

İnvaziv Mikozylar: Klinik Görünümleri

Neşe SALTOĞLU*

* Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ADANA

Mantarlar çevrede yaygın bulunan, sadece birkaç türünün insanda enfeksiyona neden olduğu mikroorganizmalardır. Önceden patojen olarak kabul edilmeyen bazı türleri günümüzde immünsüprese hastalarda sporadik enfeksiyon nedeni olarak görülmektedir.

İnsanlarda hastalık nedeni mantarlar iki farklı kategoridedir:

1. İnsanda sistemik enfeksiyona neden olan patojen mantarlar.
2. Genellikle sadece immünsüprese hastalarda enfeksiyon nedeni olan fırsatçı mantarlar.

Patojen mantarlar immünsüprese hastalarda da enfeksiyon nedenidir. Ayrıca fırsatçı mantarlar normal konakta yüzeysel enfeksiyonların nedeni olmanın yanı sıra, nadiren sistemik hastalığa da neden olur.

Patojen mantarların çoğu spesifik coğrafik alanlarda görülür, belirli durumlarda epidemik enfeksiyonlara da neden olabilir.

MUKORMİKOZ

Mukormikoz, Mucorales olarak söz edilen fungusların nedeni olduğu birçok farklı hastalığa verilen

bir isimdir. Bu grup hastalık geçmişte fikomikoz ya da zigomikoz olarak başka türlü adlandırılmıştır.

Klinik Görünümler

Mukormikozun klinik görünümü vücut alanının tutulumu ve klinik tablo bazında en az altı farklı durumdadır: Rinoserebral, pulmoner, kütanöz, gastro-intestinal, santral sinir sistemi (SSS) ve misellanöz. Genellikle bu tiplerin görülmesi altta yatan veya predispozisyon yaratan faktörlere göre değişir. Örneğin; diyabetli hastalarda sıklıkla rinoserebral formu, lösemisi olan nötropenik hastalarda ve kemik iliği transplantlı nötropenik hastalarda rinoserebral veya akciğer mukormikozu, protein-kalori malnütrisyonu olanlarda ise sıklıkla gastrointestinal hastalık gelişir.

Dissemine hastalık özellikle kemik iliği transplantasyonu (KİT) veya primer anatomik lokalizasyondan birinden progresyon sonucunda ortaya çıkar. Hemodiyalize giren hastalarda desferoksamin tedavisi de mukormikoz gelişmesinde bir risk faktörüdür.

Rinoserebral mukormikoz: Mukormikozun bu formu özellikle asidoz varlığında diabetes mellitus (DM)'lu hastalarda, uzun süre nötropenik olan lösemili ve geniş spektrumlu antibiyotikleri kullanan hastalarda sıklıkla görülür. Organ transplantasyonu yapılan hastalarda da nadir olarak bildirilmiştir. Diyabetik ketoasidozlu hastalarda, metabolik anormallikler düzeldiği halde devam eden mental durum değişikliğinde hastanın durumuna neden olabilecek mukormikoz olasılığı akla gelmelidir. Mukormikozun bu formu olan hastalardaki şikayet sürekli yüz veya baş ağrısı ya da

Invasive Mycoses: Clinical Aspect

Key Words: Mycoses, Diagnosis, Infection

Anahtar Kelimeler: Mikozylar, Tanı, İnfeksiyon

her ikisinin birden görülmesidir. Ateş ve farklı görünümde orbital selülit görülür. Orbitaya invazyon ile ekstra oküler kasların işlevi bozulabilir, pitoz gelişir. Hastalığın ilerlemesiyle konjunktivada şişkinlik olur. Fungal elementlerin direkt invazyonuna sekonder olarak retinal arterin trombozu neticesinde görme kaybı gelişir. Hastalığın ilerlemesiyle beşinci ve yedinci sinir disfonksiyonu görülür. Göz ve burun tutulumunun sonucunda serebral apseler gelişebilir. Ayrıca, kavernoöz sinüs ve internal karotid arter trombozu fungusun vasküler tropizmine işaret eder. Hastalığın son döneminde bilinç kaybı ve ölüm görülür.

Laboratuvar çalışmaları ve sinüs radyografileri hastalığın varlığını gösterir. Sinüs ve orbita grafilerinde hava-sıvı seviyeleriyle birlikte ya da tek başına sinüs duvarı kalınlaşması görülür. Hastalığın ilerlemesi ile sinüs duvarına veya orbitaya doğru kemiğin erozyonu gözlenir. Yumuşak dokuda anomaliler bilgisayarlı tomografi (BT) ile görüntülenebilir ve cerrahi yaklaşım için rehberlik edebilir. Benzer sonuçlar manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemiyle de gösterilebilir.

SSS mukormikozu: Mukormikozun bu nadir görünümüne sıklıkla şiddetli debilitesi olan hastalarda rastlanır. Sıklıkla burun ve paranasal sinüsün başlangıç alanı olduğu, kemik yolu ile SSS'ye girdiği düşünülür. Bu komplikasyon, şuur değişikliği ile multipl fokal nörolojik bulguların gelişmesiyle tanınır.

Nadiren açık kafa travmasından sonra, hasar alanında fungusun direkt implantasyonu ile veya intravenöz (IV) ilaç bağımlılığı olanlarda gelişir. Dura ve beyinden koyu renk akıntı gelmesi mukoru düşündürür. AIDS'li hastalarda, özellikle nötropenik olanlarda izole mukormikoz bildirilmiştir.

Pulmoner mukormikoz: Mukormikozun bu formu sıklıkla ciddi immünsüpresyonu olanlarda görülür. Ateş, bazen de nefes darlığı ve öksürük dışında genellikle ilave semptom yoktur. Doku nekrozu gelişmesiyle hemoptizi, majör kan damarları erozyonu ile de fatal pulmoner hemorajiyile sonuçlanabilir.

Akciğer grafisinde akciğerde kavite formasyonu veya infiltrasyon görülür. En sık bulgu akciğerde konsolidasyondur (%60), nötropeni ortadan kalktığında %44'ünde kaviteasyon görülür. Hastalık sıklıkla bir anatomik alanın tutulmasıyla başlar. Ancak aynı akciğer içerisinde çok sayıda bitişik alanlara ilerlemesi görülür ve ölümle sonuçlanır.

Yoğun bakım ünitesinde uzun süre kalan hastalar malnütrisyon ve steroidleri de içeren ilaçların kullanımı sonucu sıklıkla immünsüpresedir, parenteral hi-

peralimantasyon veya glikoz intoleransı sonucu hiperglisemik olabilen bu hastalarda pulmoner mukormikoz da görülebilir. DM'li hastalarda daha az fulminan, nötropenili hastalarda tipik görünenden çok subakut seyirli pulmoner mukormikoz gelişebilir. Nadiren altta yatan problemi olmayanlarda da akciğerde mukormikoz bildirilmiştir.

Gastrointestinal mukormikoz: Aşırı malnütrisyonu olan hastalarda fungusun enterik yoldan alınmasıyla gözlenebilir. Gastrik tutulumun böbrek transplant alıcılarında sık olduğu bildirilmiştir. Gastrointestinal sistem (GIS)'de mide, ileum ve kolon sıklıkla infekte olan bölümlerdir. Akut ve hızla fatal seyreden bu tabloda etken çoğu kez hasta öldükten sonra tanımlanmıştır. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve distansiyon belirlenmiş semptomlarıdır. Ateş ve hematokelya bulunabilir. Sıklıkla apseler tanımlanır. Kesin tanı cerrahi yolla yapılan uygun doku kültürlerine bağlıdır.

Kütanöz mukormikoz: Bu form elastik bandaj uygulanan hastalarda kontamine elastik bandajlardan fungusun deriye direkt inokülasyonu ile bildirilmiştir. Mikotik infeksiyonu tanımda yetersizlik veya çeşitli nedenlerle diğer alanlara hifaların penetrasyonu görülebilir. Steril bandajlar ve elbiseler bu formun yayılımını ortadan kaldırabilir. Primer infeksiyon alanından organizmanın yayılımı görülebilir. Minör travmalardan sonra diyabetli hastalarda kütanöz mukormikoz bildirilmiştir. Mukormikozun bu formu majör travmatik kazalar sırasında revitalize dokunun kontaminasyonu ile ortaya çıkabilir. Yanık yaralarında da bu sorun görülebilir. Kütanöz mukormikoz sıklıkla epidermis ve dermisi tutar, vasküler invazyona sekonder olarak nekroz gelişir. Pulmoner ya da diğer alan mukormikozunda primer alandan farklı bir yerde deri lezyonları gelişebilir.

Misellanöz formlar: Mukormikozun diğer alanlara yayılımı ile kalp, trakea, mediasten, böbrek, mesane ve kemik gibi organ yerleşimli olgular bildirilmiştir.

CANDIDA TÜRLERİ

Derin Organ Yerleşimi

SSS kandidiyazi: *Candida* türleri hem beyin dokusu hem de meninkleri infekte eder, genellikle dissemine kandidiyazın hematojen yayılımının komplikasyonu neticesinde görülür. Beyin parankiminde infeksiyon olduğunda genellikle multipl mikroapseler ve nadiren büyük apseler görülebilir. Hasta komada ya da koopere değilse anomalilerin belirlenmesi güçtür. Menenjit varlığında meningeal irri-

tasyon belirtileri baş ağrısı, ense sertliği ve iritabilite sıklıkla bulunur. Yenidoğanlarda tanı, özellikle düşük doğum ağırlıklı olanlarda, sıklıkla güçtür ve gecikme geçici nörolojik sekellere yol açar.

SSS infeksiyonu sıklıkla dissemine kandidiyaza bağlı ortaya çıkmasının yanı sıra ventriküloperitoneal şantlar, LP, travma veya cerrahi girişim sonucunda da görülebilir. AIDS'li hastalarda görülebilir. Kandida menenjitli hastada beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda lenfositik hücre artışı, BOS glikozunda düşme, protein seviyesinde artmayla birlikte olguların %40'ında Gram boyamada etken tanınır. Olguların %90'ında etken *Candida albicans*'tır. Nadiren *Candida tropicalis* tanımlanmıştır. Tedavisiz mortalitesi çok yüksektir.

Solunum sistemi kandidiyazı: Genelde kandida pnömonisi iki şekilde görülür. Birincisi, lokal veya difüz bronkopnömoni; ikincisi ise, hematojen yayılımla, ince nodüler, difüz ve infiltratif görünümündedir. Nadiren nekrotizan pnömoni, kandida-pulmoner miçetoma tanımlanmıştır. Radyografi ve BT bulguları spesifik değildir. Kesin tanı biyopsiyle alınan örnekte etkenin belirlenmesiyle konulur. Solunum sisteminde *Candida* türlerinin yüksek oranda kolonizasyonu nedeniyle tanısı güçtür. Pnömoninin yanı sıra özefajit, larenjit, epiglottit ve larengeal protez infeksiyonlarına neden olabilir.

Kardiyak kandidiyaz: Endokarditin yanı sıra perikardit ve miyokardite de neden olabilir. Kandida miyokarditi difüz apselere neden olur. Bir çalışmada dissemine kandidiyazlı hastaların yaklaşık %62'sinde miyokardit bildirilmiştir. AIDS'li hastalarda da görülebilir. Kandida perikarditi ile yanık veya kardiyak cerrahi ilişkisi bildirilmiştir.

Kandida endokarditi: Jeneralize kandida infeksiyonlarında artış nedeniyle endokardit oranında artış gösterilmiştir. Kandida endokarditi altı klinik tablo ile ilişkilidir. Altta yatan kapak hastalığı, uyuşturucu alışkanlığı, kanser kemoterapisi, protez kapak implantasyonu, IV kateterlerin uzun süre kullanımını ve önceki bakteriyel endokardittir. Olguların %50'sinde kardiyak cerrahi sonrası infeksiyon saptanmıştır. Olguların %41'inde non-*albicans* *Candida* türleri etken olarak gösterilmiştir.

Patogenezi çok iyi anlaşılamamıştır. Multipl antibiyotik kullanımı, uzamış IV sıvı uygulanması ve IV kateterler sorumlu tutulmuştur. Kandida infeksiyonu antibiyotik tedavisi için uzamış IV kateterizasyonu esnasında süperinfeksiyon olarak ortaya çıkabilir. Endokardiyum hasarı ile prostetik materyal kandida lokalizasyonu için kaynak oluşturur. Sıklıkla aort ve

mitral kapak tutulur. Cerrahinin tipi, süresi ve postoperatif dönemde komplikasyonlar önemlidir. Sütür materyalinin kontaminasyonu, homografit ve heterogreftlerin kontaminasyonu bildirilmiştir. Kandida endokarditlerinin fizik muayene bulguları ve alışılmış semptomları diğer endokarditlere benzer; Osler nodülleri, splinter hemoraji, Janeway lezyonu, hepatosplenomegali, hematüri ve proteinüri görülür. Ayrıca ana damarlara geniş emboliler olduğu bilinir. Kapak perforasyonu, miyokardit ve konjestif kalp yetmezliği komplikasyon olarak bildirilmiştir. Tanıda kan kültürleri değerlidir. Serolojik testler false pozitif ya da negatif sonuçları nedeniyle uygun değildir. Transözefageal ekografi, özellikle mitral kapak endokarditi için tanısal değere sahiptir. Tedavide cerrahi + medikal kombinasyonu ile mortalite oranları %45'lere düşmüştür.

Üriner sistem kandidiyazı: Üretral kandidiyaz hem kadınlarda hem de erkeklerde görülür. Erkeklerde vajinal kandidiyazı olan kadınla seksüel ilişki sonucu ortaya çıkar. Kandidaya bağlı prostatit bildirilmiştir. Önceki antibiyotik kullanımı hikayesi sıktır.

İdrarda kandida görülmesi sıktır, genellikle üriner sistem infeksiyonunu göstermez. Antibiyotikler ve foley sonda kullanımı kandidüri gelişiminde önemlidir. Sistoskopi ile gösterme ya da biyopsi ile fungus topu veya doku invazyonunun gösterilmesi infeksiyonun delilidir. İdrarda koloni sayılması infeksiyon kolonizasyon ayrımını yapabilmesine rağmen yararlı değildir. İdrarda kandida yoğunluğu üst renal traktın kandida infeksiyonu için etkili olabilir. İyatrojenik kandidürisi olan çoğu hasta kendiliğinden iyileşir. Bununla birlikte uzun süreli persistans veya mesane fungus topu özellikle diyabetli, idrar taşı veya obstrüksiyonu olan hastalarda komplikasyon olabilir. Genellikle alet kullanımıyla ilişkili hematojen yayılım bildirilmiştir.

Foley kateterlerin sık komplikasyonu olarak sistit görülebilir. Alet kullanımı olmaksızın sistit gelişmesi DM ile ilişkilidir. Semptomlar olmayabilir veya bakteriyel sistite benzerdir. Sistoskopik görünüm kronik nonspesifik sistittir. Tipik olarak pamukçuk membran görünümü gözlenir. Bu, perforasyona yol açabilecek ciddi bir görünümde de olabilir. Üst üriner sistem infeksiyonu primer olarak asendan yolla, sekonder olarak hematojen yolla gerçekleşir. Özellikle üriner obstrüksiyon, renal taş, DM varlığında asendan infeksiyon, papiller nekroz, kaliks invazyonu, fungus topu oluşumu ve perinefrik apse ile sonuçlanır.

Kandida artriti, osteomyelit, kostokondrit, miyozit: Kandida infeksiyonunun bu klinik tipi oldukça nadirdir. Osteomyelit kandideminin geç

komplikasyonudur. Vertebra, intervertebral disk, diz, femur, servikal bölge, kostokondral bileşke, skapula ve proksimal humerus tutulumu görülebilir. Çocuklarda uzun kemikler etkilenirken, erişkinde aksiyal iskelet sık tutulur. Spinal tutulum disk infeksiyonuna eşlik eder. Kan kültürleri genellikle negatiftir. İnfekte olan alanın perkütan iğne aspirasyonu ile tanı konulur. Kemik infeksiyonu cerrahi yaklaşım gerektirir.

Kandida artriti sıklıkla dissemine kandidiyazın komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Travma, cerrahi girişim, ekleme steroid enjeksiyonu, IV ilaç bağımlılığı, romatoid artrit ve AIDS gibi durumların komplikasyonu olarak ortaya çıkar. Non-*albicans* tipleri ile ilişkili dissemine kandidiyaz olmaksızın artrit bildirilmiştir. Artrit sıklıkla akut olmakla beraber, lösemi ile ilişkili kronik artrit de bildirilmiştir. Genellikle süpüratif sinovit olarak başlar, yüksek oranda osteomyelite dönüşür. Genellikle kas tutulumu difüzdür. Hematojen yayılmadan sonra veya median sternotomi komplikasyonu olarak kandida kostokonditi olarak görülebilir.

Kandidaya bağlı batın tutulumu: Periton diyalizi, GIS cerrahi ve abdomen perforasyonunun komplikasyonudur. Önceki antibiyotik kullanımı predispozan faktördür. Nedeni çok iyi anlaşılacakla beraber sıklıkla lokalize kalır, %25 oranında disseminasyon görülür. Çocuklarda yayılımı siktir. Mesane, karaciğer ve dalak tutulumu da bildirilmiştir. İmmünoşplenik kandidiyaz immünoşpresif hastada önemli problemidir. Böbrek tutulumu da görülür. Ultrasonografi, BT veya MRG tanıda kullanılır. Laparoskopik teknikler tanı için uygundur. Safra duktusu ve safra kesesinde fungus topu görülebilir.

Dissemine kandidiyaz ve kandidemi: Kandideminin yönetiminde problemlerin ve dissemine formunda predispozan faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Çoğu dissemine hastada pozitif kan kültürlerinin yokluğu sorundur. İnfeksiyon etkeni olmadan da balgam, idrar, feçes ve deriden etken izole edildiği için tanısı sorunludur. Neoplastik hastalıklar, postoperatif dönem ve yanık hastaları predispoze oldukları için etkenin izole edilmesi önemlidir.

Dissemine kandida infeksiyonunda multipl organ; böbrek, beyin, miyokard ve göz tutulumu siktir. Yoğun immünoşpresif alan kanser hastalarında karaciğer ve dalak tutulumu artmıştır. Akciğer, GIS, deri ve endokrin bez daha az oranda infekte olur. Akut süpürasyon ve granümatöz reaksiyonla birlikte difüz mikroapseler ve küçük makroapseler patolojik olarak görülür.

Dissemine kandidiyazda premortem tanı (%15-40) düşüktür. Erken tanıya yardımda kandida antijen ya da antikor bakılması uygundur. Ancak false negatif sonuçların tanıyı etkilemesi söz konusudur.

Kandideminin yönetimi güçtür. İmmünoşpreze olmayanlarda, kateterin çıkarılması ile iyileşme sağlanabilir. İlave kan kültürleri alınmalıdır.

C. *albicans* Dışı Mantarlar

Orofarengeal kandidiyaz: İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) gibi immünyetmezliği olanlar, beslenme yetersizliği olanlar, diyabet gibi metabolik hastalığı olanlar, malignansisi olanlar, radyasyon tedavisine sekonder, ilaç yan etkileri, yaşlılık, diş protezleri gibi nedenlerle risk grubu olan hastalarda orofarengeal kandidiyaz siktir. Bugüne kadar *C. albicans* predominant patojen olarak tanımlanmıştır. Son çalışmalar *C. albicans*'ın dışında diğer maya mantarlarının da etken olabileceğini göstermiştir. *C. tropicalis*, *C. dublinensis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* tanımlanmıştır. *C. tropicalis*, orofarengeal kandidiyazı olan hematolojik malignansisi için kemoterapi alan hastalarda fungemiye kaynak olabileceği için yakın izlenmelidir.

C. krusei, hematolojik malignansili hastalarda sistemik hastalık nedeni olarak bildirilmiştir. *C. krusei* flukonazole dirençli olduğu için profilaktik amaçla bu ilacı alan hastalarda infeksiyon önemli bir risk faktörü olabilir.

C. glabrata, sistemik kandidiyazda rolü olduğu, flukonazol kullanımı ile arttığı, ayrıca son yıllarda vajinal kandidiyazda artan oranda bildirilen bir patojendir. HIV pozitif hastalarda %5-10 oranında *C. albicans* ile birlikte orofarengeal kandidiyaz etkeni olarak bildirilmiştir.

CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS

Kriptokokoz sistemik bir infeksiyondur.

SSS infeksiyonunda, başlangıç akut veya sinsi olabilir. AIDS'li, kortikosteroid alan, lenforetiküler maligniteli hastalarda akut belirtileri siktir. Kronik seyirli olanlar uzun süre asemptomatik kalabilir. Baş ağrısı, bulantı, yorgunluk, irritabilite, somnolans ve konfüzyon görülebilir. Hastanın ya da ailenin sorgulanması önemlidir. Hastanın muayenesinde görmede azalma, diplopi ve fasiyal zayıflık gözlenir. İnfeksiyonun geç döneminde konvülsiyon görülebilir. Hastalar sıklıkla ateşsizdir veya orta derecede ateş yüksekliği mevcuttur. Ense sertliği yok ya da minimaldir. Papil ödemi hastaların 1/3'ünde, kranial sinir tutulumu 1/5'inde mevcuttur. Görme kaybı total olabilir ve optik traktın direkt tutulumu, adeziv arak-

noidit, koryoretinit ve artmış intrakranial basınca bağlı olabilir. Hastalığın geç dönemine kadar fokal duyuşsal ve motor anomaliler nadirdir. Büyük geniş granülomlar fokal nörolojik bulgu oluşturabilir. Geç dönemde hidrosefali görülebilir. *C. neoformans*'ın farklı varyeteleri arasında klinik farklılıklar görülebilir. SSS infeksiyonunda komplikasyon olarak hidrosefali olabilir.

Solunum Sistemi

Akciğer kriptokokuza asemptomatik olabilir ve bazen kanlı balgam görülebilir. Hastalar göğüs ağrısından şikayet eder. Ral gibi pulmoner patolojiye işaret eden bulgular azdır. Plevral efüzyon ve ampiyem de nadirdir. Nefes darlığı ve öksürük HIV pozitif hastaların %5-28'inde görülür, ancak immünsüpresif olmayanlarda nadirdir.

Diğer Alanlar

Sıklıkla yüz ve başta, tek veya multipl deri lezyonları; papül, püstül, eritemli indüre plak ve yumuşak subkütan şişlik görülebilir. Transplant hastalarında selülit gözlenir. Oral mukozal, vulva lezyonları gözlenir. Trombositopeniye bağlı peteşi, purpura görülür. Transplantasyon sonrası piyelonefrit bildirilmiştir. AIDS'li hastalarda prostatit olabilir. Orşit, epididimorşit, beyinde kitle, sinüzit, koryoretinit, konjunktivit, endoftalmis, adrenal tutulum, özefajit, hepatit, kolesistit, peritonit, endokardit, perikardit ve renal apseler diğer az bildirilen klinik formlarıdır.

Genellikle osteolitik kemik lezyonları görülür. Asemptomatiktir ya da tüberkülozdaki soğuk apsele benzer. Neoplazmla karışabilir. Eklem, bursa ya da kas tutulumu sık değildir.

Kriptokok tanısında yaygın tutulumu rağmen rutin laboratuvar testleri normaldir. SSS tutulumunda HIV pozitif gibi immünsüpresif hastalar dışında BOS incelemeleri daima patolojiktir. Basınç artmış, glikoz düşük, protein artmış, lökosit 20/mm³'ün üzerinde, lenfosit hakimiyeti mevcuttur. BOS preparatının çini mürekkebi ile boyanması tanıda yardımcıdır. 3-5 mL BOS sedimenti aynı miktarda çini mürekkebi ile karıştırılır. Kültürde kriptokok üremesi kesin tanıyı gösterir. Niger seed agar izolasyonu arttırabilir. Tanı için fazla miktarda örnek alınmalıdır. Şüpheli SSS lezyonları için kültür örnekleri tekrarlanmalıdır. Klinik belirtiler olmasa bile kültürler yapılmalıdır. Genitoüriner ya da solunum infeksiyonu şüphesi olmasa bile idrar ve balgam örnekleri alınmalıdır. AIDS'li hastalarda bronkoalveoler lavaj tanıda biyopsi kadar değerlidir. Pozitif kan kültürleri yaygın infeksiyonu gösterir, özellikle nötropenik olanlarla, HIV pozitiflerde anlamlıdır.

Histopatolojik incelemede metenamin gümüş boyama ve PAS boyama tanıda değerli iken, hematoxilen eozin (HE) boyamada tanınması güçtür.

Serolojik testler tanımlanmıştır. Bununla birlikte rutin bazda tek değerli test kriptokokal polisakkarid kapsüler antijendir. Pronase ile muamele ve serumun kaynatılması false negatif sonuçları ortadan kaldırır. Ancak BOS örneği için kaynatma uygulanamaz. Latex aglutinasyon testleri %90 hastada pozitif sonuç verir ancak BOS örnekleri için daha anlamlıdır.

Ayrııcı Tanı

SSS infeksiyonu kriptokokuza, kronik menenjitin diğer nedenlerinden, diğer mikozlar, tüberküloz meningoensefaliti ve metastazlardan ayırt edilmelidir. Kemik lezyonları genellikle yuvarlak ve litiktir, skleroz yoktur.

Pulmoner kriptokokozda akciğer grafilerinde tümöre benzer kitle ya da nodüller hiler tutulum olmaksızın, üst loplara tutulması söz konusudur. Bronkoscopi tanısaldır. Tüberkülozdan, diğer mantarlardan ve diğer mikroorganizmalardan ayrııcı tanısı yapılmalıdır. AIDS'li hastalarda balgam örneği incelemesi ve kültürü tanısaldır. Diğer hastalarda doku invazyonunun gösterilmesi saprofitik kolonizasyondan ayırımı için gerekir.

Kütanöz lezyonlar nonspesifik olup, komedon, akne, sifiliz, tüberküloz, lipom, molluskum kontagiosum ve bazal hücreli karsinomdan ayrııcı tanısı yapılmalıdır.

AIDS'li hastalar ile AIDS'li olmayan hastalarda kriptokok için farklı tedavi rejimleri mevcuttur. AIDS'li hastalarda kür nadirdir, yaşam boyu süpresif tedavi gerekir.

KOKSIDİİDOMİKÖZ

Koksidiodomikoz, *Coccidioides immitis*'in etkeni olduğu, sıklıkla Güney Amerika'da görülen bir infeksiyondur. Toza maruz kalma ve seyahat etkenle karşılaşmaya neden olur. Primer infeksiyon çoğunda asemptomatiktir. Klinik bulgular nonspesifiktir. Pnömoni en sık formudur. İnkübasyon periyodu 10-16 gündür. Genellikle komplikasyonsuz üç hafta ile üç ay arasında düzelir. Öksürük, balgam, pleural göğüs ağrısı, ateş ve baş ağrısı görülür. İnce duvarlı kaviteleler genç hastalarda görülür. Kendiliğinden iyileşebilir. Asemptomatik nodüller oluşabilir.

Olğuların %20'sinde allerjik reaksiyonlar, eritema nodozum ve eritema multiform şeklinde deri belirtileri görülür. Lezyonlar çok ağrılıdır ve bir hafta kadar sürer.

Dissemine veya sekonder koksidioidomikoz genellikle birkaç ay içerisinde primer formun bir komplikasyonu olarak gelişir. Jeneralize sistemik infeksiyon veya tek ya da multipl ekstrapulmoner disseminasyon görülür. Septik artrit, osteomyelit, menenjit, deri altı apseler, granülomatöz deri lezyonları sık görülen akciğer dışı tutulumlarıdır. Disseminasyon fulminan veya kronik olabilir, remisyon ve alevlenmelerle seyreder.

Menenjit dissemine hastalığı olanlarda gözlenebilir. Kliniği spesifik değildir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, ense sertliği ve konfüzyon sık bulgularıdır.

Tanıda deri testi asemptomatik infeksiyonun sıklığı nedeniyle yardımcı değildir. Kültür önemlidir, kültürde kısa sürede ürer. Laboratuvarında inhalasyonla bulaştan kaçınılmalıdır.

Hastalık sıklıkla kendi kendini sınırlar. T-hücre yetersizliği olanlarda tedavi gereklidir. Dissemine infeksiyon tedavi edilmelidir.

HİSTOPLAZMOZ

Histoplazmoz, *Histoplasma capsulatum* tarafından meydana getirilen, Amerika Birleşik Devletleri'nde endemik, sistemik bir mantar infeksiyonudur. Özellikle ya immünsüpresif ilaçların kullanımı ya da HIV gibi infeksiyonlar nedeniyle immünyetmezliği olan hastalarda artan sıklıkla ortaya çıkan oportunistik patojendir. Histoplazmoz miçelyal fragman ve mikrokonidyalardan inhalasyonu ile kazanılır. İn hale edilen mikroorganizma ile hastalığın şiddeti arasında doğru ilişki vardır.

Klinik Bulgular

Hastaların çoğu asemptomatiktir veya infeksiyon kendiliğinden sınırlanır. Düşük inokülumda semptomatik infeksiyon oranı %1 kadar az iken, yüksek inokülasyon ile bu oran %50-100 arasında değişir. Çoğu semptomatik hasta iki-üç haftada kendiliğinden iyileşir. Ancak bazen yorgunluk uzun sürebilir, oral antifungal tedaviden yarar görür.

Semptomatik hastaların çoğunda akciğer infeksiyonu semptomları gelişir. Kuru öksürük, retrosternal veya plöretik göğüs ağrısı, influenzaya benzer tablo, ateş, kas ağrısı, yorgunluk, titreme, anoreksi ve baş ağrısı görülür. Fizik muayene genellikle normal, döküntü, servikal veya supraklaviküler lenfadenopati ve akciğerde raller olabilir. Semptomatik hastaların %10'undan azında daha ciddi bir formu, akut pulmoner histoplazmoz gelişir. Göğüs ağrısı, yaygın akciğer infiltrasyonu, solunum yetersizliği ve/veya disfaji ve hava yolu obstrüksiyonu ile karakterize bir klinik tablo görülür. Bazı hastalarda romatolojik

sendromlar ve perikardit gelişebilir. Genellikle anti-inflamatuvar tedaviye yanıt verir.

Akut Akciğer Histoplazmoz

Primer infeksiyon ya da reinfeksiyon şeklinde görülür. Primer infeksiyonlar çoğunlukla ya asemptomatik ya da influenzaya benzer klinik tabloda görülür. Yaş, altta yatan hastalıklar ve inokülumun çapı önemlidir. Yaşlı ve iki yaşın altında olanlarda semptomlar daha belirgindir.

İnkübasyon süresi 7-21 gün arasındadır. Yüksek ateş, baş ağrısı, kuru öksürük ve göğüs ağrısı sık semptomlarıdır. Substernal hassasiyet olabilir. Mediastinal ve/veya hiler lenfadenopati (LAP) olabilir. Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük ve kas ağrısı olabilir. Akut pulmoner infeksiyona bir kısım hastada artralji, eritema nodozum ve eritema multiform eşlik edebilir. Çoğunda semptomlar 10 gün içerisinde azalır. Ancak birkaç haftaya kadar devam da edebilir. İnfluenza ve diğer pnömoni nedenlerini ayırıcı tanıda düşünmelidir. Sarkoidozdan ayırımı önemlidir. Hem benzer histopatolojiyi gösterir hem de her iki hastalıkta da serum anjiyotensin dönüştürücü enzim seviyeleri yüksektir. Akciğer grafisinde yamalı infiltrasyon, hiler veya mediastinal LAP, nadiren pleural efüzyon görülür. Miliyer veya difüz akciğer infiltrasyonu dissemine infeksiyonu gösterir.

Fizik muayene belirtileri minimaldir. Raller, nadiren hepatosplenomegali görülür. Radyografide yama şeklinde pnömonit ve hiler kalsifiye LAP gözlenir. Plevral efüzyon sık değildir. Hastaların %30'unda lökositöz ya da lökopeni görülür. Serum alkalen fosfataz (ALP) geçici olarak artar. Prekordiyal göğüs ağrısı ve ateş perikarditi olanlarda sıktır. Çok az bir kısmında perikard tamponandı gelişir.

Pulmoner Histoplazmozun Akut Reinfeksiyonu

Endemik alanlarda yüksek inoküluma maruz klanlarda görülür. Üç gün içerisinde başlayabilir, primer infeksiyondan daha kısa sürede gelişir. Akciğer görünümü nedeniyle miliyer granülomatöz olarak tanımlanır. Hiler ya da mediastinal LAP yoktur.

Kaviter pulmoner histoplazmoz: Farklı bir antitedir. Üst loblarda kaviter lezyonlar bulunur. Elli yaş üzeri erkek olma ve kronik akciğer hastalığı genellikle amfizem hastaların büyük kısmında belirlenen risk faktörleridir.

Hafif ateş yüksekliği, prodüktif öksürük, dispne ve kilo kaybı en sık semptomlardır. Gece terlemesi, göğüs ağrısı, hemoptizi, halsizlik daha az sıklıktadır. Erken ve geç dönem belirlenmiştir. Erken dönemde

göğüs ağrısı, prodüktif öksürük, ateş, halsizlik başlar ve yıllarca persiste eder. Geç dönemde prodüktif öksürük ve hemoptizi sık iken, göğüs ağrısı ve ateş daha seyrek. Aspirasyon veya öksürük esnasında bir segmentten diğerine bronkojenik yayılma olabilir. Grafide kaviter lezyonlar üst loblarda görülür. *H. capsulatum*'a sekonder olarak ince veya kalın duvarlı kaviterler görülebilir. Lökositöz ve genişlemiş lenf nodları hastaların 1/3'ünde yoktur ve ayırıcı laboratuvar bulguları yoktur.

Lökositöz, anemi ve ALP yüksekliği görülebilir. Bu form interstisyel pnömonit olarak tanımlanır.

Kronik pulmoner histoplazmoz: Yapısal akciğer hastalığı olanlarda görülür. Öksürük, nefes darlığı, progresif fibrotik ve kaviter lezyonlara eşlik eder. Diğer ateş, halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, iştahsızlık ve terleme de vardır. Antifungal tedavi gereklidir.

Histoplasmoma

Primer histoplazmozun sık olmayan bir komplikasyonudur. Sıklıkla akciğerde görülür. İyileşmek yerine infeksiyon odağı yıllar içerisinde kalsifiye görüme ulaşır.

Mediastinal Granüloma

Primer infeksiyonun bir diğer komplikasyonu mediastinal lenf nodlarının yaygın büyümesidir. 8-10 cm çapında lenf nodları izlenir. 5 mm kalınlığa ulaşan kazeöz nodlar fibrotik yapı içerir. Sıklıkla asemptomatiktir. Postobstrüktif pnömoni, hipoksemi ve bronşektaziye yol açabilir. Özefagus ve vena kava tutulumu disfaji veya süperior vena kava sendromuna ya da her ikisine de neden olur.

Eğer kalsifik kitle büyürse hava yolu obstrüksiyonu görülür.

Progresif Dissemine Histoplazmoz

Ekstrapulmoner tutulumla karakterize progresif bir hastalıktır. Belirtilerin çoğu retiküloendotelial sistem tutulumunun sonucudur. İmmünsüpreselerde primer ekzojen infeksiyon ile endojen reaktivasyon dissemine hastalık oluşturabilir. Sıklıkla AIDS, lenfoma, lenfositik lösemi, immünsüpresif tedavi ve ileri yaş predispozan faktörlerdir.

Birçok organ tutulumunu ifade eder. Büyük inoküluma maruz kalma veya büyük ölçüde dormant etkenin reaktivasyonu sonucunda endojen yolla ortaya çıkabilir. Reaktivasyonla reinfeksiyonu ayırt etmek olanaksızdır. Çoğu vaka immünsüpresiftir. Akut form fulminan seyirle karakterizedir.

Akut progresif dissemine histoplazmoz:

Sıklıkla immünsüpresyonu olan özellikle AIDS, hematolojik malignansi gibi hastalığı olanlarda görülür. Akciğer semptomları belirgindir. Başlangıç ani, ateş ve halsizlik sık, öksürük, kilo kaybı, ishal görülür. Hepatosplenomegali, özellikle servikal LAP ve döküntü görülür. Sarılık ve orofarengal ülserler az sıklıkta saptanır. Hematolojik bulgular, anemi, lökopeni ve trombositopeni görülür. Serum ALP ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyeleri yükselir. Akciğer grafileri yamalı pnömoni, mediastinal ve hiler lenf nodları tutulumunu gösterir. Tedavi edilmediğinde mortalite yüksektir. Sonucu etkileyen faktörler dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), ciddi nötropeniye sekonder sepsis, şiddetli trombositopeni nedeniyle GIS kanama olarak belirlenmiştir.

Subakut progresif dissemine histoplazmoz:

Akut formdan hastalığın uzamış periyodu ile ayrılır. Ateş vakaların yarısında görülür. Hepatosplenomegali ve farengal ülserler vardır. Akut progresif dissemine histoplazmozun aksine ülserler derindir ve malignansi ile karışır. Laboratuvar anomalileri akutdan daha azdır. Şiddetli kemik iliği depresyonu nadirdir. Trombositopeni olguların yaklaşık %20'sinde ve genellikle orta derecededir. GIS, endovasküler yapı, SSS ve adrenal bezde fokal lezyonlar görülür. Endokardit ve vasküler yapı bozuklukları gözlenir. SSS infeksiyonu kronik menenjit, kitle ve serebrit şeklinde. Baş ağrısı, mental değişiklik ve kranial sinir tutulumu gözlenir. Menenjitte BOS'ta hücre artışı gözlenir. Histoplasmoma malignansi ve apse ile karışır.

Kronik Progresif Dissemine Histoplazmoz

Sıklıkla orta şiddetlidir. Halsizlik ve letarji sık şikayetlerdir. Ateş daha düşük derecede ve görülme oranı %30'lardadır. Ağrısız orofarengal derin ülserler sıktır. Hepatosplenomegali görülür. SSS, kalp ve adrenal tutulumu yoktur. Hastalık yıllarca tanı konulmaksızın kalabilir. Hematolojik anomaliler sık değişir ve genellikle önemli derecede değildir.

Oküler histoplazmoz iki şekilde tanımlanmıştır. Daha az sıklıkla üveit veya panoftalmittir. Granülomlar üveada bulunur, mantarlar lezyonlardan gösterilir.

Tanı vücut sıvıları ve dokulardan etkenin izolasyonu ile konulur.

PENİSİLLİYOZ

Penisilliyoz, *Penicillium marneffe* ile meydana gelen dimorfik bir mantar infeksiyonudur. İnsan ve kemiricilerde hastalık nedenidir. İmmünsüprese olmayan hastalarda görünümü tüberküloz veya histoplazmoza benzer. Süpüratif lenfadenit, ateş, kilo kay-

bı, anemi ve kuru öksürük mevcuttur. HIV enfeksiyonlu hastalarda disseminasyon görülür. Deri, retiküloendotelial sistem, akciğer ve bağırsaklar etkilenir. Karaciğer, dalak, kemik, eklem ve perikardiyum hastalanabilir. Histoplazmoz ve tüberkülozun aksine adrenal ve SSS tutulumu nadirdir. Deri ve mukozada molluskum kontagiyozuma benzer lezyonlar dissemine hastalığı gösterir. Akciğer grafisinde yamalı infiltrasyon ve bazen apse formasyonu görülür. Abdominal BT hepatomegali veya hepatosplenomegaliyi gösterir. Tedaviye amfoterisin B ile başlanıp takiben itrakonazolle devam edilir.

ASPERGİLOZ

Aspergillus hem sağlıklı hem de immünsüprese kişilerde enfeksiyon nedeni bir etkidir. *Aspergillus* günümüzde ya invaziv doku hastalığı ya da allerjik hastalığı tanımlamada kullanılır. Aspergilloma deyimi, akciğerde ve sinüsler içerisinde mantar toplarının tanımlanmasıdır.

Aspergillus türleri tüm dünyada yaygındır. İnsanlarda hastalık sıklıkla solunum yolu ile kazanılır. Deriden inokülasyon, IV ilaç bağımlılarında hematogen giriş de bildirilmiştir. Hastanede yatan immünsüpresif hastalarda hastaneden kaynaklanan solunum yolu ile giriş önemlidir. Özellikle inşaat halindeki, bakım yapılan hastane bölümlerinde olasılık artar. Hastane odasındaki bitkiler de bu grup hastalarda kesinlikle ortamdan uzaklaştırılmalıdır.

Klinik Tablolar

İnvaziv akciğer aspergillozu: Özellikle derin ve uzun süredir nötropenik immünsüprese hastalarda ağır bir klinik form oluşturur. Yüksek dozda kortikosteroid kullanımı, kontrolsüz diyabet, KİT ve solid organ transplantasyonu sonrası, AIDS gibi klinik tablolar önemli risk faktörleridir. Akciğer aspergillozuna nadiren bağışıklığı normal olan kişilerde de rastlanabilir.

İnvaziv enfeksiyonlu çoğu hastada akciğer enfeksiyonu vardır ve progresyonu hızlıdır. Kronik invaziv enfeksiyonlu çoğu vakanın başlangıçta atfedilen bulgusu yoktur. Erken semptomu düşük ateş ve kuru öksürüktür. Plöretik ve nonspesifik göğüs ağrısı sıktır. Difüz bilateral hastalıkta dispne sıktır. Hastalarda hemoptizi görülebilir. Akciğer mukormikozu ile karışır. Hipoksemi bilateral enfeksiyonu olanda sıktır. Akciğer grafisinde görünümü heterojendir. Konsolidasyon sıktır, kavitasyon ve plevral bazlı lezyonlar sıktır. Nodüler görünüm kavite ile birlikte ya da kavite olmaksızın ince-kalın duvarlı kaviteler ve alveoler konsolidasyon tipiktir. Plevral efüzyon sık değildir. Erken

tanıda yüksek rezolüsyonlu (YR) BT değerlidir. Erken lezyonlar bir veya daha fazla küçük nodüller ve küçük plevra bazlı lezyonlar, halo belirtisi görülür. Hastalık ilerledikçe nodüller kaviteleşir. Halo ile "air-crescent" (hilal şeklinde görüntü ve hava seviyesi) görünüm *Aspergillus*'u ayırmada tipiktir. Fokal hastalığı olanlar için problem yaşamı tehdit edici hemoptiziler olabilir.

Şiddetli immünsüpresyonu olanlarda semptomlar silik olabilir. Akciğer grafisinde bulgu ya da balgam pozitifliği saptanabilir. Kuru öksürük, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı sık belirlenmiş semptomlardır. Hemoptizi akciğer aspergillozunu düşündürmelidir.

Antikor testleri genellikle negatiftir. Solunum yolu örnekleri kültürü pozitifdir. Ancak nadiren sağlıklı insanlarda da kültür pozitifliği elde edilebildiğinden tanıda dikkatli olunmalıdır. Akciğerde çeşitli görünüm gösterir, ancak yuvarlak nodüler görünüm en sıktır. Doku örneklerinde etkenin gösterilmesinin tanısal değeri mevcuttur. Prognoz genellikle kötüdür. Antifungal tedavinin hızla başlanması son derece önemlidir.

Kronik invaziv hastalık insidansı akuttan düşüktür. Altta yatan predispozan faktörler AIDS, alkolizm, diyabet, kronik granülomatöz hastalık ve kortikosteroid tedavi olarak belirlenmiştir. Hastaların uzun süreli semptomları vardır. Kronik balgamlı öksürük, sıklıkla hemoptizi mevcuttur. Ateş sıklıkla düşük derecededir. Halsizlik ve kilo kaybı sıktır. Göğüs grafisinde konsolidasyonu çevreleyen kavitasyon görülür. Özellikle önceki grafiler yoksa aspergillomadan kronik invaziv hastalığı ayırmak güç olabilir. Aspergillozda kesin tanı akciğer dokusunda septalı, hiyalin dallanma gösteren hifalar ile solunum yolu örneklerinden etkenin izole edilmesiyle konulur.

Aspergilloma: Tüberküloz, sarkoidoz, silikoz ve bronşektazi gibi bir hastalık zemininde önceden var olan kavitede akciğer aspergilloması meydana gelir. Hemoptizi en sık semptom olup, altta yatan akciğer hastalığının semptomları da görülür. Balgamda mantar hifalarına rastlanır. Göğüs grafisinde mantar topunun görüntüsü saptanır.

Dissemine aspergilloz: Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda meydana gelen, yaşamı tehdit eden bir tablodur. Akciğer dışında SSS, deri, karaciğer, böbrek ve GIS tutulumu görülebilir. Tutulan sisteme bağlı klinik bulgular ortaya çıkar. Örneğin; SSS tutulumunda fokal nörolojik bulgular, şuur değişikliği olabilir. Deri tutulumunda siyah nekrotik görünüm olabilir.

Böbrek tutulumunda idrar tetkikleri *Aspergillus* yönünden pozitif olabilir. BT ve MRG tanıda lezyonu belirlemede yardımcı olabilir.

Allerjik bronkopulmoner aspergiloz: Genellikle önceden olan astım zemininde ortaya çıkan bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Öksürük, koyu kahverengi balgamla karakterizedir. Düşük derecede ateş olabilir. Eozinofili görülür. Serum IgE düzeyi artar, *Aspergillus* deri testi pozitif bulunur. Balgam kültüründe etken gösterilir. Radyografide akciğer üst loblarında infiltrasyon yaygındır. Diğer allerjik pnömonilerden ayırt edilmelidir. Tedavide kortikosteroid verilmesi önemlidir.

Aspergillus İnfeksiyonunun Diğer Şekilleri

Nadiren bağışıklık sistemi baskılanmış hastada osteomyelit, endoftalmit, protez kapaklı hastada endokardit gözlenebilir.

Aspergillus trakeobronşiti, AIDS'li ve akciğer transplant alıcılarında sıktır. Görünüm orta şiddetli den ülseratife, yaygın psödomembranöz bronşite değışir. İnfeksiyon kolonizasyon ayırımı sorun olabilir. Öksürük, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve hemoptizi görülür, ancak sıklıkla orta derecededir. Göğüs radyografileri hastalığın başlangıcında genellikle normaldir.

İnvaziv aspergiloz sinüziti akut veya kronik olabilir. Yaklaşık %10 oranında nötropenik ve kemik iliğı alıcılarında görülür. Solid organ alıcılarında çok nadirdir. Ateş, öksürük, epistaksis ve baş ağrısı sık bulgulardır. Nazal akıntı, sinüs ağrısı, baş ağrısı görülür. Sinüs radyografileri bakteriyel fungal infeksiyonu ayırmada uygun değildir. BT ve MRG sinüs opasifikasyonu veya nazal kaviteyi gösterir.

Kronik invaziv *Aspergillus* sinüzitli hastaların az bir kısmında altta yatan hastalıklar bildirilmiştir. Semptomları burun tıkanıklığı, koku kaybı, baş ağrısı ve nazal akıntı olarak belirlenmiştir. Ateş genellikle yoktur. Sfenoid sinüs invazyonunda propitoz, körlük ve gözde ağrı gibi diğer belirtiler görülebilir. Erken tanı histopatolojik inceleme ve/veya BT incelemeleri ile konulur. Mukoza ve diğer dokulara mantar invazyonu önemlidir. Kültürler genellikle pozitifdir, ancak çok sayıda örnek gerekebilir.

Beyin Tutulumu

İnvaziv aspergilozlu hastaların yaklaşık %10'unda rastlanır. KİT alıcılarında sıktır, ayrıca cerrahinin komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Mental durum değışikliği ve konvülsiyon görülebilir. BT görünümü infarkt, apse, ödem ile karakterizedir. Kesin tanı serebral biyopsi veya aspirasyon incelenmesiyle konulur.

Nötropenik hastalarda IV kateter yerinde kütanöz aspergiloz görülebilir. Prematüre yenidoğanda invaziv fungal dermatite neden olabilir. Görünümü piyoderma gangrenozuma benzer. Yanık yaralarına invaze olabilir, amfoterisine refrakter hızla ilerleyen progresif nekrotik lezyonlara neden olur. Perioperatif veya postoperatif ortaya çıkan yaralarda *Aspergillus*'la infekte olabilir. Protez kapağı infekte edebilir. Kan kültürleri genellikle negatiftir. Kapak replasmanı gereklidir. Perikardit görülebilir. *Aspergillus*'a bağı osteomyelitin farklı formları belirlenmiştir. Hastalığın alanı ve altta yatan duruma göre yönetimi gerekir. Diyabetin nadir bir komplikasyonu olarak renal tutulum gözlenebilir. Eğer tek taraflı ise nefrektomi gerekebilir.

İnvaziv aspergiloz tedavi edilmediğinde mortalite %100'lere yakındır. Progres altta yatan hastalıkla ilişkilidir. Eğer tedavi erken başlanırsa sonuçlar iyidir. *Aspergillus*'a karşı etkili onaylı iki ilaç amfoterisin B ve itrakonazoldür. Son yıllarda kaspofungin ve vorikonazol gibi antifungaller de kullanıma girmektedir.

BLASTOMYCES DERMATITIDIS

İnsan ve hayvanda akut ve kronik infeksiyon nedeni dimorfik bir mantardır. Sistemik granüloematöz hastalığın nedenidir. Sporadik vakalar şeklinde görüldüğü gibi epidemilere de neden olur. Birçok sistemi tutabilir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı, solid organ transplant alıcıları, nötropenik hasta, hematolojik malignansili hastalar ve immün sistem fonksiyon bozukluğu olanlarda infeksiyon görülmüştür. Akciğer tutulumu sıktır.

İnfeksiyonun başlangıcı akciğerlere doğru ve sıklıkla subklinikdir. Hematojen yayılım görülebilir. Deri, kemik ve genitoüriner sistem tutulumu bildirilmiştir. Akciğer hastalığı akut ya da kronik olabilir. Kütanöz hastalık en sık akciğer dışı tutulumudur. Ekstrapulmoner tutulum sıklıkla hastalığın kronik formunda görülür.

Akut Pulmoner İnfeksiyon

B. dermatitidis'e temastan sonra sıklıkla asemptomatik infeksiyon görülür. Sıklıkla immünyetmezliği olan kişilerde görülür. Otuz-kırk beş gün içerisinde gelişir. Semptomlar nonspesifiktir. İnfluenza ve bakteriyel infeksiyona benzer, artralji, miyalji, titreme ve ateş vardır. Plöretik ağrı mevcut, ancak geçicidir. Öksürük genellikle kuru vasıftadır. Ancak bazı hastalarda pürülan balgam görülür. Grafide sıklıkla lobar veya segmental konsolidasyon görülür. Kavitasyon ve nodüler kitle görülür. Kalsifikasyon nadirdir. Plevral efüzyon sık değildir, varsa az miktardadır. Spon-

tan iyileşme birkaç sporadik vaka ile laboratuvar inhalasyonundan sonra bildirilmiştir. Ayırıcı tanıda diğer pnömoni nedenlerini, tüberküloz ve malignansi-yi dışlamak gerekir.

Kronik Akciğer İnfeksiyonu

Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, prodüktif öksürük ve plöretik göğüs ağrısı sık bulgularıdır. Radyolojik görünümü nonspesifiktir. Nodül, kitle, kavite ve infiltrasyonlar görülebilir.

Akciğer Dışı İnfeksiyonlar

Genitoüriner sistem, SSS, kemik blastomikozu ve deri blastomikozu şeklinde görülebilir.

SSS blastomikozu apse veya menenjit şeklinde ortaya çıkan dissemine hastalığın nadir komplikasyonudur. BOS incelemeleri sıklıkla tanı koydurucu değildir. Kültür tanıda yardımcıdır.

Genitoüriner sistem blastomikozu: Erkeklerde daha sıktır. Prostatit, epididimoorşit şeklinde görülür. Piyüri, üriner obstrüksiyon görülür. Prostat büyük ve yumuşaktır. Prostat masajı ile alınan örnekten inceleme yapılmalıdır. Kadınlarda cinsel ilişki sonrası gelişen endometrit ve hematojen yayılımla ilişkili tuboovaryan apse görülmüştür.

Deri blastomikozu: Akciğer dışı görülen en sık tutulumdur. Vücudun açıkta kalan yerlerinde sıktır. Papül veya püstül şeklinde başlar. Verrüköz veya ülseratif lezyonlara ilerleme gösterir. Diğer mantar infeksiyonları, malignansiler, atipik mikobakteri infeksiyonları, nokardiya infeksiyonu ayırıcı tanıda önemlidir.

Kemik blastomikozu: Pelvis, vertebra, sakrum, uzun kemikler ve kosta tutulumu görülebilir. Osteolitik görünüm gösterir. Omurlarda paraspinal apse ve gövde tutulumu gözlenir. Tüberkülozla karışabilir. Diğer osteomyelitlerden ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Tanı mikroorganizmanın histopatolojik olarak doku incelemesi, eksüda veya diğer materyallerden izolasyonu ile konulabilir. Serolojik testlerin yararı yoktur.

Akciğer dışı infeksiyonlar tedavisiz de iyileşebilir. Ancak akciğer infeksiyonu mutlaka tedavi edilmelidir. Diğer infeksiyonlar içinse izlem sürdürülmelidir. Antifungaller tedavide kullanılır.

PARAKOKSİDİİDOMİKOZ

Paracoccidioides brasiliensis, Latin Amerika'da önemli sistemik mantarlardan biri olarak belirlenmiştir. Erişkin erkeklerde kronik, progresif bir hastalık

olarak seyredir. Akciğer primer infeksiyon alanı olarak tanımlanmasına rağmen özellikle mukoz membranlar, deri, retiküloendotelial sistem ve adrenallere yayılım sıktır.

Çoğu primer infeksiyonun reaktif deri testinin infeksiyon kanıtını göstermesi nedeniyle subklinik seyrettiği belirlenmiştir. Çoğu kez yıllarca sessiz kalır, ancak immünsüpresyon ve altta yatan bazı hastalıklarda mantar çoğalır ve hastalık belirgin hale geçer. Parakoksidioidomikoz sıklıkla şiddetli seyreden polimorfik bir hastalıktır. Juvenil formunda solunum şikayetleri minimaldir. Erişkin hastalarda ise aksine solunum semptomları belirgindir. Üst solunum sistemi, sindirim sistemi, sıklıkla burun ve boğazda mukozal ülserasyonlar görülür. Kuvvetsizlik, kilo kaybı ve ateşe eşlik eden şu semptomlar belirlenmiştir: Yüz ve ekstremitelerde kütanöz lezyonlar, özellikle servikal alanda büyümüş lenf nodları, nefes darlığı gibi solunum semptomları, persistan öksürük, pürülan veya kan içeren balgam, göğüs ağrısı ile yutma güçlüğü, seste değişiklik.

Akciğer oskültasyon bulguları radyoloji bulguları ile karşılaştırmada minimaldir. Farklı derecede dispne vardır. Aktif formunda sıklıkla bilateral, simetrik yamalı ve nodüler infiltratlar gözlenir. Sıklıkla akciğerin santral ve bazal kısmını tutarken, apeksler temizdir. Hiler adenopati sık değildir. Deride farklı görünümde lezyonlar olabilir. Ülsere görünümde, subkütan dokuya infiltre, granümatöz vasıftadır. Mukozal lezyonlar infiltre, ülsere, ağrılı lezyonlara ağız, jinjiva, dil, damak, dudaklar üzerinde rastlanır. Daha aşağılara inebilir, bazen granümatöz görünümdeydir.

Ayırıcı tanıda tüberküloz düşünülmelidir. Tanısında laboratuvar desteği gerekir. Histopatolojik inceleme ve kültürler yararlıdır. Tedavide sülfonil grubu kullanılan yegane gruptur. Tek başına veya trimetoprimle birlikte kullanılır. Ayrıca, amfoterisin B ve imidazol derivatları verilebilir.

Black Mould

Siyah pigment yapan heterojen bir fungus grubudur. Çevreden izole edilir ve insanlarda nadiren hastalığa neden olur. Genellikle yüzeysel infeksiyonların nedeni olarak bilinen bu fungusun son yayınlarında fungemi ile ilişkisi bildirilmiştir. *Phaeohiphomyces*, sadece deriye sınırlı değildir, herhangi bir organ veya sistemi tutabilir. Sıklıkla sinüs, akciğer, beyin tutulur. Akciğer infeksiyonu genellikle nodüllerle karakterizedir. Multipl apselerle ilave olarak bronşektazi, nekrotizan bronkopnömoni tanımlanmıştır. Klinik seyir genellikle subakuttur. Sinüzitin klinik seyri

ağrısız, çoğu hastada allerjik rinit ve polip vardır. Özellikle *Bipolaris hawaiiensis* var olduğunda lezyonlar kemiği erode ederek beyine ilerleyebilir. İnvaziv hastalığın dışında allerjik reaksiyonlar, sinüs ve akciğer tutulumu gibi kliniğe neden olur.

SPOROTRIKOZ

Sporotrikoz, *Sporothrix schenckii* tarafından meydana getirilen endemik bir enfeksiyondur. İnfeksiyon etkeninin enfeksiyon alanına inoküle olması ile başlar, ülsere, verrüköz veya eritematöz nodül meydana gelir. Granülomatöz pnömoniye nadiren neden olur ve kavite görülür. Dissemine hematogen enfeksiyona neden olabilir, sağlıklı konakta izole osteoartiküler, SSS, oküler lezyonlar veya yayılma görülebilir ya da immünsüprese konakta yayılma ile multifokal enfeksiyon oluşabilir.

MİÇETOMA

Miçetoma subkütan doku ve bitişik kemiğin kronik, süpüratif enfeksiyonudur. Minör travma yerinde başlayan enfeksiyon aylar ve yıllar içerisinde yayılmaya devam eder. Klinik görünümü neden olan mikroorganizmaya bağlı olmaksızın uniformdur. İç organlara yayılımı ve bölgesel lenf nodları tutulumu nadirdir. Ayak tutulumu en yaygın formudur, olguların yaklaşık üçte ikisinde rastlanmıştır. Diğer alanlar eller, baş, ense, omuzlar, kollar ve batını kapsar. Olguların çoğunda ilk belirti küçük, sert, genellikle ağrılı, alttaki dokuya tutunmayan subkütan nodüldür. Kırmızı-mor renkli ince deri ile çevrilidir. Aylar içerisinde nodül yumuşamaya başlar, ülsere kısımdan visköz ve pürülan sıvı içeren taneler akar. İnfeksiyon komşu dokuya kemiğe yayılır, deformite görülür. Ağrı, yanma ve kaşınma orta derecededir. Lezyonlar depigmente ve skarlı cilt ile çevrilir, sonra fistülize olur, pü ve kan içeren akıntı başlar. Bununla birlikte hastanın genel sağlığı etkilenmez.

PNEUMOCYSTIS CARINII

Pneumocystis carinii başlangıçta bir protozoon olarak kabul edilmiştir. Ancak moleküler analizde filogenetik olarak Ascomycetes ve Basidiomycetes ile yakın ilişkisi gösterilmiş bir fungus olarak kabul edilmiştir.

AIDS'li hastalar ile AIDS'li olmayan hastaların klinik belirtileri benzer bulunmuştur. AIDS'li olmayan hastalarda akut, başlangıçtan itibaren kısa sürede semptomları ortaya çıkar. Hastalarda yüksek doz kortikosteroid alımıyla ilişkili bulunmuştur. Ana semptomlar ateş, öksürük, nefes darlığı ve kilo kaybıdır. Hastalığın erken döneminde dispneyi iyi sor-

gulamak gerekir. Üç-dört haftalık nefes güçlüğü gözlenir. Öksürük tipik olarak kurudur. Retrosternal ağrı görülebilir. Fizik muayene özellikle orta şiddetli hastalığı olanlarda tamamen normal veya sadece bazal krepitasyon olabilir. Taşipne, taşikardi ve solunum güçlüğü kötü prognoz ile ilişkilidir. Akciğer grafisinde ince, bilateral interstisyel daha sonra alveolo-interstisyel infiltrasyon görülür. Hastalığın erken dönemi ya da transplant hastalarında görünüm normal veya minimal değişiklik olabilir. *Pneumocystis carinii* pnömonisi tanısında tek belirleyici ya da ekarte ettirici laboratuvar test yoktur. Serum laktik dehidrogenaz artışı ve eozinofili sıklıkla bulunur.

KAYNAKLAR

1. Andriese GI, Milatovic D. *Pneumocystis*. In: Cohen J, Powderly WG (eds). *Infectious Diseases*. 2nd ed. Spain: Elsevier Lmt, 2004:2405-11.
2. Bisbe J, Miro JM, Latorre X, et al. Dissemine candidiasis in addict who use brown heroin: Report of 83 cases and review. *Clin Infect Dis* 1992;15:910-23.
3. Bradsher RW. Histoplasmosis and blastomycosis. *Clin Infect Dis* 1996;22 (Suppl 2):102-11.
4. Chapman SW. *Blastomyces dermatitidis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2733-45.
5. Denning DW. *Aspergillus* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2674-82.
6. Deepe GS. *Histoplasma capsulatum*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2718-30.
7. Diamonds RD. *Cryptococcus neoformans*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2707-16.
8. Edwards JE. *Candida* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2656-69.
9. Ellis M. Fungal endocarditis. *J Infect* 1997;35:99-103.
10. Galgiani J. *Coccidioides immitis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2746-55.
11. Hansen BL, Andersen K. Fungal arthritis. A review. *Scand J Rheumatol* 1995; 24:248-50.
12. Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, et al. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine* 1993;72:137-42.
13. Hitchcock RJ, Pallett A, Hall MA, Malone PS. Urinary tract candidiasis in neonates and infants. *Br J Urol* 1995;76:252-6.

14. Keating MR. *Aspergillus*, *pseudallesheria* & agents of mucormycosis. In: Wilson RW, Sande MA (eds). Current Diagnosis & Treatment in Infectious Diseases. International Edition. New York: McGraw-Hill Companies, 2001:751-64.
15. Marcus J, Grosman ME, Yunakov MJ, Rappaport F. Disseminated candidiasis, *Candida* arthritis, and unilateral skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:295-7.
16. Meyohas MC, Roux P, Bollens D, et al. Pulmonary cryptococcosis: Localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995;21:628-33.
17. Mitchell TG. Systemic fungi. In: Cohen J, Powderly WG (eds). Infectious Diseases. 2nd ed. Spain: Elsevier Lmt, 2004:2363-81.
18. Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species: An emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 1995;21:323-7.
19. Powderly WG. Editorial response: Management of cryptococcal meningitis-have we answered all the questions? *Clin Infect Dis* 1996;22:329-30.
20. Restrepo A. *Paracoccidioides brasiliensis*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2768-71.
21. Richardson MD. *Aspergillus* and *Penicillium* species. In: Collier L, Balows A, Sussman M (eds). Topley & Wilson's Microbiology and Microbial Infections. Medical Mycology. Vol 4. New York: Arnold, 1998:281.
22. Saltoglu N, Tasova Y, Zorludemir S, Dündar IH. Rhinocerebral zygomycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Mycoses* 1998;41:45-9.
23. Sugar AM. Agents of Mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000:2685-93.
24. Treseler CB, Sugar AM. Fungal meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1990;4:789-808.
25. Warren JW. Catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:609-22.

Yazışma Adresi:

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Klinik Bakterioloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

ADANA

Makalenin Geliş Tarihi: 07.11.2006

Kabul Tarihi: 14.11.2006