C. neoformans*, üçünde gastrointestinal sistemin tutulumu ile *Candida* türleri olduğu bildirilmiştir. Olguların hiçbirinde fungal pnömoni saptanmamıştır (27).

İncebarsak ve Multiviserel Organ Transplantasyonu (İB/MVT)

Çok az merkezde uygulanır. Transplante edilen organ steril değildir ve transplante edilen organ rejeksiyonunu önlemek için yüksek doz immünosüpresyon gerekir. İncebarsak transplantasyonunu izleyen İFİ riski %33-59 arasındadır. Transplantasyon sonrası ilk ayda bakteriyel patojenler, 1-6 ay arasında CMV gibi fırsatçı etkenler daha ön planda görülürken, transplantasyon sonrası herhangi bir dönemde özellikle kandidemi ve İA gelişebilir. Transplantasyon sonrası ortalama 524 gün süreyle 19 olgunun izlendiği (13 incebar-

Tablo 4. SOT Yapılan Olgularda Önerilen Güvenli Yaşam Önerileri ve Kanıt Düzeyleri (30)

Solunum sistemi infeksiyonu olan olgularla temastan kaçınılmalı	AIII
Mümkün değilse hem indeks olgu hem transplantasyon yapılan olgu cerrahi maske takmalı	CIII
Özellikle mukoza teması öncesi eller doğru ve sık yıkanmalı	BIII
Metro, market, asansör gibi solunum sistemi infeksiyonu olan olgu ile temas olasılığı fazla olan kalabalık yerlerden kaçınılmalı	BIII
Sigara içmemeli ve pasif sigara içicisi konumunda kalınmamalı	CIII
Özellikle <i>Aspergillus</i> sporları ile karşılaşma riskine neden olabileceğinden esrar kullanılmamalı	BIII
İnşaat, bahçe işleri, tarımsal faaliyetler, kazı işleri ve diğer <i>Aspergillus</i> sporlarının yüksek konsantrasyonda bulunabileceği tozlu alanlardan kaçınılmalı	-
Güvercin başta olmak üzere kuş gübresi ile temas edilmemeli, kümes ve mağaralara girilmemeli	-

sak + 6 MVT) ve 100 infeksiyon atağının değerlendirildiği bir çalışmada, beş olguda altı (0.2 atak/kişi/yıl) fungal atak saptandığı bildirilmektedir. Atakların üçü *C. albicans* peritoniti, özofajiti ve orofaringeal kandidiyaz, biri *Candida krusei* nedeni fungemi ve diğer iki atak *A. fumigatus* İFİ'si olup bir olguda histopatolojik olarak doğrulanmış pnömonidir (28).

Solid Organ Transplantasyonu Yapılan Olgularda Antifungal Profilaksi

SOT yapılan olgularda akciğer infeksiyonuna neden olan etkenler damlacık/hava yolu ile veya kontamine ellerin direkt mukoza teması ile bulaşır. Öncelikle bu etkenlerle bulaşın önlenmesine yönelik önlemlerin alınması infeksiyon gelişme riskini azaltır. Bu önlemler ve kanıt düzeyleri Tablo 4'te sunulmuştur (30).

SOT yapılan olgularda fungal infeksiyonlar transplantasyon sonrası ilk altı ay içinde siktir ve mortalite oranı, invazif *Candida* infeksiyonlarında %70'e, aspergilloz olgularında %100'e çıkabilir (31). İFİ gelişme riski transplante edilen organ ve olası fungal etkene göre değiştiği için, profilaksi de olası etken-risk-transplant tipi dikkate alınarak uygulanabilir. Amerikan Transplantasyon ve Amerikan Transplant Cerrahları Dernekleri (The American Society of Transplantation ve American Society of Transplant Surgeons) transplante edilen organa spesifik profilaksi önermektedir (32).

Bağışıklığı baskılanmış olgularda profilaksi çalışmalarında önceleri oral yoldan kullanılan, ancak gastrointestinal sistemden emilimi olmayan nistatin, amfoterisin B, klotrimazol gibi ilaçlar denenmiş ve etkilerinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Ancak 1980'lerde azollerin kullanıma girmesi ve 1990'ların başında flukonazol profilaksisinde başarılı sonuçlar elde edilmesi çalışmalara hız kazandırmıştır (1,2).

Kalp Transplantasyonu Yapılan Olgularda Profilaksi

Transplantasyon sonrası antifungal profilaksi sıradan bir yaklaşım değildir. Bununla birlikte yapılan profilaksi çalışmalarında inhalasyon ile kullanılan klasik amfoterisin B (AmB-d)'nin yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (33). Başka bir çalışmada, profilakside oral itraconazol (transplantasyon sonrası 3-6 süre 400 mg/gün) kullanımının transplantasyondan sonra yaşam süresini ortalama bir yıl süre ile artırdığı ve itraconazol profilaksisinin bağımsız koruyucu bir faktör olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada, transplantasyon sonrası olgunun tekrar operasyona alınması, hemo-

diyalize girmesi veya CMV infeksiyonu saptanmasının İA için bağımsız risk faktörleri olduğu vurgulanarak, riski artıran en az bir veya daha fazla durum varlığında, transplantasyon sonrası itraconazol profilaksisi önerilmektedir (34).

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan ve *Candida* kolonizasyonu saptanan sol ventrikül destek cihazı (ventricular assist device, VAD) kullanılan olgularda flukonazol kullanımı invazif kandidiyaz gelişimini önler. VAD içinde infeksiyon saptanırsa infekte kısım değiştirilmeli ve antifungal tedavi transplantasyona kadar sürdürülmelidir. Transplantasyon sonrası da tam süre bilinmemekle birlikte antifungal tedaviye devam edilmelidir (29).

Akciğer Transplantasyonu Yapılan Olgularda Profilaksi

Transplantasyondan önce *Aspergillus* türleri ile kolonize olan olgularda itraconazol kullanımının İFİ gelişimini önlediğini bildiren birkaç vaka serisi vardır (35,36). Transplantasyon sonrası altı ay süreyle 400 mg/gün itraconazol kullanımının, hem infeksiyon gelişimini önlediği hem de takrolimus dozunu azaltması nedeniyle tedavi maliyetini düşürdüğü vurgulanmaktadır (35). Antifungallerin aerosolize veya inhaler kullanımı da *Aspergillus* infeksiyonlarını önleyebilir. Örneğin profilaksi için nebülize AmB-d kullanımının *Aspergillus* infeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak nebülizasyon süresi, sıklığı ve uygun dozu konusunda fikir birliği olmaması sorundur. Aerosolize lipid formülasyonlu amfoterisin B, nebülize AmB-d ile karşılaştırıldığında güvenilirliği benzerdir, fakat bu çalışmaların hiçbirisi etkinlikteki farklılığı saptayabilecek düzeyde değildir (29).

Tek merkezli randomize edilmemiş retrospektif bir çalışmada yüksek riskli [transplantasyon öncesi veya sonrası *Aspergillus* türleri (*A. niger* hariç) ile kolonize olan] hastalarda vorikonazol ile itraconazol+inhale amfoterisin B kullanımı sonucu, her iki gruptaki fungal infeksiyon oranı araştırılmıştır. Vorikonazol 65 olguda 2x6 mg/kg İV ve takiben 2x200 mg oral; itraconazol 2x200 mg/gün ± inhale amfoterisin B 35 olguda kullanılmış ve vorikonazol kullananlarda fungal infeksiyon gelişme oranının azaldığı bildirilmiştir. Ancak yan etkiler açısından vorikonazol kullananların %14'ünde ilacın kesilmesi gerekirken, diğer grupta bu oran %8 olarak belirlenmiştir. Vorikonazol profilaksisinin bir alternatif olabileceği, ancak hepatotoksisite ve nefrotoksisiteden kaçınmak amacıyla olgularda karaciğer enzimleri ve kalsinörin inhibitörlerinin monitörizasyonunun gerekliliği vurgulanmıştır (29,37).

Karaciğer Transplantasyonu Yapılan Olgularda Profilaksi

Yüksek riskli olgularda antifungal profilaksi önerilir. Randomize çift kör plasebo kontrollü 212 karaciğer transplantasyonu yapılan olgunun değerlendirildiği bir çalışmada, 400 mg/gün flukonazol kullanımının fungal infeksiyon oranını %23'ten %6'ya düşürdüğü bildirilmektedir (38). Profilaksi için altı çalışmayı (beş tanesi çift kör, plasebo kontrollü) kapsayan bir meta-analizde ise flukonazol, itrakonazol veya lipozomal amfoterisin B (L-AmB) kullanılan 698 olgu analiz edilmiştir. Bu analizde profilaksi ile kanıtlanmış fungal infeksiyon, İFİ ve atfedilebilir mortalite oranlarının azaldığı bildirilmektedir. Özellikle *C. albicans* infeksiyonları ve bu etkene atfedilen mortalitenin azaldığı, *Candida* infeksiyonları için azol profilaksisinin yeterli olduğu ve uygun antifungalin flukonazol olduğu vurgulanmaktadır. Profilaksi almayan grup ile karşılaştırıldığında; profilaksi alan grupta *C. albicans* dışı *Candida*'larla infeksiyon atağının daha fazla olduğu, özellikle *C. glabrata* infeksiyonlarının profilaksi alan grupta %56, almayan grupta ise %32 oranında saptandığı ve profilaksi uygulamanın İA infeksiyonuna karşı etkili olmadığı belirtilmektedir. *Aspergillus* infeksiyonlarını önlemek için 2.5-5 mg/kg/gün L-AmB kullanımının küf infeksiyonlarının insidansını azalttığı gösterilmiştir (39).

Karaciğer transplantasyonu yapılan orta riskli olgularda %10 oranında İFİ öngörüldüğü düşünülerek yapılan hesaplamalara göre, bir hastada İFİ önlenmesi için 14 hastanın flukonazol alması gerekmektedir. Riskin daha düşük olduğu gruplarda ise örneğin %5 oranında İFİ görülen bir grupta, bir hastada İFİ'yi önlemek için 35 hastanın flukonazol alması gerekecektir. Bu durumda profilaksi kararı alınırken sağlanacak yararın daha büyük olduğu yüksek riskli gruplar tercih edilmelidir. Retransplantasyon, fulminan hepatit, preoperatif immünoşüpresif tedavi ve infeksiyon veya operasyona bağlı komplikasyonları olan hastalarda İFİ oranı yaklaşık %25 olarak verilmektedir. Bu grupta bir İFİ'yi önlemek için yalnızca altı hastanın profilaksi alması yeterlidir (31). Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Diseases Society of America, IDSA) kılavuzlarına göre karaciğer transplant alıcılarına, özellikle de İFİ açısından yüksek riskli olanlara, operasyon sonrası erken dönemde antifungal profilaksi önerilir (AI) (40). Bütün araştırmacılar yüksek riskli grupta antifungal profilaksinin yaklaşık dört hafta veya komplikasyonlar devam ettiği sürece kullanılmasını önermektedirler (29).

Böbrek Transplantasyonu Yapılan Olgularda Profilaksi

Bu olgularda İFİ'lere karşı profilaksi önerilmemektedir (29).

Pankreas Transplantasyonu Yapılan Olgularda Profilaksi

Yüksek riskli olgularda fungal infeksiyon gelişimini önlemek için flukonazol ile profilaksi yapılabilir. Retrospektif olarak 445 pankreas transplantasyonu yapılan olgunun 41 (%9.2)'inde intraabdominal fungal infeksiyon belirlendiği ve bu olgulardan antifungal profilaksi (flukonazol 400 mg/gün 7 gün) alanların %6'sında, almayanların %10'unda intraabdominal fungal infeksiyon geliştiği bildirilmektedir (41). *Albi-*

cans dışı *Candida* insidansının yüksek olduğu merkezlerde, diğer triazololler, ekinokandinler veya lipid formülasyonlu amfoterisin B preparatlarının kullanımı da düşünülebilir. (27,29). Ancak transplantasyon yapılan olgularda planlanacak prospektif vaka kontrol çalışmaları ile yüksek risk kriterlerinin ve flukonazol profilaksisinin etkinliğini değerlendiren veriler sağlanacaktır.

İncebarsak Transplantasyonu Yapılanlarda Profilaksi

Graft rejeksiyonu/fonksiyon bozukluğu, ciddi immünoşüpresyon, anastomoz açılması ve multi-viseral transplantasyon yapılan olgularda flukonazol 400 mg/gün veya L-AmB 3-5 mg/kg/gün en az dört hafta uygulanması önerilmektedir. Anastomoz açıklığı söz konusu ise ve rejeksiyon yoksa anastomoz iyileşene kadar ilaca devam edilebilir (2).

Karaciğer transplant alıcıları dışındaki diğer SOT yapılan olgularda yeterli randomize kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle anlamlı sonuçlar gösterilememiştir. Ancak yüksek riskli olgularda antifungal profilaksi önerileri Tablo 5'te özetlenmiştir. Yeni kullanıma giren azoller ve ekinokandinlerin etkinlikleri, randomize kontrollü çalışmalarla gösterilebilirse antifungal profilaksidede iyi birer seçenek olabilirler (31).

Antifungal Tedavi

SOT yapılan olgularda İFİ tedavisi tüm hasta gruplarındaki antifungal tedavi önerileri ile aynıdır. İzole edilen etken, hastaneye özgü duyarlılık bulguları ve olgunun klinik tablosu tedaviyi belirleyen temel kriterlerdir. İmmünoşüpresyon amacıyla pek çok ilaç kullanımı olan olgularda, antifungal ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, ilaç etkileşimleri tedavinin monitörizasyonunu gerektirir.

Antifungal profilaksi alan olgular ile almayan olgularda uygulanacak tedavi yaklaşımı farklıdır. Profilaksinin yetersizliğini etkileyen bazı faktörler tedaviyi de etkileyecektir Bu faktörler arasında profilaksi verilen olgunun uyum sorunu nedeniyle ilacı düzensiz kullanması, immünoşüpresif ajanların kullanımından kaynaklanan gastrointestinal sistem absorpsiyonunun azalması, ilaç dozunda yetersizlik, seçilen ilacın etki spektrumunun yetersizliği ve direnç sayılabilir. Hangi nedenle olursa olsun yetersiz profilaksi uygulanan olgularda tedavi daha zordur. SOT yapılan olgularda bu konulara açıklık getiren çalışmalar yoktur. Ancak bazı araştırmacılar potansiyel direnç problemlerine çözüm olabileceği düşüncesiyle profilaksidede antifungal ilaçların dönüşümlü kullanımını önermektedir. Etkene yönelik uygulanan tedavi en sık görülen etkenler dikkate alınarak *Candida*, *Aspergillus* ve *Cryptococcus* infeksiyonlarında tedavi olmak üzere üç kısımda incelenecektir.

Candida İnfeksiyonlarında Tedavi

Candida spp. için genelde önerilen antifungal ilaç flukonazolün 400-800 mg/gün kullanımındadır. Flukonazol oral ve parenteral iyi tolere edilen bir ilaç olmasına karşın, SOT yapılan olgularda siklosporin, takrolimus ve sirolimus ile birlikte flukonazol kullanımı immünoşüpresif ilaç düzeylerini artırır (2,12).

Flukonazole dirençli *C. albicans* türleri ve *albicans* dışı *Candida* türlerinin tedavisinde ekinokandinler kullanılabilir. Kaspofungin birinci gün 70 mg/gün ve bunu izleyen günlerde 50 mg/gün; anidulafungin ilk gün 200 mg/gün, daha sonra 100

Tablo 5. Yüksek Riskli Olgularda Antifungal Profilaksi (2,29)

Transplant Tipi	Etken	Yüksek Risk Kriterleri	Antifungal İlaç/Doz	Süre
Kalp	<i>Aspergillus</i> spp.	Transplantasyon sonrası böbrek yetmezliği, operasyon tekrarı, CMV hastalığı	Rutin profilaksi önerilmez	-
Karaciğer	<i>Candida</i> spp.	VAD	''	
	<i>Aspergillus</i> spp.	Transplantasyon sonrası böbrek yetmezliği, transplantasyon öncesi fulminan hepatik yetmezlik, transplantasyon tekrarı, CMV veya herpesvirus-6 infeksiyonu	L-AmB 2.5-5 mg/kg/gün	≥ 4 hafta
Akciğer	<i>Candida</i> spp.	Uzun süre komplikasyonlu transplantasyon operasyonu, izlemde tekrar cerrahi girişim gereksinimi, operasyon sırasında fazla miktarda (>50 ünite) kan transfüzyonu, böbrek yetmezliği	Flukonazol 400 mg/gün	≥4 hafta
	<i>Aspergillus</i> spp.	<i>Aspergillus</i> spp./ <i>Candida</i> spp. kolonizasyonu, ciddi immünoşüpresyon, CMV infeksiyonu, obliteratif bronşit	* Vorikonazol 2x6 mg/kg İV- 2x200 oral * Itrakonazol veya ekinokandin ± nebulize AmB-d veya L-AmB	4-6 ay
	ve			
Pankreas	<i>Candida</i> spp.	Enterik drenaj prosedürü, böbrek transplantasyonundan sonra pankreas transplantasyonu, operasyon sırasında peritoneal diyaliz, reperfüzyon ve tekrar transplantsplantasyon sonrası pankreatit	Flukonazol 400 mg/gün	≥4 hafta
	<i>Candida</i> spp.			
Böbrek	<i>Candida</i> spp.	CMV infeksiyonu, ciddi immünoşüpresyon, kandidüri	Rutin profilaksi önerilmez	-
SOT	<i>C. immitis</i>	Akciğer tutulumlu koksidioidomikoz, transplantasyon öncesi seroloji pozitif	Triazololler	Uzun süre, belirsiz

mg/gün ve mikafungin 100 mg/gün uygulanır. Anidulafungin ve mikafungin ülkemizde klinik kullanımda değildir. Kaspo-fungin ve siklosporin A'nın birlikte kullanıldığı faz I çalışmalarında geçici hafif bir aminotransferaz (ALT) yükselmesi bildirilmiş; ancak klinik olarak anlamlı bir hepatotoksisite gösterilememiştir (42). Kaspo-funginin takrolimus veya siklosporin ile birlikte kullanıldığı ve ilaçlar arasındaki etkileşimi ve hepatotoksisiteyi değerlendirmeyi amaçlayan retrospektif bir çalışmada, 12 karaciğer transplantasyonu yapılan olgunun sadece birinde karaciğer enzimlerinde yükselme görüldüğü, diğerlerinde tedavi sırasında enzim değerlerinin düştüğü saptanmıştır. Bu yükselmenin ilaçlar arası etkileşimden değil, karaciğer perfüzyonunda azalma ve bakteriyel sepsis ile ilgili olduğu belirtilmiştir (43). Ek olarak kaspo-fungin ve deksametazonun birlikte kullanımında, kaspo-funginin plazma düzeyle-

rinde anlamlı bir azalma saptanabilir. Etken bazında ise *C. parapsilosis* tedavisinde hızlı direnç gelişimi nedeniyle ekino-kandinlerin kullanımından kaçınılmalıdır (2). SOT ve özellikle karaciğer transplantasyonu yapılanlarda kaspo-fungin ile birlikte siklosporin veya takrolimus kullanımı güvenlidir.

Aspergillus İnfeksiyonlarında Tedavi

İA gelişen SOT alıcılarının karakteristiklerinin ve immünoşüpresif rejimlerin birlikte değişimi düşünülerek planlanan bir çalışmada İA saptanan 40 SOT yapılan olgu, prospektif gözlemsel olarak değerlendirilmiştir. İA saptanan olgularda transplantasyondan sonra 90 gün içinde saptanan infeksiyonlar erken başlangıçlı ve 90 günden sonra saptananlar geç başlangıçlı olarak değerlendirildiğinde; olguların %50'sinde infeksiyonun geç başlangıçlı olduğu belirtilmiştir. Refrakter re-

jeksiyon veya kardiyak allograft vaskülopatisi olanlarda takrolimus ile birlikte sirolimus kullanılmasının, geç başlangıçlı infeksiyon oluşumu ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır. İndüksiyon veya rejeksiyonu önlemek amacıyla T ve B hücrelerini deprese eden veya etmeyen antikorların kullanımının ise İA'nın başlangıç zamanı üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir. Erken başlayan İA infeksiyonlarında mortalitenin %20 (4/20) ve geç başlayanlarda %45 (9/20) olduğu belirtilerek, pulmoner infiltratı olan transplant alıcılarının yönetiminde profilaksi uygulamalarının ve klinik yaklaşım ile ilgili verilerin önemi vurgulanmıştır (44).

İA tedavisinde tarihsel olarak AmB-d ilk seçenek olması rağmen, son yıllarda tedavi seçenekleri arasına lipid formülasyonlu amfoterisin B ve vorikonazolün girdiği görülmektedir (45,46). Karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda AmB-d ile L-AmB'nin karşılaştırıldığı çalışmada, AmB-d kullanımı ile 60 günlük mortalite oranı %83 olarak saptanırken, L-AmB için bu oran %33 olarak bildirilmektedir. Lipid formülasyonlu amfoterisin B'nin etki spektrumu AmB-d'den farklı olmamakla birlikte, yan etki oranı daha az ve doz aralığı daha geniştir. Akciğer dokusunda da lipid formülasyonlu amfoterisin B konsantrasyonları AmB-d'den daha yüksek olduğundan infeksiyonun yayılımı önlenir. Otopsi çalışmaları ile akciğer dokusunda 5 mg/kg/gün 3-38 gün süreyle lipid formülasyonlu amfoterisin B ile tedavi edilen olgulardaki ilaç konsantrasyonunun, AmB-d ile tedavi edilenlere göre 17-78 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (45). *Aspergillus* trakeobronşitinin tedavisinde inhale amfoterisin preparatları da kullanılabilir. Aerosolize lipid formülasyonlu amfoterisin B preparatlarının AmB-d'den daha iyi tolere edildiği gösterilmiştir (2).

SOT yapılan olgularda İA'nın tedavisinde kullanılabilen diğer bir seçenek yeni bir triazol olan vorikonazoldür. Bu grupta vorikonazol ile deneyimler sınırlıdır. İnvazif küf (*A. fumigatus*, *Scedosporium apiospermum*) infeksiyonu saptanan ve dört (iki karaciğer, bir böbrek ve bir akciğer transplantasyonu) SOT yapılan olguyu da kapsayan bir çalışmada, vorikonazolün küf infeksiyonlarının tedavisinde güvenli ve etkin olduğu, ancak vorikonazol toksisitesinden kaçınmak için immünoşüpresif ilaçların dozunun azaltılması gerektiği vurgulanmaktadır (46). Ek olarak vorikonazolün *Zygomycetes* türlerine karşı aktivitesinin olmaması bir dezavantajdır. Kanıtlanmamış İA olguları mukormikoz başta olmak üzere diğer fungal infeksiyonlarla karışabilir. Karaciğer ve kalp transplantasyonu yapılmış 53 olguda invazif küf infeksiyonlarının dağılımının değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %69.8'i *Aspergillus* spp., %9.4'ü *Hyalohyphomycetes*, %9.4'ü *Phaeohyphomycetes* ve %5.7'si *Zygomycetes* infeksiyonu olarak saptanmış ve *Aspergillus* dışı küf mantarları ile diseminasyon ve mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmiştir (47). Ayrıca SOT yapılan olgularda vorikonazol ile siklosporin, takrolimus ve sirolimus arasında anlamlı bir etkileşim vardır. Vorikonazol bu ilaçların sitokrom P450 enzimleri olan CYP izozimlerini inhibe ederek, metabolizmalarını yaklaşık %50 azaltır. Vorikonazolün İV formunun içindeki taşıyıcı sülfobutil eter B-siklodekstrin böbrek yoluyla atılır ve böbrek yetmezliği olan olgularda birikir (1). Bu nedenlerle *Aspergillus* infeksiyonlarının tedavisinde vorikonazol kullanılacaksa olgu immünoşüpresif ilaç dozu ve yan etkiler açısından monitöri-

ze edilmeli ve mikrobiyolojik olarak desteklenmemiş olgularda ayırıcı tanı gözden geçirilmelidir.

Kaspofungin refrakter *Aspergilloz* olgularının tedavisinde FDA onayı almıştır. İA tedavisinde ilk seçilecek ilaç değildir.

***Cryptococcus* İnfeksiyonlarının Tedavisi**

Son yapılan çalışmalarda *Cryptococcus* infeksiyonlarında mortalitenin %50 olduğu, karaciğer ve böbrek yetmezliğinin prognozu olumsuz etkilediği bildirilmektedir. Takrolimus kullanılan olgularda santral sinir sistemi tutulumu anlamlı olarak daha az görülürken, deri-yumuşak doku ve osteoartiküler tutulum daha fazla görülür. Disemine ya da kriptokok menenjitli olgularda nefrotoksik başka ilaçlar da kullanılacağından, daha iyi tolere edilen lipid formülasyonlu amfoterisin B 3-6 mg/kg/gün ile birlikte 5-flusitozin kullanılır. Tedavinin ikinci haftasında klinik ve mikrobiyolojik yanıt gözlenirse takiben en az 10 hafta süre ile flukonazol verilir (48). SOT yapılan 22 transplantasyon merkezinden toplanan 83 *Cryptococcus* infeksiyonlu olgunun, ortalama 2.1 yıl süreyle izlendiği ve ek olarak Medline'nın Ocak 2004'e kadar tarandığı bir çalışmada 168 olgu değerlendirilmiştir. Çalışmada tedavi yaklaşımlarının çok değişik olduğu belirlenmiştir. Olguların %47'sinde lipid kompleks amfoterisin B, %20.5'inde AmB-d, %28.9'unda flukonazol ve %3.1'inde itrakonazol kullanılmış, olguların sadece %37.4'ünde diğer antifungallerden biri ile flusitozin kombine edilmiştir. Santral sinir sistemi, disemine infeksiyon veya fungemi olgularının tedavisinde lipid formülasyonlu amfoterisin B kullanılırken, akciğerdeki infeksiyonun tedavisinde flukonazol kullanımı daha fazladır. Hafif ve orta derece semptomlu izole pulmoner kriptokokozlu seçilmiş olguların tedavisinde flukonazol 400-800 mg/gün kullanılabilir. Flukonazol tedavisi başlanan olgulara aynı zamanda flusitozin verilme olasılığı daha azdır. (2,49,50).

Kombinasyon Tedavileri

SOT yapılan olgularda antifungal kombinasyon tedavisinin irdelendiği randomize çift kör, prospektif bir çalışma yoktur. Halen varolan veriler invazif kandidiyaz saptanan olguların tedavisinde kombine tedaviyi desteklemez (50). Sadece santral sinir sistemi *Candida* veya *Cryptococcus* infeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin B + 5-flusitozin kullanımı önerilir. Ancak *Cryptococcus* infeksiyonlu SOT olgularında da kombinasyon tedavisinin çok yaygın kullanılmadığı gösterilmiştir (49).

Transplant alıcılarında İA'da kombinasyon tedavisinin klinik etkinliğine karşın veriler çok sınırlıdır. Prospektif, çok merkezli, gözlemsel bir çalışmada başlangıç tedavisi olarak vorikonazol+kaspofungin kullanılan olgular (n=40), lipid formülasyonlu amfoterisin B monoterapisi kullanan kontrol grubu (47) ile karşılaştırıldığında; 90. günde ortalama sağkalım kontrol grubunda %51, diğer grupta %67.5 olarak saptanmıştır. Olgularda İA'ya atfedilen mortalite oranı %26, kontrol grubunda %43 olarak belirlenmiş ve ölüm, olgu grubunda ortalama 36.7'nci günde, kontrol grubunda 49.5'inci günde görülmüştür. Böbrek yetmezliği ve CMV infeksiyonu kontrol edildiğinde, kombine antifungal tedavi alan grupta mortalitenin daha düşük olduğu vurgulanmaktadır (51). Ancak çalışmalardaki veriler, transplant alıcılarındaki İFİ'lerin tedavisinde, antifungal ilaçların birlikte kullanımını değerlendiren çok

iyi düzenlenmiş, çok merkezli prospektif çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Sonuçta günümüzde organ transplantasyonu anlaşılması zor, nadir uygulanan bir tedavi yöntemi değildir. İmmünoşüpresyon tedavisi ve transplant cerrahisi alanındaki ilerlemeler sağkalımı ve yaşam kalitesini artırmakla birlikte enfeksiyöz komplikasyonlar halen önemlidir. Bu komplikasyonlardan %90 akciğer tutulumu ile birliktelik gösteren İFİ'ler, bakteriyel ve viral enfeksiyonlardan daha az oranda görülse de mortalite ve morbiditesi yüksektir. Bu nedenle tüm olgular multidisipliner bir ekip tarafından izlenmeli, organ tipine özgü risk faktörleri çok iyi saptanmalı ve özellikle yüksek riskli olgularda fungal enfeksiyon gelişimini önleyecek tüm önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7(3): 297-305
2. Silveira FP, Husain S. Fungal infections in solid organ transplantation. *Med Mycol* 2007; 45: 305-20
3. Zhang P, Summer WR, Bagby GJ, Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol Rev* 2000; 173: 39-51
4. Duncan MD, Wilkes DS. Transplant-related immunosuppression. A review of immunosuppression and pulmonary infections. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 449-55
5. Filler SG, Sheppard DC. Fungal invasion of normally non-phagocytic host cells. *PLoS Pathog* 2006; 2(12):e129
6. Dummer JS. Infections in organ transplant recipients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 3501-12
7. Singh N. Nosocomial infections in solid organ transplant recipients. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams, 2004: 985-1009
8. Vilchez RA, Fung J, Kusne S. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant* 2002; 2: 575-80
9. Almyroudis NG, Sutton DA, Linden P, Rinaldi MG, Fung J, Kusne S. Zygomycosis in solid organ transplant recipients in a tertiary transplant center and review of the literature. *Am J Transplant* 2006; 6: 2365-74
10. Gordon SM, LaRosa SP, Kalmadi S, et al. Should prophylaxis for *Pneumocystis carini* pneumonia in solid organ transplant recipients ever be discontinued? *Clin Infect Dis* 1999; 28(2): 240-6
11. Wazir JF, Ansari NA. *Pneumocystis carini* infection. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1023-7
12. Pappas PG. Fungal infections in solid organ transplant recipients. In: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, eds. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press, 2003: 470-86
13. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998; 338 (24): 1741-51
14. Öner-Eyüboğlu F, Karacan Ö, Akçay Ş, Arslan H, Demirhan B, Haberal M. Invasive pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients: a four-year review. *Transplant Proc* 2003; 35: 2689-91
15. Atasever A, Bacakoglu F, Uysal FE, et al. Pulmonary complications in heart transplant recipients. *Transplant Proc* 2006; 38: 1530-4
16. Montoya JG, Chaparro SV, Celis D, et al. Invasive aspergillosis in the setting of cardiac transplantation. *Clin Infect Dis* 2003; 37(Suppl 3): 281-92
17. Singh N, Husain S. Aspergillus infections after lung transplantation: clinical differences in type of transplant and implication for management. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 258-66
18. Hong SK, Hwang S, Lee SG, et al. Pulmonary complications following adult liver transplantation. *Transplant Proc* 2006; 38: 2979-81
19. Paya CV. Prevention of fungal and hepatitis virus infections in liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2001; 33(Suppl. 1): 47-52
20. Huprikar S. Update in infectious diseases in liver transplant recipients. *Clin Liver Dis* 2007; 11: 337-54
21. Pappas PG, Andes D, Schuster M, et al. Invasive fungal infections in low-risk liver transplant recipients: a multi-center prospective observational study. *Am J Transplant* 2006; 6: 386-91
22. Singh N, Pruett TL, Houston S, et al. Invasive aspergillosis in the recipients of liver retransplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 1205-9
23. Alangaden GJ, Thyagarajan R, Gruber SA, et al. Infectious complications after kidney transplantation: current epidemiology and associated risk factors. *Clin Transplant* 2006; 20: 401-9
24. Gupta RK. Opportunistic infections in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2007; 39: 731-3
25. Usta M, Kahvecioglu S, Akdag I, et al. Aspergillus pneumonia in renal transplant recipients at a medical center in Turkey. *Transplant Proc* 2004; 36: 2703-7
26. Altıparmak MR, Apaydin S, Trabulus S, et al. Systemic fungal infections after renal transplantation. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 284-8
27. Michalak G, Kwiatkowski A, Bieniasz M, et al. Infectious complications after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3560-3
28. Guaraldi G, Cocchi S, Codeluppi M, et al. Outcome, incidence, and timing of infectious complications in small bowel and multivisceral organ transplant patients. *Transplantation* 2005; 80: 1742-8
29. Gabardi S, Kubiak DW, Chandraker AK, Tullius SG. Invasive fungal infections and antifungal therapies in solid organ transplant recipients. *Transplant Int* 2007; 20(12): 993-1015
30. Anonymous. Strategies for safe living following solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl. 10): 156-9
31. Playford EG, Webster AC, Sorell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004291
32. Anonymous. Fungal infections. *Am J Transplant* 2004; 4(Suppl. 10): 110-34
33. Reichenspurner H, Gamber P, Nitschke M, et al. Significant reduction in the number of fungal infections after lung, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. *Transplant Proc* 1997; 29: 627-8
34. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E, et al. Risk factors of invasive aspergillosis after heart transplantation: prospective role of oral itraconazole prophylaxis. *Am J Transplant* 2004; 4: 636-43
35. Shitrit D, Ollech JE, Ollech A, et al. Itraconazole prophylaxis in lung transplant recipients receiving tacrolimus (FK 506): efficacy and drug interaction. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 2148-52
36. Dummer SJ, Lazariashvili N, Barnes J, Ninan M, Milstone AP. A survey of anti-fungal management in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 1376-81
37. Husain S, Paterson DL, Studer S, et al. Voriconazole prophylaxis in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 3008-16
38. Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipient. *Ann Intern Med* 1999; 131: 729-37
39. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal prophylaxis in liver transplant patients: a systemic review and meta-analysis. *Liver Transplant* 2006; 12: 850-8
40. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89
41. Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C, et al. Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg* 1996; 183(4): 307-16

42. Marr KA, Hachem R, Papanicolaou G, *et al.* Retrospective study of the hepatic safety profile of patients concomitantly treated with caspofungin and cyclosporin A. *Transplant Infect Dis* 2004; 6: 110-6
43. Saner F, Gensicke J, Rath P, *et al.* Safety profile of concomitant use of caspofungin and cyclosporine or acrolimus in liver transplant patients. *Infection* 2006; 34: 328-32
44. Singh N, Limaye AP, Forrest G, *et al.* Late-onset invasive aspergillosis in organ transplant recipients in the current era. *Med Mycol* 2006; 44: 445-9
45. Linden PK, Coley K, Fontes P, Fung JJ, Kusne S. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: outcome comparison of therapy with amphotericin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 17-25
46. Fortun J, Martín-Dávila P, Sánchez MA, *et al.* Voriconazole in the treatment of invasive mold infections in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 408-13
47. Husain S, Alexander BD, Munoz P, *et al.* Opportunistic mycelial fungal infections in organ transplant recipients: emerging importance of non-aspergillus mycelial fungi. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 221-9
48. Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, *et al.* Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 710-8
49. Singh N, Lortholary O, Alexander BD, *et al.* Antifungal management practices and evolution of infection in organ transplant recipients with *Cryptococcus neoformans* infection. *Transplantation* 2005; 80: 1033-9
50. Munoz P, Singh N, Bouza E. Treatment of solid organ transplant patients with invasive fungal infections: should a combination of antifungal drugs be used? *Curr Opin Infect Dis* 2006; 19: 365-70
51. Singh N, Limaye AP, Forrest G, *et al.* Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. *Transplantation* 2006; 81: 320-6

HIV/AIDS'li Hastalarda Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarına Klinik Yaklaşım

Sema Alp-Çavuş

Özet: HIV enfeksiyonunun seyri fırsatçı enfeksiyonlarla karakterizedir. İnvazif mantar enfeksiyonları, AIDS'le ilişkili en önemli hastalıklardandır. *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi AIDS'li hastalarda en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. *P. jirovecii* ve *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* tüm dünyada yaygın iken *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* and *Penicillium marneffeii*, endemik oldukları bölgelerde önemli hastalık etkenlerindedir. *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis* ve *Paracoccidioides brasiliensis* etken olarak daha nadir görülmektedir. *Aspergillus* türleri AIDS'li hastalarda giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde HAART (highly active antiretroviral therapy) uygulaması ile birlikte son yıllarda invazif fungal enfeksiyon sıklığının azaldığı belirtilmektedir. Ancak bu tedavinin uygulanmadığı az gelişmiş ülkelerde böyle bir azalma söz konusu değildir. Bu derlemede AIDS'li hastalarda görülen akciğerin mantar enfeksiyonları, epidemiyolojik ve klinik olarak gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: AIDS, HIV, mantar enfeksiyonu, akciğer.

Summary: *Pulmonary fungal infections in patients with AIDS. A clinical view.* The course of infection with the human immunodeficiency virus is characterised by the occurrence of opportunistic infections. Fungal diseases have been one of the most relevant diagnoses in relation to the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia is the most common opportunistic infection in patients with AIDS. Infections due to *P. jirovecii* and *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* are common worldwide. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis* and *Penicillium marneffeii* are important causes of disease in endemic areas. Infection due to *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis* and *Paracoccidioides brasiliensis* are uncommon even where they are endemic. *Aspergillus* infections in patients with AIDS have an increasing incidence worldwide. In countries where highly active antiretroviral therapy (HAART) is widely available, a decrease in the incidence of fungal infections has been observed in the last years whereas in the countries that cannot afford this treatment, there is no such decrease. This article reviews the epidemiologic and clinical aspects of pulmonary fungal infections in patients with AIDS.

Key Words: AIDS, HIV, fungal infections, lung.

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü 2006 yılı tahminlerine göre dünya genelinde 40 milyon yetişkin ve adolesan ile üç milyon çocuk HIV (human immunodeficiency virus) ile infektidir. Afrika'nın Sahra altı bölgesi bu olguların üçte ikisini (%63) barındırırken, Doğu Avrupa ile Uzakdoğu ve Güneydoğu Asya'da HIV ile infekte kişi sayısı da hızla artış göstermektedir. Dünyada her yıl 2.9 milyon kişi AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) nedeniyle ölmektedir (1). AIDS epidemisi HAART (highly active antiretroviral treatment) ile birlikte, gelişmiş ülkelerde kontrol altına alınmış, morbidite ve mortalitesi önemli ölçüde azaltılmıştır (1-3). Ancak epidemiyolojinin geri kalanında olanca hızıyla devam etmektedir.

HIV enfeksiyonunun seyri fırsatçı enfeksiyonlar ve fırsatçı maligniteler ile karakterizedir. AIDS epidemisi ile birlikte invazif fungal enfeksiyon (İFİ) insidansı önemli oranda artmıştır (4-9). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde iki İFİ –*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve özofageal kandidiyaz– başlıca AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasındadır. Gelişmekte olan ülkelerde de bu iki hastalık diğer fırsatçı enfeksiyonlardan önce AIDS tanısının konmasına en sık yol açan hastalıklardır. *Cryptococcus neoformans* tüm

dünyada görülebilen AIDS epidemisi ile birlikte insidansı artmış olan fırsatçı bir mantardır. Tropikal ve subtropikal ülkelerde *Histoplasma capsulatum* veya *Penicillium marneffeii*'nin yol açtığı endemik mantar enfeksiyonları daha yaygındır; ancak pek çok kırsal bölgede gerçek verilere ulaşamamaktadır. Güneydoğu Asya'da, AIDS'li hastalarda endemik mikozlardan *P. marneffeii*, kriptokokkoz ve tüberküloz ile birlikte en sık görülen fırsatçı enfeksiyondur. Penisilloz, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından AIDS ile ilişkili hastalıklar içine sokulmamış olsa da endemik bölgelerde böyle kabul edilmektedir (8).

İnvazif aspergilloz (İA), zigomikoz, mukormikoz ve sporotikoz 1990'lardan bu yana artan oranlarda bildirilmektedir; fusariyaz ve trikosporinoz nadir olgu bildirimleri şeklinde görülmektedir (8).

HIV ile infekte hastaların invazif pulmoner enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken üç önemli özellik vardır (10): [1] HIV ile ilişkili immünoşüpresyonun derecesi: CD4+ T hücre sayısı ve klinik değerlendirme; [2] endemik mantarlar açısından risk faktörü varlığı; [3] hastanın HAART tedavisi ya da herhangi bir fırsatçı mantar enfeksiyonu için profilaksi alıp almadığı.

HAART uygulamaları nedeniyle özellikle gelişmiş ülkelerde fırsatçı enfeksiyonların insidansında azalma ortaya çık-

mıştır (7-9). Ancak epideminin büyük oranda etkilediği Afrika ve Güneydoğu Asya'da bu tedaviye erişim olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle benzer bir azalmadan söz etmek mümkün değildir (10-13).

Bu derlemede, AIDS'li hastalarda mantarların etken olduğu akciğer infeksiyonlarının epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

***Pneumocystis jirovecii* (carinii) Pnömonisi**

ABD'nin Kaliforniya ve New York bölgelerinde, 1981 yılı içerisinde daha önce bilinen bir hastalığı olmayan homoseksüel erkeklerde toplumdaki kazanılmış *P. jirovecii* (carinii) pnömonisi (PCP) salgınının tespit edilmesi ile yeni bir hastalık "edinsel bağışıklık yetmezlik sendromu" (AIDS) tanımlanmıştır (14). Zamanla gerek AIDS hastalığının tedavisindeki gelişmeler gerekse *Pneumocystis*'e karşı profilaksi uygulanması nedeniyle PCP sıklığı azalmış olsa da özellikle tanısı henüz konmamış hastalarda ve kaynakları kısıtlı ülkelerde AIDS hastalarında hâlâ sık görülen bir fırsatçı infeksiyondur (14,15).

Epidemiyoloji

PCP epidemiyolojisi HIV/AIDS salgınının ortaya çıkması ile dramatik olarak değişmiştir. ABD'de 1980'lerde PCP, AIDS tanımlayıcı hastalık olarak erişkin ve adölesanların üçte ikisinde bildirilmiştir. HIV ile infekte kişilerin yaşamları boyunca %75'inde PCP geliştiği belirtilmiştir. Epideminin erken dönemlerinde CD4+ T hücre sayısı <200/µl olan HIV ile infekte kişilerde PCP insidansı, 20 olgu/100 kişi-yıl iken 1989 yılında PCP profilaksisinin uygulanmaya başlanması ve etkili kombine antiretroviral tedavinin kullanımı ile PCP insidansında önemli bir azalma sağlamıştır. 1995'de 4.9 olgu/100 kişi-yıl'a düşmüş olan insidans 1998'de 0.3 olgu/kişi-yıl'a kadar gerilemiştir (16). İnsidansının azalmasına rağmen PCP hâlâ HIV ile infekte hastalarda en sık görülen ciddi fırsatçı infeksiyonlar arasındadır. Gelişmiş ülkelerde PCP gelişen kişilerin önemli bir kısmı tıbbi bakıma erişemeyen, henüz HIV infeksiyonu tanısı almamış olan kişilerdir (15). Ancak durum dünyanın her yerinde böyle değildir. PCP düşük-orta gelirli ülkelerde artan oranlarda bildirilmektedir. Uganda'da yapılan bir çalışmada pnömoni tablosu ile başvuran 83 HIV ile infekte hastanın %38.6'sına PCP tanısı konduğu bildirilmiştir (16). Afrika'da, başlangıçta bu bölgede AIDS'in nadir bir komplikasyonu olarak düşünülen bu hastalığın gerçekte AIDS ile ilişkili hastalıkların %30'unu oluşturduğu bildirilmektedir (14,17).

HIV ile infekte hastada PCP'nin en iyi göstergesi CD4+ T hücre sayısının ölçümüdür. CD4+ T hücre sayısı <200/µl olduğunda PCP riski anlamlı olarak artmaktadır. HAART tedavisi ve PCP profilaksisi uygulanmadığında relaps oranı çok yüksektir, bir yıl içinde %60'lara varmaktadır (14).

Patogenez

Pneumocystis, ilk kez Chagas tarafından 1909'da kobay akciğerinden, ardından Carini tarafından sıçan akciğerinden izole edilmiştir. İnsanlarda hastalık yaptığı 1942'de gösterilmiştir (16). Bu dönemlerde prematüre veya immün yetmezlikli bebeklerde özellikle yaşamın ilk üç ayında interstisyel plazma hücreli pnömoniyeye yol açması açısından önemli bir etken olarak dikkati çekmiştir.

Pneumocystis cinsi, DNA dizi analizi ile ayırt edilebilen pek çok farklı tür içermektedir. *Pneumocystis*'in her türü, bulunduğu memeli için spesifiktir. İnsanları infekte eden türler *P. carinii* olarak adlandırılmakta iken 2002 yılında *P. jirovecii* olarak değiştirilmiştir; ancak PCP kısaltması halen kullanılmaktadır (18). *P. jirovecii*, insan dışında hiçbir memeliden izole edilmemiştir, diğer memelilerde bulunan türler de insanlarda görülmemiştir. *P. jirovecii*'nin genetik varyasyonları yaygındır, birçok suşu vardır ve insanlar birden fazla suşla infekte olabilirler. Pnömoninin eskiden sanıldığı gibi çocukluk çağında alınan mikroorganizmanın reaktivasyonu sonucu değil, reinfeksiyon şeklinde olduğu gösterilmiştir (19).

Serolojik çalışmalar yaşamın erken dönemlerinde çocukların çoğunda spesifik antikorların bulunduğunu göstermektedir. Bu bulgular çocukluk döneminde alınan etkenin latent olarak kaldığını, immünoşüpresyon durumunda aktive olduğunu düşündürmüştür. Ancak günümüzde hayvan ve insan çalışmaları infeksiyondan sonra mikroorganizmanın sıklıkla elimine edildiğini, latent organizmanın persistansının sınırlı olduğunu desteklemektedir (18,20). Kişiden kişiye bulaşın olası olduğunu düşündüren pek çok salgın yaşanmıştır. PCP'li hasta ile temas eden sağlıklı kişilerin solunum yollarında ve hasta odasının hava örneklerinde *P. jirovecii* DNA'sı izole edilmiştir. İmmünoşüprese kişilerde PCP tablosu olmaksızın *Pneumocystis* saptanmıştır; bu durum kolonizasyon ya da taşıyıcılık olarak adlandırılmaktadır. HIV ile infekte kişilerin %10-69'unun solunum yolu örneklerinde semptom olmaksızın saptandığı bildirilmiştir. Sağlıklı kişilerin solunum yolu örneklerinden de izole edilmiştir. Bu kişilerin infeksiyon için kaynak olabileceği düşünülmektedir (16,20).

Pneumocystis'in in vitro kültürü güç olduğundan virülans faktörleri ve infeksiyon patogenezini ile ilgili çalışmalar kolay yapılamamaktadır; bu konu tam olarak aydınlığa kavuşmamıştır. Ancak son yıllardaki moleküler çalışmalarla birtakım bilgilere ulaşmak mümkün olmuştur (16). Monoklonal antikorlarla yapılan çalışmalar sonucunda birisi bir tür fungal proteaz olan keksin, diğeri bir füzyon proteini olan A12 olmak üzere iki önemli *Pneumocystis* antijeninin saptanması sağlanmıştır (16). Alveoler makrofajların *Pneumocystis*'i bağladığı, fagosite ve degrade ettiği bilinmektedir. Fagositoza ek olarak makrofajlar PCP infeksiyonu sırasında zengin bir TNF kaynağıdır. TNF, bu infeksiyonun optimal eliminasyonu için temeldir, bu sitokinin fazla miktardaki düzeyleri inflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve akciğer hasarının oluşumuna yol açar. Bulgular göstermektedir ki, organizmaya karşı inflamatuvar yanıt, *Pneumocystis* beta-glukanı ile akciğer hücrelerinin etkileşimi sonucunda başlamaktadır. Çok sayıda gözlem akciğer hasarına mikroorganizmanın kendisinin direkt etkisinden daha çok pulmoner inflamasyonun katkıda bulunduğunu göstermiştir. Tüm bu gözlemler, PCP sırasında uygulanan steroidin klinik yararı ile de desteklenmektedir. Yakın zamandaki araştırmalar hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın PCP'de akciğer hasarı ile ilişkili olduğunu göstermektedir. HIV infeksiyonunda her ikisi de belirgin olarak değişmektedir. CD4+ T lenfosit başlı edinilmiş bağışıklığın azalması PCP için çok önemli bir predispozan faktördür. Ayrıca HIV infeksiyonu sırasında akciğerde sürfaktan protein A (SP-A), fibronektin, vitronektin gibi eriyebilir proteinler de yüksek konsantrasyonlarda eksprese edilmektedir, bunlar

Pneumocystis ile konak hücreleri arasındaki etkileşimi daha da değiştirmektedirler (21).

Klinik Bulgular

HIV ile infekte kişilerde PCP tablosu diğer immüno-supreselerdekinden farklıdır. Hastalık genelde subakut başlanğıçlıdır, semptomlar diğer immüno-suprese kişilere göre daha uzun süredir mevcuttur. İki grubun karşılaştırıldığı çalışmalarda HIV ile infekte kişilerde yüksek arteriyel oksijen basıncı ve düşük alveoler-arteriyel oksijen gradyanı, BAL örneklerinde anlamlı olarak daha yüksek sayıda mikroorganizmaya karşılık daha düşük sayıda nötrofil varlığı bildirilmiştir (16).

Klasik olarak PCP, ateş, öksürük ve dispne ile karakterizedir. Fizik muayene bulguları nonspesifiktir, ciddi hastalık ve hipoksi varlığında bile belirsiz bulgular vardır. Olgu-fatalite oranı %50'lere varmaktadır (17). Akciğer grafisinde genellikle bilateral, difüz, simetrik retiküler ya da granüler opasiteler saptanır. Semptom, fizik muayene ve akciğer grafi bulgularının kombinasyonu PCP için tanı koydurucu değildir, tanı için boyanmış solunum yolu örneklerinde karakteristik kist ve/veya trofozoitlerin mikroskopik olarak görülmesi gerekmektedir. Bronkoskopi ve BAL, PCP tanısı için tercih edilen yöntemdir, sensitivitesi %89-98'dir (16,22).

Akciğer grafisi, AIDS'li hastalarda akciğerle ilgili hastalıklarda en önemli tanı aracıdır. Akciğer grafisi hastaların %5'inden azında normaldir. En yaygın patern bilateral interstisyel, ardından perihiler bölgelerden periferik bölgelere doğru ilerleyen alveolointerstisyel infiltrasyondur. Tedavi edilmediğinde, hatta tedavinin ilk günlerinde alveoler interstisyel patern kötüleşebilir. İlerlemiş olgularda hava bronkogramları ve tüm akciğerin opasitesi ile karakterize ilerlemiş konsolidasyon bulguları görülebilmektedir (14). PCP'de çeşitli atipik paternler görülebilmektedir. Üst loblarda daha belirgin olmak üzere lokalize infiltrasyon, kaviter lezyonlar, soliter nodüller, spontan pnömotoraks ve plevral efüzyon görülebilir (23). Parenkim tutulumu bilgisayarlı tomografi ile iyi değerlendirilir, tipik olgularda bilateral buzlu cam görünümü vardır. İnfiltrasyonlar homojen olabileceği gibi yamalı tarzda da olabilir. İnce duvarlı küçük kistler görülebilir. Parenkimal yıkıma bağlı olarak apikallerde belirgin olmak üzere geniş amfizematöz değişiklikler saptanabilir (14).

AIDS epidemisinin başlangıcında PCP pnömonisinin mortalitesi %81, intübasyon ihtiyacı %87 iken, kısmen de steroid tedavisinin kullanımı ile birlikte, bu oranın ilerleyen dönemlerde üç kat azaldığı bildirilmiştir. (22).

Ayrııcı tanıda diğer fungal, bakteriyel pnömoniler ve tüberküloz da düşünülmelidir. Kaposi sarkomu, progresif dispne ile seyrederek; ancak ateş yoktur, kütanöz ya da damaktaki tümör akciğerdekinden önce tanı alır. Lenfositler interstisyel pnömoni akciğerlerde CD8+ T lenfosit infiltrasyonuna bağlı nadir görülen bir tablodur ve genellikle CD4+ T lenfosit sayısı >200/µl'dir (14).

Kriptokokkoz

Epidemiyoloji

C. neoformans, AIDS hastalarında yaşamı tehdit eden en önemli enfeksiyon etkenlerinden birisidir. Bu hastalardaki kriptokokkoz insidansı topluma, bölgeye ve çalışma dönemine göre değişmektedir (24,25). Gelişmiş ülkelerde ilerlemiş HIV

ile infekte hastaların %5'inde disemine kriptokokkoz gelişmekte iken hastalık Sahra altı Afrika ve Güneydoğu Asya'da daha sıktır (26). 1980-1999 yıllarında Arjantin'de %4.5-16.2, Peru'da %10.2, Brezilya'da %4.3 olarak bildirilmiştir (11). Ancak gerçek sıklığın daha fazla olduğu sanılmaktadır. Kolombiya'da 240 kriptokokkozlu hastanın dağılımı incelendiğinde AIDS'li hasta oranının 1990'dan 1995 yılına arttığı, Brezilya hastanelerinden 1972-1996 yılları arasında izlenen 104 olgunun analizinde ise bu ülkede ilk AIDS olgusunun görüldüğü 1984 yılından sonra kriptokokkoz insidansının önceki döneme göre 3-5 kat arttığı bildirilmiştir (11).

C. neoformans, genetik, ekolojik ve bazı biyokimyasal özelliklerine göre *C. neoformans* var. *neoformans*, *C. neoformans* var. *gattii* ve *C. neoformans* var. *grubii* olmak üzere üç varyeteye ayrılmıştır. Kapsülün antijen farklılıklarına, aglütinasyon ve immünofluoresans deneylerine göre de *neoformans* varyetesinde serotip D ve AD'nin, *gattii* varyetesinde serotip B ve C'nin, *grubii* varyetesinde ise serotip A'nın bulunduğu belirlenmiştir. *Neoformans* varyetesinin bugüne kadar gösterilmiş en önemli kaynağı güvercin ve karatavuk dışkılarıyla kirlenmiş topraktır, ancak dışkısız toprakta da bulunabilir. Mantarın saprofit şekli güvercin dışkısından izole edilmiş, daha sonra dünyada başka yörelerde de doğrulanmış; papağan, kanarya gibi başka kuşların dışkılarında da bulunmuştur. *Gattii* varyetesi güvercin ve karatavuk dışkısından ve topraktan hiç izole edilmemiştir ve çevrede bilinen başlıca kaynağı *Eucalyptus camadulensis* (kırmızı sakız)' dir (27).

AIDS hastalarında kriptokokkoz, coğrafi orijinlerine bağlı olmakla beraber büyük oranda *C. neoformans* var. *neoformans* tarafından ortaya çıkarılmaktadır. Farklı ülkelerden bildirilmiş 12 serinin değerlendirilmesinde 432 izolatin %98.6'sının *C. neoformans* var. *neoformans* olduğu görülmüştür. *C. neoformans* var. *gattii*, altta yatan hastalığı olmayan 34 hastanın 31'inde (%91.2) etken olarak saptanmışken, aynı çalışmada yedi AIDS'li hastanın yalnızca bir tanesinde bu alt tür, etken saptanmıştır (11). Bu veriler AIDS hastalarında, *C. neoformans* var. *gattii*'nin daha sık olduğu yerler de dahil olmak üzere, HIV ile infekte hastalarda etken olarak *C. neoformans* var. *neoformans*'ın daha sık saptandığını göstermektedir. *C. neoformans* var. *neoformans*, daha çok kentsel bölgelerde görülen bir mikroorganizmadır, güvercin gübrelerinin kolonizasyonu, neden AIDS'li hastaların en çok bu alttür ile infekte olduğunu açıklamaktadır. *C. neoformans* var. *gattii* ise tropikal ve subtropikal bölgelerin kırsalında altta yatan hastalığı olmayanlarda etken olarak görülmektedir (25). Kanada'nın batı kıyısındaki Vancouver Adası'nda 1999-2002 yıllarında, etkilenen olguların çoğunun immünokompetan olduğu *C. neoformans* var. *gattii*'ye bağlı bir salgın bildirilmiştir (28).

Patogenez

HIV ile ilişkili kriptokokkoz tablolarının hemen hemen tümüne *Cryptococcus neoformans* var. *neoformans* yol açmaktadır. Mikroorganizma bir toprak organizması olarak tüm dünyada bulunur. Bulaşma, bazidiyosporların ya da kapsülsüz formların inhalasyonu yoluyla olur. Hava yollarının kolonizasyonunun ardından solunum yolu enfeksiyonu ortaya çıkar. Hücresel immün yanıtın olmaması mikroorganizmanın fagositozu ve öldürülmesinde yetmezlikle sonuçlanır. Bu nedenle kriptokokkal hasar artar ve hastalık disemine hale gelir.

Başlıca “glukuronoksilomannan“ dan oluşmuş olan polisakarid kapsül, mikroorganizmanın en önemli virülans faktörüdür. AIDS’li hastalarda *Cryptococcus* infeksiyonunun akut primer infeksiyon mu yoksa önceden dorman hastalığın reaktivasyonu mu olup olmadığı bilinmemektedir (26).

Olguların çoğunda CD4+ T hücre sayısı belirgin olarak düşüktür (<50/µl). Arjantinli 15 hastanın CD4+ T lenfosit sayılarının incelendiği bir çalışmada bu hastaların 14’ünde <200/µl ve %40’ında <50/µl saptandığı bildirilmiştir (11).

Klinik Bulgular

Kriptokokkoz en sık ateş, halsizlik ve baş ağrısı ile birlikte seyreden subakut menenjit ya da meningoensefalit tablosu ile kendini göstermektedir (26). Semptomlar genellikle tanıdan önce 2-4 haftadan bu yana vardır. HIV ile infekte hastalarda semptomların başlangıcı ile tanı arasındaki süre HIV infeksiyonu olmayanlardan yaklaşık iki hafta daha uzundur (29). Klasik menenjit semptomları (ense sertliği, fotofobi vb.) sadece olguların üçte birinde görülür. Bazı hastalar uykuya eğilim, mental durum ve kişilik değişiklikleri gibi ensefalitik bir tablo ile başvururlar. Hastaların yarısında öksürük, dispne gibi pulmoner semptomlar söz konusudur. Disemine infeksiyonu olan hastaların çoğunda akciğer tutulumu bulguları mevcuttur. Akciğer infeksiyonu kriptokokkozun ilk bulgusudur, HIV ile infekte hastada disemine hastalık için giriş kapısını oluşturmaktadır. AIDS’li hastada kriptokokkal menenjit en sık görülen klinik tablo olsa da menenjit olmaksızın atipik pnömoni şeklinde seyreden, sadece akciğer ile sınırlı bir tablo da görülebilmektedir. Ancak AIDS ile ilişkili kriptokokkal pnömoninin sonuçları ile ilgili kontrollü çalışma yoktur (8). Vancouver Adası’nda, 2002 yılında yaşanan, *C. neoformans* var. *gatti*’ye bağlı salgından etkilenen olguların az bir kısmının HIV ile infekte olduğu, çoğu immünokompetan olan olguların başlıca pulmoner hastalık kliniği ile başvurduğu bildirilmiştir. (28) *C. neoformans* var. *gattii*’nin sık görüldüğü Avustralya ve Yeni Zelanda’da da immünokompetan olgular da daha sık görülen tablonun pulmoner tutulum olduğu belirtilmiştir (25). Cilt tutulumu sık görülür. Birkaç değişik tipte olabilmekle birlikte en sık görüleni molluscum contagiosum benzeri lezyonlardır (26,29). Türkiye’de geçtiğimiz 50 yılda bildirilmiş 41 kriptokokkoz olgusunun 30’unun (%73.2) merkezi sinir sistemi, birinin (%2.4) akciğer, birinin (%2.4) kolon tutulumlu ve altısının (%14.6) disemine olduğu belirtilmiştir (27). Kriptokokkal menenjitli çoğu hastada kan kültürü pozitifliği saptanmaktadır. Kan kültürü pozitifliğinin HIV ile infekte kişilerde, infekte olmayanlardan daha fazla olduğu bildirilmiştir (%51; %11) (29).

HIV ile infekte hastalarda görülen hastalığın infekte olmayanlardakinden en önemli farkı relaps oranlarının çok yüksek olmasıdır (%30-50). Bu nedenle yaşam boyu rutin antifungal profilaksi söz konusudur; ancak HAART tedavisinden sonra CD4+ T hücre sayısının restorasyonu sonucu relaps oranının oldukça düşük olduğu ve profilaksinin sonlandırılabilceği kabul edilmektedir (30,31).

İmmün Rekonstrüksiyon İnflamatuar Sendrom ve Kriptokokkoz

Bazı HAART tedavisi alan hastalarda viral replikasyonun kontrol altına alınmasına ve CD4+ T hücre sayısında iyileş-

meye rağmen klinik durumlarında paradoksal kötüleşme görülmektedir. İmmün rekonstrüksiyon inflamatuvar sendrom (IRIS) olarak bilinen bu klinik kötüleşme, önceden tanı almış ya da inkübasyon döneminde olan bir fırsatçı infeksiyona (en sıklıkla atipik mikobakterilere) verilen aşırı inflamatuvar yanıtla bağlanmaktadır. IRIS benzeri tablolar, kriptokokkal infeksiyonlarda da tanımlanmıştır, çoğu menenjitin paradoksal alevlenmesi şeklindedir. Bu durumun tedavisi antifungal tedavi ile birlikte HAART tedavisinin sürdürülmesi ve diğer gerekli destek tedavilerin uygulanmasıdır. Yakın zamandaki bir yayında HAART tedavisi ile başarılı sonuç alınan 10 hastanın beşinde aynı zamanda ya da daha sonra ortaya çıkan *Cryptococcus* infeksiyonunda klinik bulguların steril inflamasyonla karakterize olduğu bildirilmiştir. Bu bulguların HAART tedavisine başlandıktan 2-11 ay sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (8).

Aspergilloz

Epidemiyoloji ve Patogenez

Aspergillus türleri tüm dünyada, çevrede yaygın olarak bulunmaktadır. Aspergilloza en sık neden olan türler *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*’dur. *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus terreus* da etken olarak saptanabilir (11).

AIDS hastalarında *Aspergillus* infeksiyonu tüm dünyadan bildirilmektedir. İlerlemiş HIV hastalığında aspergilloz giderek artan sıklıkta görülmektedir. Aspergillozun toplam insidansı 3.5/1000 kişi-yıl olarak hesaplanmıştır (8). Klinik olarak şüphelenilmeyen hastalar nedeniyle gerçek insidansını hesaplamak güçtür. Gelişmekte olan ülkelerde daha az sıklıkta görülmektedir; çünkü tanı araçları genellikle yetersizdir ya da hastalar tanı konamadan kaybedilir. Spesifik risk faktörleri olarak nötropeni, steroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, önceden geçirilmiş pnömoni (özellikle PCP) gösterilmiştir (32). Nötropeni, zidovudin ya da gansiklovir gibi myelosüpresif tedavilere bağlanmaktadır. Ayrıca ilerlemiş HIV infeksiyonunun da diğer risk faktörleri olmaksızın aspergilloza zemin hazırladığı gösterilmiştir (26,32). Tipik olarak hastalar aşırı derecede düşük sayıda CD4+ T hücresine sahiptirler ve diğer AIDS tanımlayıcı hastalıkları geçirdiklerine dair öykü verirler (26). İnvazif pulmoner aspergillozlu 342 hastanın değerlendirildiği bir derlemede majör risk faktörleri olarak CD4+ T hücre sayısının <50/µl olması, nötropeni ve steroid tedavisinin saptandığı bildirilmiştir (8). Genellikle eşlik eden *P. jirovecii*, bakteriyel pnömoni, CMV pnömonisi ya da *Mycobacterium avium-intracellulare* kompleksi ya da *Toxoplasma gondii* gibi başka bir fırsatçı infeksiyon söz konusudur (11,33).

Klinik Bulgular

Aspergillozun AIDS hastalarında başlıca dört klinik formu vardır (11): [1] invazif sinüzit, kemik lezyonları, orbital selülit ve proptoz; [2] trakeobronşit, mukoza ve kıkırdağın invazyonu, psödomembran oluşumu ile karakterize obstrüktif bronşiyal hastalık; [3] akut ya da kronik pulmoner aspergilloz (en sık görülen form); [4] disemine hastalık, akciğerler, beyin, böbrekler, gözler, cilt, kalp ve diğer organların tutulumu ile karakterize form.

Paranasal sinüslerin akut İA’sı, AIDS hastalarında da görülmektedir. *A. fumigatus* ve *A. flavus* en sık etkindir. Ateş,

burun akıntısı, baş ağrısı ve yüz ağrısı vardır. Sert damakta ya da nazal kıvrımda fasiyal dokunun desktrüksiyonuna yol açan nekrotik lezyonlar gelişebilir. İnfeksiyon orbita ve beyine yayılabilir, tromboz ya da infarkt gelişebilir.

Aspergillus trakeobronşiti, AIDS hastalarında diğer immünosüpresif durumlardan daha sık görülmektedir (11,34). Dispne, “wheezing”, öksürük ve ateş vardır. Trakea ya da bir bronşun tıkanması ölümle sonuçlanabilir. Bronkoskopik incelemede genellikle ülseratif lezyonlar ya da tanı için yönlendirilen nekrotik psödomembranlar görülür.

Obstrüktif bronşiyal aspergilloz, invazif olmayan bir durumdur, AIDS hastalarında tanımlanmıştır. *Aspergillus* miselyumları ile dolu büyük mukus tıkaçlar çıkarılır ya da bronkoskopi sırasında saptanır. Bronşlarda forme olan bu tıkaçlar segmenter ya da lobar atelektaziye yol açarlar. Akciğer grafisinde bilateral alt loblarda ya da generalize infiltrasyon görülebilir.

Akciğerin akut İA’sı tedavi edildiğinde bile sıklıkla fataldir. En sık bulgusu geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen düşmeyen ateştir. Plöretik göğüs ağrısı ve öksürük en sık görülen semptomlardır. Nefes darlığı gelişebilir. *Aspergillus* mantarlarının damar duvarlarına invaze etme eğilimleri olduğundan infarkt, göğüs ağrısı ve hemoptizi sık görülür. Lokalize ya da difüz nodüler infiltrasyon görülebilir, kaviteler sık görülür (26). Fokal *Aspergillus* infeksiyonunun ayırıcı tanısı, kaviteleşen küçük nodüler lezyonlar ve büyük periferik lezyonlardır. Akciğerlerin difüz aspergillozu fokal infeksiyondan daha az ayırıcı bulguya sahiptir, tanıyı doğrulamak için ek işlemler gerekir. Bronkoskopi nadiren yararlıdır. Ancak bilgisayarlı tomografide difüz hastalık görüldüğünde mutlaka bronkoskopi yapmak gerekir. İnvazif pulmoner infeksiyonlu AIDS hastalarının yaklaşık %12’sinde beyin, böbrek, kemik veya cilt tutulumu ile karakterize disemine ekstrapulmoner hastalık mevcuttur (11). Aspergillozda IRIS tablosu geliştiği bildirilmiştir (35).

AIDS ile ilişkili aspergillozda prognoz kötüdür, mortalite %80’in üzerindedir (36). Bu durum kısmen fungal infeksiyona, kısmen ilerlemiş son dönem HIV infeksiyonunun kendisine, kısmen de eşlik eden diğer fırsatçı infeksiyonların varlığına bağlıdır. AIDS’de tedaviye yanıt diğer immünosüpresif hastalıklardan daha kötüdür. Çoğu seride aspergilloz tanısı alan AIDS hastalarının ortalama yaşam süreleri sadece 2-4 ay olarak bildirilmiştir. (26).

Histoplazmoz

Epidemiyoloji-Patogenez

Histoplazmoz, *H. capsulatum* var. *capsulatum* ve daha az oranda *H. capsulatum* var. *duboisii*’nin neden olduğu bir infeksiyon hastalığıdır. *H. capsulatum* var. *capsulatum* ABD’nin doğusunda, Missisipi ve Ohio nehirlerinin vadilerinde yoğun olarak görülmekle birlikte Karaibler, Orta ve Güney Amerika ve Güneydoğu Asya’da da görülen endemik bir mantardır. *H. capsulatum* var. *duboisii* ise sadece Afrika’nın orta ve batısından ve Madagaskar Adası’ndan bildirilmiştir (37). Türkiye’de de doğada *H. capsulatum* varlığı gösterilmiştir (38).

Histoplazmoz olguları dünyanın ılıman ve tropik bölgelerindeki en az 60 ülkeden bildirilmiştir (37). Histoplazmoz, endemik bölgelerdeki AIDS’li hastalarda %2-5 oranında görülmektedir. Arjantin Buenos Aires’de AIDS hastalarının

yaklaşık %4-5’inin bu hastalığa yakalandığı bildirilmiştir (11). Bu oran, ABD’nin Indianapolis, Indiana gibi bazı şehirlerinde %25’e kadar çıkabilmektedir (8). Hatta endemik bölgelerin belli kesimlerinde histoplazmozun en sık fırsatçı infeksiyon olduğu bildirilmektedir. Ancak son yıllarda bildirilen HIV ile infekte histoplazmoz olgularının çoğu histoplazmozun endemik olarak bulunduğu bölgelerin dışında yaşayanlar arasındadır (37).

Yücel ve Kantarcıoğlu (39) tarafından kaleme alınan bir derlemede ülkemizde ilk histoplazmoz olgusunun 1945 yılında Tevfik Sağlam tarafından Rizeli bir hastanın otopsisinden elde edilen bir materyalin histopatolojik incelemesi ile saptandığı, Yozgatlı bir hastanın materyalinin histolojik olarak incelenmesiyle sonuca varılan ikinci olgunun ise 1948’de Prof. Dr. Kamile Mutlu tarafından yayımlandığı bildirilmiştir.

Dimorfik bir mantar olan mikroorganizmanın misel formaları nemli, ılıman ya da tropikal iklimlerdeki asid pH’lı toprakta bol miktarda bulunmaktadırlar. Kuş çiftliklerindeki gübrelerin toprağı yoğun olarak kontamine etmesi sonucu nokta kaynaklı salgınlar ortaya çıkabilmektedir (11). Sporların inhale edilmesi yoluyla akciğerlere ulaşan mikroorganizma vücut ısısında patojenik maya formuna dönüşür. Klinik sonuç büyük oranda inhale edilen mikrokonyum sayısına ve konağın immün durumuna bağlıdır. Olguların çoğunda primer infeksiyon asemptomatik ya da hafif seyeder, kendiliğinden kaybolur. Ciddi primer infeksiyon masif konidyum inhalasyonu ya da immünosüpresyonla ilgilidir. Progresif disemine histoplazmoz genellikle hücrel immünite bozukluğu olanlarda görülen ciddi bir hastalıktır. HIV ile infekte hastalarda histoplazmoz ya reaktivasyona ya da akut infeksiyonun diseminasyonuna bağlı olarak gelişmektedir (26).

Klinik Bulgular

AIDS’li hastalarda histoplazmoz, %95 oranında disemine infeksiyon şeklinde görülür. Genellikle birkaç haftadır süren ateş, halsizlik, kilo kaybı vardır. Bu nonspesifik semptomlara hastaların %50’sinde solunum sistemi ile ilgili yakınmalar (öksürük, balgam, dispne) eşlik eder (8,40,41). İzlenen hastaların %10’unda septik şok, ARDS (acute respiratory distress syndrome), ensefalopati, disemine intravasküler koagülasyon (DIC) ile seyreden fulminan klinik gidiş görülür. Santral sinir sistemi tutulumu hastaların beşte birinden azında görülür. Klinik olarak kriptokok ve tüberküloz meningoensefalitine benzeyen bir tablo vardır (11). Lokal ya da jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, gastrointestinal lezyonlar, cilt ülserleri ve oral ülserler görülebilir. Gastrointestinal tutulum genellikle ülserler şeklindedir, karın ağrısı veya kanama ile kendini gösterir (26). Akciğer grafisinde interstisyel, mikronodüler infiltrasyon görülebilir. Oliveira ve arkadaşları (41)’nin 21 hastalık serisinde %62 oranında difüz pulmoner infiltrasyon saptandığı bildirilmiştir. Batının ultrasonografi ya da bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde sıklıkla heterojen hepatomegali, homojen splenomegali ve retroperitoneal adenopatiler görülür. Anemi (%70), nötropeni veya trombositopeni ile karakterize kemik iliği tutulumu görülebilir, karaciğer enzimlerinde yükselme saptanabilir (26). Hastaların %85’inde CD4+ T hücre sayısı <100/µl’dir. Çok değişkenli analizlere göre, antiretroviral tedavi ve azol alanlarda histoplazmoz riski bağımsız olarak azalmaktadır (8).

Mukokütanöz lezyonların AIDS ile ilişkili histoplazmoz hastalarının %70'inden fazlasında görüldüğü bildirilmektedir. Bu lezyonların genellikle küçük, 3x3 mm çaplı multipl papüller şeklinde olduğu; daha az sıklıkta ağız içinde lokalize, beyaz sekresyonla kaplı mukozal lezyonların varlığı belirtilmektedir (26,40). Arjantin'de bir merkezde önemli sayıda HIV ile infekte disemine histoplazmoz hasta çalışıldığı, bu hastalarda histoplazmozun HIV enfeksiyonunun geç komplikasyonu olarak görüldüğü, CD4+ T hücre sayısının ortalama 37.8/µl (0-290/µl) bulunduğu bildirilmiş; çok sayıda hastada eşlik eden başka bir fırsatçı enfeksiyonun varlığının sözü olduğu belirtilmiştir (11). Hastalığın tüberküloz ve sarkidozu andırdığı da hatırlanarak şüpheli hastalarda histoplazmozun akla getirilmesi gerekmektedir.

Koksidiodomikoz

Epidemiyoloji ve Patogenez

Coccidioides immitis, toprakta bulunan dimorfik bir mantardır. ABD'nin güneybatısı ile Meksika'nın kuzeyinde endemik olarak bulunur. Ayrıca Orta ve Güney Amerika'da da bazı lokal bölgelerde endemiktir. Primer enfeksiyon, bu bölgelerde yaşayan ya da buralara seyahat eden kişilerle sınırlıdır (26).

İnfeksiyon endospor olan artrosporların inhalasyonu ile başlar. Artrosporlar akciğerde sferüllere dönüşür. Olgun sferüllerden enfeksiyonu sürdüren yeni endosporlar salınır. Genellikle hücrel immünite sayesinde respiratuar hastalık kendini sınırlandırır. HIV ile infekte kişilerde daha ciddi, disemine hastalık gelişir. HIV ile infekte hastalarda, hem yeni primer enfeksiyon hem de önceden alınmış mantara bağlı reaktivasyon görülebilir (26). Olguların çoğu bu mantarın yüksek endemite gösterdiği bölgelerde sınırlıdır; ancak AIDS'li hastalar için endemik bölgelere eski dönemlerde yapılan seyahatlerin de farkında olunması gerekir, çünkü latent enfeksiyonun geç dönemde reaktivasyonu mümkündür. *C. immitis* ile infekte AIDS olgularının %46'sının endemik bölgelerin dışında saptanmış olması bu durumun önemine dikkat çekmektedir (8).

Klinik Bulgular

HIV ile infekte hastalardaki koksidiodomikozlarda, sıklıkla akciğer tutulumu ve difüz retikülonodüler infiltrasyon tipiktir (8). Çoğu hastada, özellikle de CD4+ T hücre sayısı <250/µl olanlarda pnömoni tablosu gelişir. Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, öksürük ve dispne gibi semptomlar tanıdan önce birkaç hafta ile birkaç ay öncesinden bu yana vardır. Hastaların %30'unda disemine hastalık gelişir. Jeneralize lenfadenopati, ciltte nodüller ya da ülserler, peritonit, karaciğer, kemik-eklem tutulumu görülebilir. Menenjit %10 hastada mevcuttur (26,42-44). Progresif hastalık geliştiğinde hastaların çoğunda CD4+ T hücre sayısı <250/µl'dir. Hastaların %42'sinin antifungal tedaviye rağmen kaybedildiği bildirilmektedir (8).

Penisilloz

Epidemiyoloji ve Patogenez

P. marneffeii'nin disemine enfeksiyonu, Güneydoğu Asya'da HIV ile infekte kişiler için önemli bir hastalıktır. Penisilloz, 1980'ler öncesinde nadiren bildirilmekte iken 1988-

1989 döneminde endemik bölgelerde yaşayan ya da buralara seyahat eden AIDS hastalarında görülmeye başlamıştır. AIDS epidemisine paralel olarak endemik bölgelerde olgu sayısı hızla artmış, Tayland'da tek bir hastanede yedi yıllık dönemde yaklaşık 1200 olgu tanı almıştır (11). Penisilloz, endemik olduğu bölgelerde AIDS tanımlayıcı hastalık olarak kabul edilmektedir (8,11,45).

Dimorfik bir mantar olan *P. marneffeii*'nin doğal habitatu olasılıkla topraktır. Bambu sıçanlarında, *P. marneffeii* sıklıkla pozitif saptanmaktadır. Ancak Kuzey Tayland'da yapılan bir olgu kontrol çalışmasında bu hayvanların insanlardaki enfeksiyon için rezervuar oldukları gösterilememiş, hayvan ya da bitkilerle ilgili bir mesleğe sahip olmanın bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadığı bildirilmiştir. Özellikle yağmurlu mevsimlerde toprak maruziyeti penisilloz için kritik bir risk faktörü olarak dikkati çekmektedir (46).

P. marneffeii enfeksiyonu konidyumların inhalasyonla alınmasıyla başlar. *P. marneffeii* tarafından lamininin tanınmasın, mikroorganizmanın bronkoalveoler epitele tutunmasını kolaylaştırdığı sanılmaktadır. Hücrel immünite enfeksiyonla mücadelede önemli bir rol oynamaktadır (11,26).

Klinik Bulgular

Penisillozun klinik bulguları nonspesifiktir ve AIDS'li hastalardaki bulgularla AIDS olmayan hastalardaki bulgular benzerdir. AIDS'li hastaların çoğunda penisilloz disemine hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Semptomlar genellikle persistan ateş, üşüme-titrete, halsizlik, öksürük, lenfadenopati, hepatosplenomegali, cilt lezyonları ve kilo kaybıdır (8,26,30). Cilt lezyonları olguların %60'ından fazlasında vardır. Papül, molluscum contagiosum benzeri döküntü, akne benzeri püstül ve nodüller genellikle çok sayıdadır ve yüz, gövde ve ekstremitelerde görülmektedir (11,26). Penisilloz, HIV enfeksiyonunun geç döneminde, CD4+ T hücre sayısı <100/µl olduğunda görülmektedir (8).

Parakoksidiodomikoz

Parakoksidiodomikoz, Latin Amerika'da endemik olan bir mantardır. Özellikle Brezilya'da en sık görülen derin mikoz etkenidir. Hastalar genellikle *Paracoccidioides brasiliensis*'in inhalasyonu ile infekte olurlar ve sonuçta primer pulmoner kompleks ortaya çıkar. Çoğu kişide doğal ve kazanılmış bağışıklık yoluyla ajan elimine edilir ya da konak ve mantar arasında bir denge oluşur. Bu durumda mantar latent enfeksiyon odağında canlı olarak kalır. Olguların az bir kısmında enfeksiyon primer pulmoner kompleksten ilerleyerek hastalığı oluşturur (11).

P. brasiliensis enfeksiyonuna karşı savunmada hücrel immünite kritik rol oynar. HIV enfeksiyonu günümüzde parakoksidiodomikoz için en önemli risk faktördür (47). Aynı durum diğer endemik mikozlar (histoplazmoz, penisilloz, koksidiodomikoz) için de geçerlidir. Bununla birlikte bu ilişkinin ilk kez gösterildiği 1989'dan bu yana sadece birkaç ek olgu bildirilmiştir. Brezilya'da Aralık 1999'dan bu yana 44 AIDS'li parakoksidiodomikoz olgusu bildirilmiştir, insidansı %0.02'dir. Aynı dönemde histoplazmoz insidansı ise %1.4'tür, yani AIDS ile ilişkili bir parakoksidiodomikoz olgusuna karşılık, 52.7 histoplazmoz olgusu olmuştur. Bu belirgin fark, her iki hastalığın immünokompetan kişilerdeki oran-

larıyla uyumsuzdur. AIDS ile ilişkili parakoksidioidomikoz olgularının görece düşük sıklığı PCP için rutin olarak verilen kotrimoksazol kemoprofilaksisi ile açıklanabilir, çünkü bu ilaç *P. brasiliensis*'e de etkilidir. Ya da kandidiyaz ya da diğer fungal hastalıkların profilaksi ya da tedavisi için kullanılan azol bileşiklerinin koruyucu etkisine bağlı olabilir. Başka bir neden de, HIV enfeksiyonu orta ya da büyük kentlerde daha sık görülürken *P. brasiliensis* enfeksiyonunun kırsal kesimlerde daha yaygın olması olabilir (11).

Brezilya, Venezuela ve Kolombiya'dan bildirilen 39 parakoksidioidomikoz olgusunun 29'unda (%74.3) parakoksidioidomikozun yaşamı tehdit eden ilk fırsatçı enfeksiyon olarak saptandığı bildirilmiştir. CD4+ T hücre sayısına ilişkin bilgileri mevcut olan 6 hastanın beşinde bu sayının <100/μl (ortalama 68/μl) olduğu belirtilmiştir. Bu bilgi parakoksidioidomikozun HIV enfeksiyonunun geç döneminde ortaya çıktığını düşündürmektedir. Ayrıca olgularda önceden ya da eşzamanlı olarak kandidiyaz (n=15), tüberküloz (n=1), kriptokokkoz (n=2), histoplazmoz (n=2), PCP (n=2), Kaposi sarkomu (n=2), disemine CMV enfeksiyonu (n=1) olduğu bildirilmiştir (11).

HIV ile infekte hastalarda klinik görünüm, klasik parakoksidioidomikozun akut ve subakut formuna benzemektedir. Genellikle kısa süre önce başlamış olan ateş, kilo kaybı, yorgunluk, iştahsızlık ve lenfadenopati mevcuttur (47). Cilt lezyonları genellikle papülönodüler ya da ülseratif formda ve çok sayıda görülmektedir. Pulmoner tutulum eşlik eden bir bulgu olarak ya da temel klinik bulgu olarak bildirilmiştir.

Diğer Fungal Enfeksiyonlar

HIV ile infekte hastalarda *Blastomyces dermatitidis* enfeksiyonu tanımlanmıştır; ancak endemik olduğu ABD'nin orta-batı bölgelerinde bile hâlâ nadir görülen bir enfeksiyondur. AIDS hastalarında ciddi blastomikoz enfeksiyonu insidansı bilinmemektedir. HIV ile infekte hastalarda blastomikoz, lokalize kaviter pulmoner lezyonlarla ya da cilt lezyonları ve santral sinir sistemi tutulumu veya ARDS tablosunu içeren disemine tutulumla karakterizedir. Blastomikoz, AIDS hastalarında hızla ölüme yol açabilen bir hastalıktır, ilk 30 gün içinde %40 mortal olabilmektedir (8).

Bir literatür taramasında 929 zigomikozlu olgunun 17'sinde altta yatan hastalık olarak HIV enfeksiyonu saptandığı, HIV ile infekte hastalarda disemine enfeksiyon ve artmış mortalitenin bağımsız bir risk faktörü olarak belirlendiği bildirilmiştir (48).

Sonuç

HIV epidemisi olanca hızıyla devam etmektedir ve klinisyenlerin, özellikle de sağlık hizmetlerine ulaşımı kısıtlı olan hastalarda çeşitli sıklıkta görülen İFİ'ler için uyanık olmaları gerekmektedir. HIV enfeksiyonunun etkili virustatik kontrolü ve insidansının azalması ile fırsatçı fungal enfeksiyonların kontrolü de sağlanabilecektir.

Kaynaklar

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). 2006 Report on the Global AIDS Epidemic. Geneva: UNAIDS, 2006
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338(13):

853-60

3. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362(9377): 22-9
4. Warnock DW. Trends of epidemiology of invasive fungal infections. *Jpn J Med Mycol* 2007; 48(1): 1-12
5. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(4): 521-6
6. de Pauw B, Meunier F. The challenge of invasive fungal infection. *Chemotherapy* 1999; 45(Suppl. 1): 1-14
7. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl. 1): 5-14
8. Ruhnke M. Mucosal and systemic fungal infections in patients with AIDS. *Drugs* 2004; 64(11): 1163-80
9. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006; 296(3): 292-300
10. Sax PE. Opportunistic infections in HIV disease: down but not out. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15(2): 433-55
11. Marques SA, Robles AM, Tortorano AM, Tuculet MA, Negroni R, Mendes RP. Mycoses associated with AIDS in the Third World. *Med Mycol* 2000; 38(Suppl. 1): 269-79
12. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56(Suppl. 1): 5-11
13. Wadhwa A, Kaur R, Agarwal SK, Jain S, Bhalla P. AIDS-related opportunistic mycoses seen in a tertiary care hospital in North India. *J Med Microbiol* 2007; 56(8): 1101-6
14. Girard PM. Pneumocystis carinii pneumonia. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. New York: Elsevier, 2004: 1269-73
15. Wolff AJ, O'Donnell A. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest* 2001; 120(6): 1888-93
16. Huang L, Morris A, Limper AH, Beck JM. ATS workshop summary: recent advances and future directions in Pneumocystis pneumonia (PCP). *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(8): 655-64
17. van Oosterhout JJG, Laufer MK, Perez MA, et al. Pneumocystis pneumonia in HIV-positive adults, Malawi. *Emerg Infect Dis* 2007; 13(2): 325-8
18. Stringer JR, Beard CB, Miller RF, Wakefield AE. A new name (Pneumocystis jirovecii) for Pneumocystis from humans. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(9): 891-6
19. Helweg-Larsen J, Lundgren B, Lundgren JD. Heterogeneity and compartmentalization of Pneumocystis carinii f. sp. hominis genotypes in autopsy lungs. *J Clin Microbiol* 2001; 39(10): 3789-92
20. Medrano FJ, Montes-Cano M, Conde M, et al. Pneumocystis jirovecii in general population. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(2): 245-50
21. Beck JM, Rosen MJ, Peavy HH. Pulmonary complications of HIV infection report of the fourth NHLBI Workshop. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(11): 2120-6
22. Davaro RE, Thirumalai A. Life-threatening complications of HIV infection. *J Intensive Care Med* 2007; 22(2): 73-81
23. Konishi M, Amimoto M, Yoshimoto E, et al. AIDS-related Pneumocystis carinii pneumonia with disappearance of cystic lesions after treatment. *Intern Med* 2002; 41(10): 896-8
24. van Elden LJ, Walenkamp AM, Lipovsky MM. Declining number of patients with cryptococcosis in The Netherlands in the area of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14(17): 2787-8
25. Chen S, Sorrell T, Nimmo G. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to Cryptococcus neoformans in Australia and New Zealand. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2): 499-508
26. Powderly WG. Fungal infection (HIV and AIDS). In: Cohen J,

- Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*. 2nd ed. New York: Elsevier, 2004: 1285-90
27. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Türkiye’de insan kriptokokozunun epidemiyolojisi (1953-2003). *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003; 34(2): 95-109
 28. Hoang LM, Maguire JA, Doyle P, Fyfe M, Roscoe DL. Cryptococcus neoformans infections at Vancouver Hospital and Health Sciences Centre (1997–2002): epidemiology, microbiology and histopathology. *J Med Microbiol* 2004; 53(Pt 9): 935–40
 29. Kwon-Chung KJ, Sorrell TC, Dromer F, Fung E, Levitz SM. Cryptococcosis: clinical and biological aspects. *Med Mycol* 2000; 38(Suppl. 1): 205–13
 30. Sun HY, Chen MY, Hsiao CF, Hsieh SM, Hung CC, Chang SC. Endemic fungal infections caused by Cryptococcus neoformans and Penicillium marneffeii in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with highly active anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(4): 381-8
 31. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 2002; 137(5 Pt 2): 435–78
 32. Wallace JM, Lim R, Browdy BL, et al. Risk factors and outcomes associated with identification of Aspergillus in respiratory specimens from persons with HIV disease. *Chest* 1998; 114(1): 131-7
 33. Shankar EM, Kumarasamy N, Rajan R, et al. Aspergillus fumigatus, Pneumocystis jirovecii, Klebsiella pneumoniae, Mycoplasma fermentans co-infection in a HIV infected patient with respiratory conditions from southern India. *Indian J Med Res* 2006; 123(2): 181-4
 34. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to Aspergillus spp. *Med Mycol* 2005; 43(Suppl. 1): 207-38
 35. Sambatakou H, Denning DW. Invasive pulmonary aspergillosis transformed into fatal mucous impaction by immune reconstitution in an AIDS patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24(9): 628-33
 36. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32(3): 358–66
 37. Antinori S, Magni C, Nebuloni M, et al. Histoplasmosis among human immunodeficiency virus-infected people in Europe: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85(1): 22-36
 38. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Türkiye’de doğadan (Sardes Bintepeler 89 Tümülüsü odun buluntularından) ilk kez elde edilen Histoplasma capsulatum kökeni. *İnfeks Derg* 2000; 14(1): 1-14.
 39. Yücel A, Kantarcıoğlu AS. Türkiye’de doğada varlığı kanıtlanan Histoplasma capsulatum: önemi. *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2002; 33(1): 69-74
 40. Chang MR, Taira CL, Paniago AM, Taira DL, Cunha RV, Wanke B. Study of 30 cases of histoplasmosis observed in Mato Grasso do Sul State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49(1): 37-9
 41. Oliveira FM, Fernandes SS, Severo CB, Guazzelli LS, Severo LC. Histoplasma capsulatum fungemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome: detection by lysis-centrifugation blood-culturing technique. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007; 49(3): 135-8
 42. Saubolle MA, McKellar P, Sussland D. Epidemiologic, clinical, and diagnostic aspects of coccidioidomycosis. *J Clin Microbiol* 2007; 45(1): 26-30
 43. Rempe S, Sachdev M, Bhakta R, Pineda-Roman M, Vaz A, Carlson RW. Coccidioides immitis fungemia: clinical features and survival in 33 adult patients. *Heart Lung* 2007; 36(1): 64-71
 44. DiCaudo D. Coccidioidomycosis: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55(6): 929-42
 45. Maniar JK, Chitale AR, Miskeen A, Shah K, Maniar A. Penicillium marneffeii infection: an AIDS-defining illness. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71(3): 202-4
 46. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Supparatpinyo K, Praparattanapan J, Nelson KE. Case-control study of risk factors for Penicillium marneffeii infection in human immunodeficiency virus-infected patients in Northern Thailand. *Clin Infect Dis* 1997; 24(6): 1080-6
 47. Paniago AM, de Freitas AC, Aguiar ES, et al. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency virus: review of 12 cases observed in an endemic region in Brazil. *J Infect* 2005; 51(3): 248-52
 48. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41(5): 634–53

Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarına Cerrahi Yaklaşım

Nilgün Kanlıoğlu

Özet: Fungal ajanın inhalasyon yolu ile alınması ilk infeksiyon akciğerlerde meydana gelmekte, disseminasyonda ana kaynak sıklıkla akciğerler olup, gastrointestinal yolla portal yayılım ender görülmektedir. Önceki yıllarda *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* gibi primer patojenlere bağlı infeksiyonlar sık iken, günümüzde kriptokokkoz, kandidiyaz, mukormikoz, aspergilloz gibi sekonder infeksiyonlar ya da immüno-suprese olgularda patojen olan oportünist funguslara bağlı infeksiyonlar ön plana çıkmıştır. Çeşitli nedenlerle kortikosteroid tedavisi, organ transplantasyonu sonrası immüno-supresif tedavi, kanser tedavisi alanların ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu [acquired immune deficiency syndrome (AIDS)] olgularının artması ile infeksiyonlar hızla yayılıp, ölümcül seyir göstermektedirler. Fungal infeksiyonlarda genel yaklaşım hastalığın seyrine ve yayılımına göre değişmekte ve cerrahi olguların kondisyonu, lokalizasyonu ve organ destrüksiyonuna bağlı olarak antifungal ajanlarla kombine olarak uygulanmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Akciğer, invazif mantar hastalıkları, aspergilloz, histoplazmoz, koksidiomikoz, blastomikoz, kriptokokkoz, kandidiyaz, sporotrikoz, göğüs cerrahisi, cerrahi yaklaşım.

Summary: Surgical management in invasive fungal infections of lung. In fungal infections, infection first develops in lung due to inhalation of fungal agent. In dissemination, main source is generally lung; portal dissemination by gastrointestinal way is very rare. Previously infections due to primary pathogens like *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* were frequent, however, currently secondary infections like candidiasis, mucormycosis, aspergillosis or the infections due to opportunistic fungi in the immunocompromised patients became more important. Due to the increase in number of patients using corticosteroids for various causes, immunosuppressive treatment after transplantation, treatment for cancer and AIDS (acquired immunodeficiency syndrome), the infections spread rapidly and progress lethally. General management of fungal infections changes according to progress or spread of the disease and the surgery is performed in combination with antifungal therapy, depending on condition of the patient, localisation of the illness and tissue destruction.

Key Words: Lung, invasive fungal infections, pulmonary, aspergillosis, histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, cryptococcosis, candidiasis, sporotrichosis, thoracic surgery, surgical management.

Giriş

Fungal ajanın inhalasyon yolu ile alınması ilk infeksiyon akciğerlerde meydana gelmekte, disseminasyonda ana kaynak sıklıkla akciğerler olup, gastrointestinal yolla portal yayılım ender görülmektedir. Önceki yıllarda *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii* gibi primer patojenlere bağlı infeksiyonlar sıklıkta iken, günümüzde kriptokokkoz, kandidiyaz, mukormikoz, aspergilloz gibi sekonder infeksiyonlar ya da immüno-suprese olgularda patojen olan oportünist funguslara bağlı infeksiyonlar ön plana çıkmıştır. Çeşitli nedenlerle kortikosteroid tedavisi, organ transplantasyonu sonrası immüno-supresif tedavi, kanser tedavisi alanların ve AIDS olgularının artması ile infeksiyonlar hızla yayılıp, ölümcül seyir göstermektedirler. Fungal infeksiyonlarda genel yaklaşım hastalığın seyrine ve yayılımına göre değişmekte ve cerrahi olguların kondisyonu, lokalizasyonu ve organ destrüksiyonuna bağlı olarak antifungal ajanlarla kombine olarak uygulanmaktadır.

Pulmoner Aspergilloz

Aspergilloz, *Aspergillus* türlerine bağlı akciğer hastalığının genel adı olup, insanlarda *Aspergillus*'a bağlı hastalık

1847 yılında tanımlanmıştır. Klinik, allerjik aspergillozdan invazif aspergilloz (İA)'a uzanan geniş bir spektrumda ortaya çıkmaktadır. 1970 yılında İA'nın önemli bir fırsatçı infeksiyon olarak tanımlanması ile aspergilloz üzerine araştırmalar artmıştır. Cerrahi yönden ele alındığında allerjik aspergilloz dışında kalan tüm kliniği ve kondisyonu uygun olgularda cerrahi müdahale tanı ve tedavide yer almaktadır.

Cerrahinin yer aldığı klinik aspergilloz olguları [1] aspergilloma, [2] bronşiyal güdük aspergillozu, [3] kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz ve [4] İA'dır.

Ülkemiz için akciğerin mantar hastalıkları denildiğinde saprofitik bir mantar türü olan *Aspergillus* aklı gelmektedir. İnsanda en sık infeksiyon yaratan *Aspergillus fumigatus* ve *Aspergillus flavus* türleridir. *Aspergillus* türlerinin oluşturduğu, kaviter bir yapıda bulunan fungus topu olan aspergilloma nedeniyle özel bir cerrahi öneme sahiptir. Aspergilloma pulmoner aspergillozun en sık karşılaşılan formu olmakla birlikte, invazif formlardaki *Aspergillus*'un kaynağıdır. Aspergillozda prognozu, alttaki akciğer hastalığı ile en sık görülen semptomu olan hemoptizi belirler. Bir insanda aspergilloma olgusu ilk kez Bennet (1) tarafından 1842 yılında yayımlanmış ve 1856 yılında Virchow tarafından hastalık ilk defa patolojik olarak tanımlanmıştır (2,3). 1946 yılında Gerstl (4) tarafından ilk başarılı rezeksiyon uygulanmıştır. Aspergilloma-

da antifungal tedavinin etkinliği kısıtlı olsa da cerrahi tedavinin mortalite ve morbiditesini de göz önünde bulundurduğumuzda cerrahinin indikasyonları, yöntemi ve ne zaman uygulanacağı hakkında farklı görüşler ortaya çıkmaktadır.

Aspergillus fırsatçı patojen olup altta yatan bir akciğer patolojisi varlığında hastalık yaratır. Üç klinik formda karşımıza çıkabilmektedir. Allerjik bronkopulmoner aspergilloz, astmatik olgularda görülmekte ve santral bronşektezi, bronşlarda mukus tıkaçları ve tıkaç distalinde konsolide alanlar gelişebilmektedir. Pulmoner fibroz ve irreversibl hava yolu obstrüksiyonu geç dönemde oluşabilmektedir. İnvazif diseminasyon ise uzamış nötropeni, kronik kortikosteroid, anti-biyotik kullanımı veya kemoterapi uygulaması alan immüno-süprese olgularda gelişmekte, acil antifungal tedavi uygulanmazsa olgular kaybedilmektedir. Pulmoner aspergilloma ise saprofitik patojen olan *Aspergillus*'un mevcut bir kavite içerisinde kolonize olması ve mantar topu gelişimidir. İmmüno-kompetan olgularda klinik oluşabilmesi için kavite ya da kist gibi parenkimal bir boşluğun olması gerekirken, immüno-süprese olgularda parenkimal, bronşiyal ve plevral doğal anotomik boşluklarda kolonize olup invazif nekrotizan pnömoniye yol açabilmektedir. Ülkemiz tuberküloz yönünden endemik bir ülke olması sebebiyle, kaviter hastalık açısından değerlendirildiğinde aspergillomalı olgularda lezyonun nedeni genellikle tuberkülozdur. İyileşmiş tuberküloz kavitesinde ilk yıl içerisinde %11, üç yıl sonra %17 oranında aspergilloma geliştiği bildirilmiştir (5,6). Aspergillomalı olguların %7-10'unun kendiliğinden iyileştiği rapor edilmiştir (5,7). Asemptomatik olguların oranı (%10-25) semptomatiklere oranla oldukça düşüktür. Aspergillomada hemoptizi %45-90 oranında bildirilmiş olup sıklıkla minör hemoraji mevcuttur (8-10). Hayatı tehdit edici hemoptizi oranları %20-25 olarak bildirilmiştir. Major hemoptizi gelişimi lezyonun boyutuna ya da kompleks olup olmamasına, öncesinde uyarıcı minör hemoptizi ataklarının gelişip gelişmemesine göre öngörülemez ve bu nedenle, her ne kadar dahili açıdan asemptomatik ve nonkomplike olgular için takip uygun olsa da, hemoptizisi olan her olgu tedavi altına alınmalıdır. Regnard ve arkadaşları (11) tuberküloz görülme oranını %69, British Thoracic and Tuberculosis Association ise %25 olarak bildirmiştir (2,7). Yayımlanan çalışmalarda hemoptizi görülme oranı %55 ile %91 arasındadır (2,11-13). Hemoptizi nedenleri ile teorilerden birisi kavite içerisindeki serbest fungus topunun kavite duvarındaki vasküler yapıları erode etmesi, bir diğeri mantar topundan salınan enzimler ve toksinler sebebiyle hemoptizi meydana gelmesi ve son olarak da altta yatan hastalığa bağlı olarak hemoraji gelişmesidir.

Aspergilloma

Tedavi yönteminin belirlenmesi için olguların sınıflandırılması gerekmektedir. Tedavi planı semptomların varlığı ve seviyesi, altta yatan hastalığın düzeyi ve hastanın kondisyonuna göre belirlenir. Normal bir parenkim içindeki ince duvarlı kavite varlığı basit form, destrükte akciğer içinde sekel lezyonlar kompleks form olarak değerlendirilmektedir. Tedavide amaçlar; hemoptizinin kontrolü, pyojenik componentin eradike edilmesi, İA veya mantar topunun büyümesi ile oluşabilecek durumların önlenmesi ve sağkalımın uzatılmasıdır. Bronşiyal arter embolizasyonunun hemoptizi kontrolündeki başarısı %40-50 ve reküran hemoptizi oranı yüksek olarak

bildirilmiştir (8,11,14). Hemoptiziyi engellemek için uygulanan bronşiyal arter embolizasyonu genellikle başarısızdır; çünkü kanayan arterin bulunması zor olup, sistemik ve pulmoner dolaşımdan kanlanan yaygın vasküler ağ vardır (2,9,10,15,16). Masif hemoptizili olgularda cerrahi öncesi geçici olarak hayatı tehdit eden durumun kontrolü ve elektif cerrahi için zaman kazanmak için önerilmektedir; ancak embolizasyondan sonra operasyon erken dönemde uygulanmalıdır, çünkü 1-2 hafta içerisinde fatal hemoptiziler bildirilmiştir (2,11,16). İnfeksiyon halen sürdüğü için embolizasyon uygun bir tedavi olarak kabul görmemektedir.

Aspergillomada antifungal tedavi İA gelişimini engelleme, geliştiğinde tedavisini sağlama amacıyla kullanılmaktadır. Mantar hifleri balgamda postoperatif dönemde görülürse diseminasyonu engelleme amacıyla da uygulanmaktadır. Kavite operasyon esnasında toraks içine açılırsa postoperatif *Aspergillus* ampiyemi görülme olasılığı yüksektir. Kanlanması iyi olan plevrada sistemik antifungal ajanlar etkili olabilmektedir ve postoperatif verilmesi uygundur. Sistemik antifungal ajanların oral, intravenöz, inhalasyon yoluyla ya da doğrudan kavite içerisine verilmesinin hastalığın tedavisinde ve semptomların giderilmesinde yeteri kadar başarılı olmadığı görülmüştür (2,17,18)

Pulmoner aspergillomada tercih edilmesi gereken tedavi yöntemi cerrahidir ve cerrahiye alternatif etkin başka bir tedavi yöntemi yoktur. Cerrahi semptomların kontrolü, hemoptizinin engellenmesi ve yaşam süresinin uzatılması açısından yararlıdır. Ancak bu yöntemdeki sorun morbidite ve mortalitenin yüksek oluşudur. Var olan akciğer hastalığı toraks duvarında ve vasküler yapılarda yapışıklıklara, akciğerin kalan bölümünde ekspansiyonun zorlaşmasına, hiler yapılarda ve fisürlerde yapışıklık ve kalınlaşmalara neden olur. Hiler yapılarda sertleşme ve göğüs duvarına yapışıklıklar nedeni ile olan operatif zorluklar cerrahiye yüksek risk grubuna taşımaktadır. Önceki serilerde mortalite oranlarının %25'e yükseldiği, morbiditenin ise %60'a kadar ulaştığı bildirilmekteydi (12,19). Hastalığın dalgalı gidişatı ve cerrahinin kötü sonuçları hayatı tehdit edici semptomları olan olgularda bile cerrahiye kısıtlamaktaydı. En sık uygulanan prosedür lobektomidir. Rezeksiyon sonrası kalacak akciğerin kapasitesi belirlenmelidir. Pnömonektomi tamamen harap olmuş akciğer ya da lobektomiden sonra kalacak lobun ciddi şekilde fibrotik ve küçük olduğu durumlarda indikedir. Pnömonektomi gibi geniş bir rezeksiyon planlanan olgularda solunum fonksiyon testleri ve rezerv hesaplamaları rezeksiyon için yeterli olmalıdır. Pnömonektomiyi tolere edemeyecek olgularda kavernostomi-kavernomyoplasti uygulanabilecek bir diğer operasyon şeklidir. Destrukte akciğerde solunuma katkısı olmayan alanın anotomik rezeksiyonla çıkartılması, akciğer rezervini çok fazla azaltmayacaktır. Operatif mortalite basit formda %0, kompleks formda %0-34 arasındadır. Literatürde asemptomatik veya plevral tutulum olmayan olguların morbidite oranının düşük olduğu bildirilmiştir (5,20). Postoperatif komplikasyonlar esas olarak altta yatan hastalığa bağlıdır. Rezeksiyon sonrası görülen majör komplikasyonlar içerisinde peroperatif hemoraji, uzamış hava kaçağı, inkomplet reekspansiyon, ampiyem, uzamış mekanik ventilasyon desteği, bronş fistülü mevcut olup, bazı yayınlarda %78'e kadar ulaştığı bildirilmiştir (8,12). İnvazif veya pyojenik komponenti olan olgularda bronkoplevral fistül ve ampiyem gelişme riski mevcuttur. Lobektomi sonrası gelişebilecek

komplikasyonların başında inkomplet reekspansiyon gelmektedir. Plevral 'space' sorununu çözmek için bazı araştırmalarda pnömoperitoneum, frenik sinirin klemlenerek geçici paralizisi veya apikal 'tent' uygulanmasını önermektedirler (2,13,10). Bronkoplevral fistül gelişimini azaltmak için bronş güdüğünün ekstratorasik bir kasla desteklenmesi morbidite oranını düşürmektedir (2). Genelde bildirilen mortalite oranı %20-30 arasındadır. Son yayınlardaki mortalite oranları %4-%13.5 arası olarak bildirilmiştir (2,10,11). Mortalite oranındaki bu düşüşün sebebinin dikkatli hasta seçimi ile yoğun bakım ünitelerinde ve operatif tekniklerdeki ilerlemelere bağlı olduğu düşünülmekle birlikte bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Etkin bir medikal tedavi bulunmadığından, günümüzde pulmoner aspergillomali tüm olgularda erken cerrahi tedavi önerilmektedir. Rezeksiyonda mortalite düşük olsa da morbidite yüksektir. Kondisyonu rezeksiyona uygun olgularda lobektomi tercih edilmeli; ancak atipik rezeksiyondan pnömo-nektomi gibi büyük rezeksiyonlara kadar geniş bir yelpazede cerrahi yapılabileceği göz ardı edilmemelidir. Genel durumu kötü, ciddi ve tekrarlayan hemoptizileri olan, solunum fonksiyonlarındaki düşüklük nedeni ile rezeksiyonu tolere edemeyecek, risk faktörleri fazla olan olgularda kavernostominin etkin ve iyi tolere edilen bir yöntem olduğu bildirilmiştir.

İnvazif Aspergilloz

İmmünoşüprese olgularda meydana gelir. Tüm kemik iliği transplant olgularının %4.5'inde, allojenik kemik iliği transplant hastalarının %20'sinde ve standard kemoterapi uygulanan akut nötropenik lösemi hastalarının %21'inde ortaya çıkmaktadır (21-23). Nötropeni 34 günden daha fazla uzadığında riskin %70 oranında arttığı bildirilmiştir (21,24). Diğer risk faktörleri, >30 yaş, kemik iliği allograftının uymaması, sitomegalovirus enfeksiyonu, yüksek derecede graft-versus-host reaksiyonu ve kortikosteroid tedavisidir (21,25). Nötropeni ile seyreden açıklanamayan ve sürekli, antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ateş, plöretik göğüs ağrısı, dispne, öksürük ve hemoptizi mevcuttur. Hemoptizi olguların %31'inde görülmekte ve nötropeninin düzeldiği evrede risk artmaktadır. Kaynak önceden var olan bir aspergilloma olup ve invazyon var olan kaviteden parenkimal dokuya doğru seyreder. Nekrotizan bronkopnömoni tablosu ortaya çıkar ve pulmoner damarların tutulmasıyla tromboz, hemorajik infarktüs sonucu parenkimal lizis gelişir. Radyolojik olarak destrükte akciğer kaviter bir görünüm alır ve tomografide halo görünümünde hava sütunu ile sarılı olabilen nodüler görünüm nötrofil sayısının düşük olduğu erken dönemde ya da genelde transplantasyon sonrası görülen hilal şeklindeki hava sütununun bulunabildiği kaviter yapılar gözlenir. Tam klinik şüpheye ve radyolojik bulgulara dayanmaktadır.

Kesin tanının güç olması, tedavide geç kalınmasının genelde ölümlü sonuçlanması aspergillozdan şüphelenilen olgulara ampirik antifungal tedavi başlanmasını gerektirmektedir. Buna rağmen İA için medikal tedavide mortalite oranları oldukça yüksektir. Kemik iliği transplant olguları için oran %93-100 (21,26-28), karaciğer transplant olguları için ise %100'e yakındır (21,29). Böbrek transplantları için oran %38 olmakla beraber yaşayanların %60'ı nakledilen böbreği, antifungal tedavi boyunca immünoşüpresif tedavinin azaltılması nedeniyle kaybetmişlerdir (21,30).

Medikal tedavinin yetersiz sonuçları nedeniyle akciğerdeki enfeksiyöz odakların cerrahi müdahaleyle uzaklaştırılması bir seçenek olarak önerilebilir. Cerrahi erken dönemde, klinik ve radyolojik bulguların ortaya çıkmasını takiben yapılmalıdır (21,31) denilmekle birlikte, halen cerrahinin zamanlaması ve indikasyonu konusundaki tartışmalar sürmektedir. Rezeksiyon uygulanabilmesi ve başarılı sonuçlar elde edilebilmesi için lezyonun lokalize edilmesi gerekmektedir. Multipl, bilateral ya da diğer organlara ekstrapulmoner yayılımında cerrahi uygulanmaz. Ventilator bağımlılığı cerrahi için bir kontrindikasyon oluşturmaktadır. İndikasyonlar içerisinde lösemik pulmoner aspergilloz, tıbbi tedavinin başarısız olduğu immünoşüprese aspergilloz, ek kemoterapi veya transplantasyon gereksinimi olan olgular sayılabilir. Cerrahi uygulan serilerdeki sonuçlara dayanarak küçük fungal odakların infekte olmamış akciğeri korumak için etrafındaki sağlam doku ile birlikte çıkarılması önerilmektedir. Sonuç olarak olgularda yalnızca cerrahi ya da seçilmiş olgularda antifungal tedavi ile birlikte cerrahi uygulanabilir, ancak cerrahi öncesi sistemik tedavi başlanması yayılımı engelleyebilmektedir.

Bronşiyal Güdük Aspergillozu

Akciğer rezeksiyonuna sekonder gelişen, bronş kapama sütür materyalinde yerleşmiş enfeksiyondur. Materyalin yarattığı inflamasyon, azalmış doku canlılığı kolonizasyonu kolaylaştırmakta, operasyon sonrası 6-12 ayda olgularda öksürük balgam hemoptizi atakları olabilmekte ve nadiren de sütür ve fungal materyalin ekspektasyonu gerçekleşebilmektedir. Bronşiyal güdüğün açılması bronkoplevral fistül ile birlikte mortalite ve morbiditede artışa yol açar. Komplike olmamış olgularda bronkoskopi ile sütür materyalinin alınması küratif olup, ipek sütür yerine monfilament sütürlerin kullanılması güdük aspergillozunu azaltmaktadır. Paslanmaz çelik sütür materyali ile bu tablonun hiç görülmediği bildirilmiş, sütür materyalinin Nd: YAG lazer uygulaması ile yok edilmesi başarılı sonuçlar vermiştir.

Kronik Nekrotizan Pulmoner Aspergilloz

Steroid kullanımı, diyabet ve alkolizm, kötü beslenmeye bağlı immünoşüprese olgular veya KOAH, sarkoidoz, inaktif tüberküloz, pnömokonyoz ya da alta yatan akciğer hastalığı olan olgularda, ateş kilo kaybı, prodüktif öksürük ve hemoptizi atakları ile seyreden kronik bir enfeksiyon halidir. Lezyon infiltrasyon ve yavaş ilerleyen konsolidasyonla başlayıp kaviteleşmeye gidebildiği gibi, kavite içerisindeki aspergillomanın lokal invazif hastalığa dönmesi şeklinde de olabilir. Tedavide drene olmayan büyük kavitelelerin cerrahi veya perkütan drenajı önerilmekte, rezektif cerrahi ise antifungal tedaviye yanıt vermeyen, lezyonun lokalize olduğu ve cerrahiye tolere edebilecek olgulara uygulanmaktadır.

Plevral Aspergilloz

Kaviter lezyonun plevraya açılması ya da cerrahi sonrası plevral yayılım sonrası *Aspergillus* ampiyemi ve bronkoplevral fistül gelişebilir. Komplike olgularda cerrahi drenajla kombine edilerek uygulanan antifungal tedavinin başarısı %88 olarak bildirilmiştir (26). Başka bir yayında cerrahi olarak tedavi edilen olguların yüksek olan mortalite ya da respiratuar yetersizlik, ekspansiyon kusuru ve uzamış hospitalite

zasyon gibi artmış morbidite oranları nedeniyle cerrahinin semptomatik olgularla sınırlanması gerektiği savunulmuştur (15).

Pulmoner Mukormikoz

Zygomycetes'lerin en önemli alt grubu olan *Mucorales* grubundaki fungusların yol açtığı akut ve hızlı seyreden infeksiyon olup, insanda ilk olarak 1885 yılında Paltauf (32,33) tarafından tanımlanmıştır.

Pulmoner mukormikoz lösemi, lenfoma veya diğer malignitelerde nötropeni fazında, steroid kullanımına bağlı organ transplantı alıcılarında ve diyabetik ketoasidoz varlığında görülürken, disemine hastalık akut lösemi veya kemik iliği alıcılarında görülür. Olgu sayısı immün sistemi baskılanmış olgularla beraber artmaktadır. Olgularla nötrofil fonksiyonları bozulmuş olup, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mevcuttur. Predispozan faktörler arasında steroid ve immüno-supresif ajanların kullanımını, sitotoksik kemotepi uygulanması, üremik olgularda diyaliz ve kısmen de desferoksamin tedavisi gelmektedir. Gastrointestinal mukormikoz, gelişmiş ülkelerdeki malnütrisyonlu çocuklarda görülürken, serebral mukormikoz intravenöz ilaç kullananlarda görülmektedir. Olguların %57'si rinocerebral, %13'ü pulmoner, kutanöz ve disemine, %2'si renal ve %1'i gastrointestinal mukormikoz olarak ortaya çıkmaktadır (34,35).

Mukormikozda en sık izole edilen tür *Mucoraceae*'den *Rhizopus*, ikinci sıklıkta *Rhizomucor* olup diğer formları, *Abisidia*, *Mucor*'dur. Daha ender olarak *Cunninghamellaceae* grubundan *Cunninghamella* izole edilmektedir. Rhinoserebral ve pulmoner infeksiyonda sporlar inhalasyon ile alınır. Savunmada nötrofillerden salınan oksidatif metabolitler fungisidal etki gösterirken, makrofajlar da rol alırlar. Son evredeki AIDS olgularında multipl immün defektlere bağlı ortaya çıkmaktadır.

Patogenezin son aşaması sporların bölünmesi ve proliferasyonu ile oluşan hiflerin doku invazyonu ve kan damarlarına ilerlemesi ile oluşan tromboz ve doku nekrozudur. Bulgular arasında ateş, öksürük, dispne ve plöretik göğüs ağrısı gibi infektif semptomlar bulunmasıyla birlikte, kan damarı invazyonu ve nekroza bağlı hemoptizi, bronkoplevral fistül ve fatal pulmoner hemoraji ile sonuçlanabilir. Pulmoner lezyonlar genelde oksijenlenmenin iyi olduğu üst loblarda ve oksijen konsantrasyonun arttığı perivasküler alanlarda bulunmaktadır. Pulmoner mukormikozda sağkalım %44 olarak bildirilmiştir. Sağkalımı belirleyen faktörler arasında alta yatan hastalığın durumu ve lezyonun yayılımı başta gelmekte ve öncelikle alta yatan hastalığın kontrolü tedavi sonuçlarını direkt etkilemektedir (36). Erken tanıyı takiben efektif antifungal tedavi ile kombine edilmiş agresif cerrahi sonrası sağkalım oranlarında artış meydana gelmiştir. Makroskopik olarak tutulmuş olan dokuların erken ve bazen de tekrarlanan cerrahi debridmanı hastalığın lokal kontrolünde etkin bir tedavi sağlamaktadır. Pulmoner mukormikozda hemoptizi ataklarından korumada genellikle lezyonların erken rezeksiyonu gerekmektedir (36,37). Rinocerebral formda antifungal ya da cerrahi ile tedavi edilen olguların sağkalım oranı %50 iken, kutanöz ve pulmoner formda bu oran %100 olarak, ancak tedavi görmeyen disemine mukormikozda ise %0 olarak belirtilmiştir (34,38).

Pulmoner mukormikozda grafilerde konsolidasyon, %40 olguda kaviteasyon, soliter ya da multipl, lobar ya da multilobar

kitle ve nodüller ve intrakaviter oluşumlar saptanabilir. Daha ender olarak endobronşiyal lezyon şeklindeki submukozal apse formu bildirilmiştir (32). Mukormikoz rutin bakteriyel infeksiyonu taklit ettiği için tanıda bronkoalveoler lavaj, açık akciğer biyopsisi, transtorasik akciğer biyopsisi ya da ampiyem drenajı gibi invazif teknikler gerekmektedir (36,38,39).

Pulmoner mukormikozun primer tedavisi antifungal tedavi ile birlikte mümkün olduğunda erken cerrahi rezeksiyondur. Sadece medikal tedavinin uygulandığı olgularda mortalite %68 iken, sadece cerrahi tedavinin uygulandığı olgularda mortalite %11 olarak bildirilmiştir (36,40). Olgular genellikle fungal sepsis ve solunum yetmezliği ile kaybedilir. Bakteriyel sepsis ve hemoptiziyle sık karşılaşılmasa da, masif hemoptizi ve aspirasyon nedeniyle olguların kaybedilme riski her zaman mevcuttur.

Histoplazmoz

Histoplazmoz toprakta bulunup dimorfik bir mantar olan *Histoplasma capsulatum* tarafından oluşturulup Amerika'da endemilere sebep olan bir infeksiyondur. İntraselüler bir patojen olup, immüno-suprese olgularda virülansı yüksektir ve sistemik yayılım meydana gelir. Akut formu primer ya da disemine pulmoner histoplazmoz şeklinde, kronik formları ise pulmoner granüloma (histoplazmoma), kronik kaviter histoplazmoz, mediastinal granülom, mediastinal fibroz ya da bronşiyolitik şeklinde ortaya çıkar ve cerrahi öneme sahiptirler.

Histoplazmoma

Akut pulmoner histoplazmozun pulmoner infiltrasyonları iyileşme aşamasında soliter nodül şeklinde tarif edilebilecek konsolidasyon meydana getirdiklerinde, grafilerde asemptomatik yuvarlak nodüller şeklinde gözükmektedir. Çoğu kalsifiye olur ve santral kalsifikasyona eşlik eden konsantrik laminer kalsifikasyon benign hastalık için patognomoniktir (21,41). Bununla beraber, ender de olsa granülomlarda yılda 1-2 mm artışla 10-20 yıl içerisinde 3-4 cm'lik kitle boyutlarına ulaşabilmektedir (21,41). Kalsifiye olmayan granülomları ise neoplazmdan ayırmak cerrahi eksizyon olmadan oldukça zordur (21,42). Cerrahi akut gelişimde tanıyı kesinleştirmek ve kalsifiye olmayan kitlede karsinom tanısını dışlamak için uygulanır ve video yardımcı torakoskopi (VATS) ya da mini torakotomi gibi minör yaklaşımlarla, lokal eksizyonel biyopsi tercih edilir.

Mediastinal Granüloma ve Fibröz Mediastinit

Mediastinal kazeöz lenf gangliyonları birleşerek mediastinal büyük enkapsüle kitle oluşur. Kitlenin büyümesi ile vena cava superior kompresyonuna bağlı VCSS (vena cava superior sendromu), trakeobronşiyal yapılara, ana pulmoner damarlara ve ender olarak da özofagus basısına ait klinik tablo ortaya çıkmaktadır (21,43-45). Kazeifiye lenf nodları özofagus, hava yoluna veya mediastene rüptüre olabilir (21,46-48). Olguların %40'ı asemptomatik olup, diğerlerinde öksürük, dispne, göğüs ağrısı, ateş, "wheezing", disfaji ve hemoptizi görülmektedir. Mediastinal granüloma genellikle asemptomatik kitle şeklinde ortaya çıktığı için doku tanısı için kitlenin eksizyonu gerekmektedir. Tanı söz konusu olmadığında asemptomatik olgularda öncelikle antifungal tedavi uygulanır. Medikal tedaviye rağmen düzelme görülmeyen hava yolu obstrüksiyonlu olgular için cerrahi bir seçenek olarak

görülse de, komplet eksizyon uygulanabilecek olgularda bile, yoğun inflamatuvar reaksiyon ve yapışıklıklar nedeniyle komşu yapıların cerrahi yaralanma riskinin arttığı göz önünde bulundurulmalıdır. Fibrokalsifik reaksiyon yoğun olmasa bile hiler yapıların diseksiyonu zordur. Bronşiyal ağaç ve özofagusun yaralanmasından, pulmoner damarların masif kanamasından kaçınmak için dikkatli bir diseksiyon yapılmalı, diseksiyon esnasında özofagusun takip edilebilmesi için nazogastrik tüp yerleştirilmeli ve pulmoner damarların proksimal ve distal uçları ortaya konulmalıdır. Cerrahide amaç kalsifiye granülomu çıkarmak olup, anblok rezeksiyon gereksizdir. Etraf dokularda hasar oluşturmamak için kapsül içerisine girilerek içerideki kazeöz artıklar boşaltılır ve kapsül yerinde bırakılır. Oluşan hasar tamir edildikten sonra oluşabilecek bir fistülizasyonu engellemek amacıyla yaralanma bölgesindeki doku perikardiyal dokular ya da kas flepleri ile desteklenebilir.

Asemptomatik büyük mediastinal kitellerde profilaktik olarak cerrahi uygulanabilmektedir. Bazı otörler tarafından fibröz mediastinitin ilerlemesini önlemek için büyüyen lenf ganglionlarının rezeke edilmesi önerilmektedir (21,43) Bununla birlikte asemptomatik olgularda ilerlemeyi önlemek için uygulanacak agresif bir cerrahi ve medikal tedavi önerilmediği gibi “debulking” cerrahi lehine bir prospektif çalışma bulunmamaktadır.

Kalsifiye olmayan mediastinal granülomların malignitelerden ayrımı için doku tanısı gerekmektedir. Cerrahi yöntem, lezyonun lokalizasyonuna ve ön tanıya göre belirlenmekte ve mediastinoskopi, mediastinotomi, torakoskopi veya torakotomi ile tanıya gidilmektedir.

Fibröz mediastinit, mediastinal granülomanın geç döneminde mediastene rüptürü ile kazeöz materyalin mediastene bulaşması sonrası mediastende yoğun inflamatuvar reaksiyon gelişmesi ile oluşur. İnflamasyonun iyileşme aşamasında yoğun kollajen depozitleri birikimi ile mediastinal yapılar fibröz doku içerisinde hapsolür. Belirti ve semptomlar fibrozun yayılımı ve mediastinal yapıların komprese olmasıyla ortaya çıkar. Fibroz tüm yapıları etkiler ve VCSS'nin en sık benign nedenidir. Fibroz, ductus thoracicus'u, reküran laringeal siniri ve ender de olsa atriyumunu tutabilir. Hava yolu obstrüksiyonu ve pulmoner damarların basısı parenkimde ciddi hasara ve tekrarlayan hemoptizilere sebep olabilir.

Semptomatik VCSS'de spiral, Gore-Tex® ve safen ven greftleriyle uygulanan rekonstrüksiyonlarda iyi sonuçlar elde edilmiştir. Morbiditesinin az olması, daha basit bir prosedür olması ve semptomları azaltması nedeniyle vena cava superior, intralüminal stent uygulaması önerilmektedir.

Lokal venöz obstrüksiyon nedeniyle dispne ve hemoptizi olan seçilmiş olgularda palyasyon amacıyla lobektomi uygulanabilir. Pulmoner damarların difüz ve santral tutulumunda cerrahi serbestleştirme teknik olarak olanaksızdır. Hava yollarına bası ve stenoz semptomu olan olguların çoğunda bronkoplastik cerrahi ve anatomik rezeksiyon, semptomları rahatlatmaktadır. Bununla birlikte mortalite oranları yaklaşık %25'tir.

Bronşiyolityaz

Bronşiyolityazın granülatöz pulmoner infeksiyonun iyileşme evresindeki geç doku reaksiyonu ile oluştuğu düşünülmektedir. Granülomlar kalsifiye olduğunda bronşiyal duvara bası ile atrofi ve erozyona sebep olduğu, lenf ganglionundan bronş içine ilerleyip bronşiyolityaz yaptığı varsayılmıştır. Has-

talık genelde öksürük, hemoptizi ve dispne ile seyredir. Bazen olgu taş benzeri doku ekspektore eder. Masif hemoptizi ve bronkoözofageal fistül gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir. Bronkoskopide taş benzeri yapılar görülse de neoplazmlardan şüphelenildiği için sitolojik araştırma yapılır.

Tedavi için rijid bronkoskopi ile çıkarılması ya da torakotomi ile alınması esastır. Cerrahi indikasyonlar içinde inatçı öksürük, tekrarlayan ya da masif hemoptizi, süpüratif akciğer hastalığı, bronşektazi, bronkostenoz, bronkoözofageal veya aortotrakeal fistül ve tanıda şüphe mevcuttur. Pulmoner fonksiyonları korumak için cerrahide olabildiğince konservatif kalınmalı (21,49), teknik olarak uygunsa bronkoplastik prosedürler veya bronkotomi yapılmalıdır.

Kronik Kaviter Histoplazmoz

Semptomatik histoplazmoz olgularının %10'unu oluştururlar. Çoğunda KOAH gibi kronik bir akciğer hastalığı mevcuttur. Bazı olgulara önceden cerrahi uygulandığı bildirilmiş olsa da günümüzde efektif antifungal tedavilerin olmasıyla nadiren cerrahiye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca olgular altta yatan hastalık nedeniyle sınırlı akciğer kapasitesine sahiptirler. Bu nedenle cerrahi sıklıkla kontrindikedir. Masif hemoptizi gibi acil rezeksiyon gerektiren olgular olabilmekle beraber, bunlarda öncelikle bronşiyal arter embolizasyonu düşünülmelidir.

Koksidiodomikoz

Koksidiodomikoz toprakta bulunan ve genelde en virülan küf mantarı olan *Coccidioides immitis* tarafından oluşturulan, antifungallere rezistan endemik bir mikozdur. Konak savunmasında hücrel immünite ve nötrofiller tarafında karşılandığı için, makrofaj ve nötrofil fonksiyonları bozuk olgularda ciddi infeksiyonlara yol açar. Pyogranülatöz reaksiyon, kazeöz nekroz ve kalsifikasyon görülebilir. Olguların %60'ı asemptomatiktir ve tedavi gerektirmez. Klinik primer pulmoner form, persistan form, kronik pulmoner form ve diseminare koksidiodomikoz şeklinde ortaya çıkar.

Primer pulmoner formun iyileşme aşamasında %5 olguda radyografide nodüller ya da ince duvarlı kaviteler saptanabilir. Nodüllere koksidiodoma denir ve genellikle kalsifiye olmadıkları göz önüne alındığında maligniteyi ekarte etmek amacıyla şüpheli olgulara cerrahi uygulanır. Endemik bölgelerde soliter pulmoner nodüllerin %60'ını koksidiodomaların oluşturduğu bildirilmiştir (21,50). Bu nedenle buralarda şüpheli olgulara VATS gibi minimal invazif teknikler uygulanmalıdır.

Primer ve Persistan Pulmoner Form

Olguların %70'inde kaviteleşme, nekroz ve ılımlı hemoptizi mevcuttur. Kaviterin çoğu 2 cm'nin altında olup, spontan kapanırlar. Geç diseminasyon ve kronik kaviteden intrapulmoner yayılım enderdir. Hyde (51) kaviter hastalığın sık ve tekrarlayan hemoptizi, geniş bronkoplevral fistülizasyon, ampiyem ya da operasyon sonrası bir komplikasyon olmadıkça opere edilmemesini, edilirse %20 oranında yeni kaviterlerin ortaya çıkacağını belirtmiştir. Opere edilmeyen kaviterlerin %50'si iki yıl içerisinde spontan kapanmıştır (51). Majör komplikasyonlar içerisinde sekonder infeksiyon ve kavite içerisinde aspergilloma oluşumu, kavite rüptürü ve plevral fistülizasyonu, ampiyem gelişimi, ender olarak da masif hemoptizi oluşması mev-

cuttur. Kaviter hastalık malignite şüphesi olduğunda indikedir. Cerrahinin ciddi hemoptizi varlığında, duvarı kalınsa, sekonder infeksiyon mevcutsa, rüptüre olmuş ya da tedavi süresince ciddi genişleme gösteriyorsa yeri vardır.

Disemine form olguların %1'den azında, genelde zencilerde, diyabetiklerde, immünoşüpresif ilaç alanlar, HIV ile infekte olgular ve transplant alıcılarında görülür. İmmünoşüprese olgularda yüksek olan diseminasyon riskini azalmak için perioperatif intratorasik ve intrakaviter antifungal uygulaması tartışmalıdır.

Kronik Pulmoner Form

Fibrokaviter infeksiyon olup histoplazmoz ve tüberküloz da gözlenen bir tablo ile gelir. KOAH gibi altta yatan bir hastalık mevcut olup, azalmış pulmoner rezerv nedeniyle cerrahi kontrindike olup, en uygun tedavi antifungal vermektedir.

Blastomikoz

Blastomyces dermatitidis tarafından meydana getirilen bir mikozdur. Akciğerlerde, deride ve immünoşüprese olgularda disemine hastalık yapmaktadır. Grafilerde üst loblarda infiltrasyon ve nodüller olguların %75'inde görülür. Mediastinal adenopati ve kalsifikasyon %20, kitle lezyonları %15 ve plevral tutulum %20 oranında görülür. Cerrahi, maligniteyi dışlamak ya da medikal tedavinin başarısız olduğu çok az olguda rezeksiyon amacıyla uygulanır.

Kriptokokkoz

Cryptococcus neoformans tarafından yapılan, sıklıkla menenjit ve daha az olarak da primer pulmoner hastalıkla seyreden bir mikozdur. Pulmoner tutulum hava yollarına solunum ile yerleşmekte ve AIDS gibi ağır immünoşüprese olgularda hayatı tehdit edici tablolar yaratmaktadır.

Radyolojik değerlendirmede grafilerde tek ya da birden fazla pulmoner nodüller görülebilirken immünoşüprese olgularda büyük tek kitle şeklinde ortaya çıkabilir ve bazen kaviteleşip apse görünümünü taklit edebilir (52,53). Tedavi stratejisini olguların immün sisteminin yeterliliği ve hastalığın diseminasyonu belirlemektedir. Lokalize olgularda maligniteden ayırmada cerrahi uygulanabilirse de serolojik tetkiklerin yüksek duyarlılık ve özgüllüğü ve daha az invazif tekniklerin başarıyla uygulanması nedeni ile günümüzde cerrahiye lüzum görülmemektedir (54,55). Seçilmiş olgularda rezeksiyon yardımcı olarak görülse de cerrahinin yeri çoğunlukla tanı aşaması ile sınırlıdır.

Kandidiyaz

İnsan florasında bulunan *Candida albicans* immünoşüprese olgularda, hastanede uzun süredir yatan olgularda kandidemi yapabilmektedir. Hastanede yatan, infekte olmayan kişilerin %50- 60'ında solunum sisteminde izole edilebilmektedir. Klinik tablo pnömoni, özofajit, endokardit veya menenjit şeklinde ortaya çıkabilir. Medikal tedavi öncesinde *Candida* pnömonisinde akciğer biyopsisi tanıyı kesinleştirmek için uygulanır (21,56).

Sporotrikoz

Bifazik bir mantar türü olan *Sporothrix schenckii*'nin neden olduğu pulmoner infeksiyona ender rastlansa da akciğerde tüberkülozu taklit eden tablo ile ortaya çıkmaktadır. En sık

karşılaşılan radyolojik bulguları, hiler adenopati, persistan pulmoner infiltrasyon ve kaviter görünümüdür. Fibroz ve kaviteasyonla seyreden kronik pnömoni tablosu histoplazmoz ve tüberkülozu düşündürür. Kaviter olgularda rezeksiyonel cerrahi ile başarılı sonuçlar elde edilen olgular yayınlanmıştır (21,57,58) Olgulara pre- ve postoperatif ajuvan tedavi uygulanmasının etkinliğini saptamak, olgu sayısı az olduğu için oldukça güçtür. Amerikan Toraks Derneği potasyum iyodürün satüre solüsyonlarının, amfoterisin B ve ketokonazole klinik cevabın değişken ve az sayıdaki olguda itrakanozolün etkin olduğunu bildirmiştir (59). Lokalize pulmoner hastalıkta cerrahinin etkinliği açık olduğu için bunlarda cerrahinin uygulanmadığı tedavi düşünülemez.

Kaynaklar

1. Bennet JH. On the parasitic vegetable structures found growing in living animals. *Trans Roy Soc Edinburg* 1842; 15: 277
2. Koşar A, Kiral H, Örki A, et al. Pulmoner aspergillomada cerrahi yaklaşım. *Toraks Derg* 2005; 6(1): 1-7
3. Garvey J, Crastanopol P, Weisz D, Khan F. The surgical treatment of pulmonary aspergillomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 74: 542-7
4. Gerstl B, Weidman WH, Newmann AV. Pulmonary aspergilloma: report of two cases. *Ann Intern Med* 1948; 28: 662
5. Özvaran K, Yılmaz A, Ertuğrul M, Yalçın E, Baran R. Aspergillomada cerrahi tedavinin değerlendirilmesi. *Solunum* 2001; 3: 306-9
6. Ölçmen A, Akın H, Dinçer Sİ, et al. Aspergilloma: cerrahi uygulanmış 26 olgu. *Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Derg* 1998; 6: 442-5
7. Research Committee of the British Thoracic and Tuberculosis Association. Aspergilloma and residual tuberculous cavities: the result of a resurvey. *Tubercle* 1970; 51: 227-45
8. Soysal Ö, Kuzucu A, Özgel M. Pulmoner aspergillomada cerrahi tedavinin yeri. *İnönü Üniv Tıp Fak Derg* 2003; 10(2): 99-103.
9. Türker H, Karakurt Z, Akın H, et al. Pulmonary aspergilloma in a Turkish hospital population. *Turk Respir J* 2002; 3: 7-14
10. Babatasi G, Massetti M, Cappeller A, et al. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma: current outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 906-12
11. Regnard JF, Icard P, Nicolosi M, et al. Aspergilloma: a series of 89 surgical cases. *Ann Thorac Surg* 2000; 9: 898-903
12. Daly RC, Pairolero PC, Piehler JM, Trastek VF, Payne WS, Bernatz PE. Pulmonary aspergilloma. Results of surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92: 981-8
13. Park CK, Jheon S. Results of surgical treatment for pulmonary aspergilloma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 918-23
14. Currie DC, Prendergast CM, Pearson MC. Audit of bronchial artery embolisation in a specialist respiratory centre. *Qual Health Care* 1992; 1(2): 94-7
15. Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont P, Witz JP, Morand G. Pleuropulmonary aspergilloma: clinical spectrum and results of surgical treatment. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1159-64
16. Uflacker R, Kaemmerer A, Neves C, Picon PD. Management of massive hemoptysis by bronchial artery embolization. *Radiology* 1983; 146: 627-34
17. Campbell JH, Winter JH, Richardson MD, Shankland GS, Bannam SW. Treatment of pulmonary aspergilloma with itraconazole. *Thorax* 1991; 46: 839-41
18. Rumbak M, Kohler G, Eastridge C, Winer-Muram H, Gavant M. Topical treatment of the life threatening haemoptysis from aspergillomas. *Thorax* 1996; 51: 253-5
19. Kay PH. Surgical management of pulmonary aspergilloma. *Thorax* 1997; 52: 753-4
20. Kaestel M, Meyer W, Mittelmeier HO, Gebhardt C. Pulmonary aspergilloma—clinical findings and surgical treatment. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 340-5
21. Kim YT, Trastek VF. Mycotic infections of the lung. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patter-

- son GA, Urschel HC Jr, eds. *Thoracic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia, Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2001: 577-612
22. Kibbler CC, Milkins SR, Bhamra A, Spiteri MA, Noone P, Prentice HG. Apparent pulmonary mycetoma following invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Thorax* 1988; 43: 108
 23. Peterson PK, McGlave P, Ramsay NK, et al. A prospective study of infectious diseases following bone marrow transplantation: emergence of aspergillosis pulmonary aspergilloma. *Am Rev Respir Dis* 1966; 94: 208
 24. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984; 100: 345
 25. Armstrong D. Treatment of opportunistic fungal infections. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 1
 26. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases (*Erratum: Rev Infect Dis* 1991; 13: 345) *Rev Infect Dis* 1990; 12: 1147
 27. Meyer Rd, Young LS, Armstrong D, et al. Aspergillosis complicating neoplastic disease. *Am J Med* 1973; 45: 6
 28. Wingard JR, Beals SU, Santos GW, et al. Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 175
 29. Kusne S, Torre-Cisneros J, Manez R, et al. Factors associated with invasive lung aspergillosis and the significance of positive Aspergillus culture after liver transplantation. *J Infect Dis* 1992; 166: 1379
 30. Weiland D, Ferguson RM, Peterson PK, et al. Aspergillosis in 25 renal transplant patients: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *Ann Surg* 1983; 198: 622
 31. Robinson LA. Aspergillus and other fungi. *Chest Surg Clin North Am* 1999; 9: 193
 32. Husari AW, Jensen WA, Kirsch CM, et al. Pulmonary mucormycosis presenting as an endobronchial lesion. *Chest* 1994; 106: 1889-91
 33. Paltauf A. Mycosis mucorina: ein beitrag zur kenntniss der menschlichem fadenpilzkrankunger. *Virchows Arch Pathol Anat* 1885; 102: 543
 34. Demirag A, Elkhammas EA, Henry MI, et al. Pulmonary Rhizopus infection in a diabetic renal transplant recipient. *Clin Transplant* 2000; 14: 8-10
 35. Singh N, Gayowski T, Sing J, et al. Invasive gastrointestinal zygomycosis in a liver transplant recipient: case report and review of zygomycosis in solid-organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 617
 36. Yeung CK, Cheng VC, Lie AKW, Yuen KY. Invasive disease due to Mucorales: a case report and review of the literature. *Hong Kong Med J* 2001; 7(2): 180-8
 37. Lehrer RI, Howard DH, Sypherd PS, et al. Mucormycosis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 93-108
 38. Temeck BK, Venzon DJ, Moskaluk CA, Pass HI. Thoracotomy for pulmonary mycosis in nonHIV-immunosuppressed patients. *Ann Thorac Surg* 1994; 58(2): 333-8
 39. Abe F, Inaba H, Katoh T, Hotchi M. Effects of iron and desferrioxamine on Rhizopus infection. *Mycopathologia* 1990; 110(2): 87-91
 40. Parfery NA. Improved diagnosis and prognosis of mucormycosis: a clinicopathological study of 33 cases. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 113-23
 41. Goodwin RA Jr, Des Prez RM. State of the art: histoplasmosis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117(5): 929-56
 42. Connell JV, Muhm JR. Radiographic manifestations of pulmonary histoplasmosis: a 10-year review. *Radiology* 1976; 121:281
 43. Dines DE, Payne WS, Bernatz PE, Pairolo PC. Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis. *Chest* 1979; 75: 320
 44. Garret H Jr, Roper CL. Surgical intervention in histoplasmosis. *Ann Thorac Surg* 1986; 42: 711
 45. Savides TJ, Gress FG, Wheat LJ, Ikenberry S, Hawes RH. Dysphagia due to mediastinal granulomas: diagnosis with endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1995; 109: 366-73
 46. Coss KC, Wheat LJ, Conces DJ, Brashear RE, Hull MT. Esophageal fistula complicating mediastinal histoplasmosis: response to amphotericin B. *Am J Med* 1987; 83: 343-6
 47. Schneider RD, Reid JD. Mediastinal histoplasmosis with abscess. *Chest* 1975; 67: 237-9
 48. Schowengerdt C, Suyemoto R, Main F. Granulomatous and fibrous mediastinitis. A review and analysis of 180 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57: 365-79
 49. Trastek VF, Pairolo PC, Ceithaml EL, Piehler JM, Payne WS, Bernatz PE. Surgical management of broncholithiasis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 90: 842
 50. Cohen SL, Gale AM, Liston HE. Report of a pilot study on non-calcified discrete pulmonary coin lesions in a coccidioidomycosis endemic area. *Ariz Med* 1972; 29: 40-2
 51. Hyde L. Coccidioidal pulmonary cavitation. *Dis Chest* 1968; 54: 273-7
 52. Feigin DS. Pulmonary cryptococcosis: radiologic-pathologic correlates of its three forms. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 141(2): 1262-72
 53. Khoury MB, Godwin JD, Ravin CE, Gallis HA, Halvorsen RA, Putman CE. Thoracic cryptococcosis: immunologic competence and radiologic appearance. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 893-6
 54. Currie BP, Freundlich LF, Soto MA Casadevall A. False-negative cerebrospinal fluid cryptococcal latex agglutination tests for patients with culture-positive cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol* 1993; 3: 2519-22
 55. Tanner DC, Weinstein MP, Fedorciw B, Joho KL, Thorpe JJ, Reller L. Comparison of commercial kits for detection of cryptococcal antigen. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 1680
 56. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. Treatment of fungal diseases. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:1393-7
 57. Ridgeway NA, Whitcomb FC, Erickson EE, Law SW. Primary pulmonary sporotrichosis. *Am J Med* 1962; 32: 153-60
 58. Scott SM, Peasley ED, Aymes TP. Pulmonary sporotrichosis. *N Engl J Med* 1961; 265: 453-7
 59. American Thoracic Society. Clinical usefulness of skin testing in histoplasmosis, coccidioidomycosis, and blastomycosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1081