

Fungal Pnömoniler: Hangi Konakçıda, Ne Zaman, Hangi Tedavi?

Fungal Pneumonia: Which Patient, When, Which Treatment?

Dr. Ezgi ÇETİNOĞLU, Dr. Ahmet URSAVAŞ

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

ÖZET

İmmünsüprese hastalarda fungal enfeksiyonlar önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Fungal enfeksiyonlar, eskiye göre giderek daha sık görülmektedir. Son dekadda, yeni diyagnostik testler ve yeni antifungal ilaçlar (ekino-kandinler, ikinci kuşak triazoller gibi) kullanılmaya başlamıştır. Bu derlemede, bu önemli hasta grubundaki fungal enfeksiyonlar kısaca özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Fungal, pnömoni, tedavi.

SUMMARY

Invasive fungal diseases are important causes of morbidity and mortality in immunocompromised patients. Fungal infections of the immunocompromised host are being seen with greater frequency than ever before. The introduction of new diagnostic tests and new antifungal agents (eg, echinocandins, second-generation triazoles) in the past decade. This review presents a brief discussion of the clinical and laboratory aspects of some fungal infections seen in this important group of patients.

Key Words: Fungal, pneumonia, treatment.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ezgi ÇETİNOĞLU, Doç. Dr. Ahmet URSAVAŞ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa
e-posta: ahmetursavas@gmail.com

Tablo 1. Fungal pnömoni etkenleri.

Fırsatçı Funguslar	Patojen Dimorfik Funguslar (Endemik Mikozlar)
<p><i>Küf Mantarları:</i> <i>Aspergillus spp.</i> <i>Fusarium spp.</i> <i>Zygomycetes (Mucor, Rhizopus)</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Scedosporium inflatum</i> <i>Bipolaris spicifera</i> <i>Acremonium spp.</i> <i>Emmonsia spp.</i> <i>Exophiala jeanselmei</i> <i>Absidia corymbifera</i> <i>Irpex lacteus</i> <i>Coprinus cinereus</i> <i>Phialemonium obovatum</i> <i>Pythium insidiosum</i> <i>Trichoderma spp.</i> <i>Alternariosis spp.</i> <i>Cladophialophora spp.</i></p>	<p><i>Histoplasma capsulatum</i> <i>Blastomyces dermatitis</i> <i>Coccidioides immitis</i> <i>Paracoccidioides brasiliensis</i> <i>Penicillium marneffeii</i> <i>Sporothrix schenckii</i></p>
<p>Maya Mantarları <i>Candida spp.</i> <i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Trichosporon spp.</i></p>	

Pulmoner fungal enfeksiyonlar, bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha az sıklıkta görülmektedir. Ancak son yıllarda bağışıklığı baskılanmış hasta (BBH) sayısının artmasıyla birlikte, pulmoner fungal enfeksiyon insidansı artmıştır. Pulmoner fungal enfeksiyonlar, genel olarak sağlıklı kişilerde ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen fırsatçı enfeksiyonlar olarak iki gruba ayrılabilir. Bu iki gruptaki etkenler Tablo 1'de özetlenmiştir⁽¹⁾.

BBH'larda görülen akciğer enfeksiyonu etkenleri (Tablo 2), konaktaki savunma defektinin türüne göre değişmektedir. Pek çok olguda bu savunma defektlerinin birkaçı bir arada bulunabilmektedir⁽²⁾.

Nötropeni: İlaçlar ya da maligniteye bağlı, otoimmün ve ailesel olabilir. Nötropeni; nötrofil sayısının 500 nötrofil/mm³ ün, derin nötropeni ise 100/mm³ ün altında olması olarak tanımlanır. Nötrofil sayısı 500-1000/mm³ arasında olan, ancak bu sayının 48 saat içinde 500/mm³ ün altına düşmesinin beklenmediği olgular da nötropenik olarak değerlendirilir. Bu grupta, etken ve prognozun belirlenmesinde nötropenin süresi ve derinliği önem taşır. Nötropeni süresi uzadıkça ve derinliği arttıkça mantar enfeksiyonu olasılığı artmaktadır. Febril nötropeni; nötropenik bir hastada ateşin bir kere >38.3°C olması ya da bir saat süreyle ≥38°C olması olarak tanımlanır. Fonksiyonel nötropeni terimi ise, hematolojik maligniteye bağlı olarak dolaşımdaki nötrofillerde kalitatif defekt (fagositoz bozukluğu gibi) olmasıdır. Bu hastalarda da

nötrofil sayımı normal olsa da enfeksiyon riski artmıştır^(2,3).

Humoral İmmün Yetmezlik Nedenleri: Kronik lenfositik lösemi (KLL), multiple miyelom (MM), waldenström makroglobulinemisi nedenler arasındadır.

Hücre İmmün Yetmezlik Nedenleri: Sitotoksik tedavi, radyasyon, ilaçlar (kortikosteroid, takrolimus, siklosporin, azatioprin vb.), allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT), graft versus host hastalığı (GVHH), monoklonal antikor kullanımı, lenfoma (öz. Hodgkin), HIV enfeksiyonudur.

Bu bölümde ağırlıklı olarak, BBH'da en sık invaziv fungal enfeksiyon (IFE) etkeni olan *Aspergillus* enfeksiyonlarından bahsedilecektir.

Aspergillozis

Aspergillus türleri, organik atıklar üzerinde gelişen saprofitik mantar grubundadır. Dokuz yüzden fazla *Aspergillus* türü mevcuttur, ancak çoğu insanda enfeksiyon nedeni değildir. Doğada yaygın bulunmaktadır. İnsanda patojenik *Aspergillus* türleri arasında en sık izole edilen *Aspergillus fumigatus*, ikinci sırada *Aspergillus flavus* sonrasında sırasıyla *Aspergillus niger* ve *Aspergillus terreus* yer almaktadır. Hastalarda klasik olarak, invaziv (alt solunum yolları, sinüsler gibi), saprofitik (*Aspergillus* otomikoz ve pulmoner aspergilloz) ve alerjik (alerjik sinüzit ve alerjik bronko-

Tablo 2. İmmün yetmezlik türüne göre olası enfeksiyon etkenleri.

Konak Savunma Defekti	Enfeksiyon Etkeni
Nötropeni	Enterik gram negatif bakteriler <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Koagülaz negatif stafilkokklar Viridans streptokoklar Enterokoklar <i>Aspergillus spp.</i> <i>Zygomycetes</i> <i>Candida spp.</i>
Humoral Yetmezlik	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Hüresel Yetmezlik	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Sitomegalovirüs <i>Pneumocystis jirovecii</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Nocardia spp</i> <i>Aspergillus spp.</i> Non-tüberküloz mikobakteriler Herpesvirüsler <i>Cryptococcus spp.</i> <i>Toxoplasma gondii</i> <i>Strongyloides stercoralis</i>

Türk Toraks Derneği (TTD) Bağışıklığı Baskalanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzmanı Raporu 2009'dan uyarlanmıştır.

pulmoner aspergillozis) olarak tanımlanmış hastalıklara sebep olmaktadır⁽³⁻⁵⁾. Pulmoner *Aspergillus* hastalıkları şunlardır:

Aspergilloma

KNA (Kronik Nekrotizan “semi invaziv” Aspergillozis)

İPA (İnvaziv Pulmoner Aspergillozis)

ABPA (Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis)

İPA Patofizyolojisi

İnvaziv Pulmoner Aspergillozis, *Aspergillus* filamentlerinin bronşlara ve pulmoner parankime akut invazyonu ile karakterize oldukça ciddi bir mikozdur. Küf mantarının neden olduğu en sık fırsatçı pulmoner enfeksiyondur. Kontaminasyon, doğal olarak havada bulunan *Aspergillus* sporlarının inhalasyonu ile olur. İlk defans mekanizması mukosiliyer klirenstir. Son olarak, alveoler makrofajlar ve daha sonra polimorf nüveli lökositler (PMN) üzerinden gelişen immün savunma mekanizmaları kalan konidyalıyok eder. İmmünsüpresyon veya diğer risk faktörleri varlığında pulmoner defans mekanizmalarından kaçır ve alveollere yerleşerek filamentöz forma dönüşürler. Anjiyoinvaziv İPA ise genellikle bronş duvar hasarı ile sınırlı, ciddi nötropeni ya da hematolojik maligni-

tesi olmayan hastalarda saptanmış özellikli bir formdur^(4, 6).

İPA Risk Faktörleri^(4, 6):

- Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT)
- Solid organ transplantasyonu (SOT)
- Uzamış nötropeni
- Kortikosteroid kullanımı
- Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu

Allojenik HKHT alıcılarında, iki dönemde İPA riski özellikle artmıştır. İlki; erken post-allograft faz olarak adlandırılan aplaziden sonraki 2. hafta, ikincisi ise 3.ay civarında özellikle graft versus host hastalığı (GVHH) tedavisi (kortikosteroid ve immünsüpresanlar) sırasında. Bunun dışında yoğun bakım ünitelelerinde klasik olarak immünsüpre olmayan konakçılarda, lenfoproliferatif hastalıklarda da İPA insidansı son yıllarda artmaktadır. Kritik hastalarda İFİ risk faktörleri Tablo 3'te yüksek-orta ve düşük risk grubu olarak özetlenmiştir. Tablo 4'te ise SOT alıcılarında İPA risk faktörleri sıralanmıştır.

İPA Klinik Bulgular: İlk ve en belirgin semptom öksürük olmakla birlikte, dispne, balgam çıkarma, uygun antibiyotik tedavisine rağmen (>72. saat) yanıt alınamayan ateş yüksekliği, belirgin bir neden

Tablo 3. Kritik hastalarda invaziv fungal enfeksiyon risk faktörleri⁽⁷⁾.

Yüksek Risk	Orta Risk	Düşük Risk
Nötropeni (<500/m ³)	Uzamış steroid tedavisi	Ciddi yanıklar
Hematolojik malignite	Otolog HKHT	Solid organ nakli
Akciğer transplantasyonu (proflaksi uygulanmamış)	KOAH (özellikle inhale steroid tedavisi altında)	Steroid tedavisi <7 gün
Allojenik kök hücre nakli	Hepatik siroz	Uzamış yoğun bakım yatışı (>21 gün)
	Solid organ malignitesi	Malnütrisyon
	HIV enfeksiyonu	Kardiyak cerrahi sonrası
	Akciğer transplantasyonu (proflaksi uygulanmış)	Suda boğulma
	Sistemik immünsüpresan tedavi	Multiorgan disfonksiyonu
		İnfluenza A (H1N1) enfeksiyonu

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Tablo 4. SOT alıcılarında İPA risk faktörleri⁽⁷⁾.

	Erken İPA	Geç İPA (>90 gün posttransplantasyon)
Akciğer Transplantasyonu	<ul style="list-style-type: none"> Solunum yolu iskemisi Tekrarlayan bakteriyel enfeksiyon Hava yolunda kolonizasyon Renal yetmezlik Renal replasman tedavisi 	<ul style="list-style-type: none"> Tek akciğer transplantasyonu Endobronşiyal protez Kronik rejeksiyon
Karaciğer Transplantasyonu	<ul style="list-style-type: none"> Retransplantasyon Renal yetmezlik (özellikle transplantasyon sonrası diyaliz gerektiren) Cytomegalovirus enfeksiyonu Komplike cerrahi veya tekrar girişim uygulaması Transplantasyon sonrası hemodiyaliz Transplantasyon sonrası renal yetmezlik Transplantasyon sonrası lökopeni (<500/m³) 	<ul style="list-style-type: none"> Transplantasyon sonrası 3. ayda >6 gr prednizon
Kalp Transplantasyonu	<ul style="list-style-type: none"> Solunum yolu kültürlerinde aspergillus türleri izolasyonu Tekrar cerrahi girişim Cytomegalovirus enfeksiyonu Transplantasyon sonrası hemodiyaliz. 	<ul style="list-style-type: none"> Yoğun bakıma tekrar yatış Transplantasyon sonrası renal yetmezlik Transplantasyon sonrası 3. ayda takrolimus konsantrasyonu >15 ng/mL veya siklosporin >500ng/mL >2 rejeksiyon atağı
Renal Transplantasyon	<ul style="list-style-type: none"> Doku rejeksiyonu Hemodiyaliz Yüksek doz ve uzamış steroid kullanımı 	

SOT: solid organ transplantasyonu; İPA: invaziv pulmoner aspergillozis

olmaksızın en az 48 saat antibiyoterapi altında ateş yüksekliğinde düşme sonrası tekrar ateş yüksekliği gibi spesifik olmayan semptomlar görülür^(6, 8). Ayrı-

ca, hastalarda invaziv evrede plöretik ağrı (vasküler invazyona ikincil küçük pulmoner enfarktlara bağlı), arter invazyonuna bağlı hemoptizi, uygun tedavi ve

hatta ventilatör desteğine rağmen kötüleşen solunum yetmezliği görülebilmektedir.

Aspergillus türleri, pulmoner odaktan kan yolu ile diğer organlara dissemine olabilmektedirler. Santral sinir sistemine invazyonu bağlı konvülsiyon, beyinde enfarkt, intrakranial hemoraji, menenjit veya epidural abse gelişebilir, genellikle mortal seyreder. Daha nadir olarak da cilt, böbrek, plevra, kalp, özofagus, karaciğer gibi organlara hematogen yayılırlar⁽⁹⁾.

European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) tarafınca klinik ve epidemiyolojik araştırmalar için İPA; kanıtlanmış "proven", kuvvetle olası "probable", olası "possible" olarak gruplandırılmıştır⁽¹⁰⁾. Sınıflama şöyledir:

Kanıtlanmış (proven) invaziv fungal enfeksiyon (İFE): Etkilenen organdan alınan örnekte pozitif histoloji veya kültür.

Kuvvetle olası (probable) İFE: Konak kriteri, klinik ve mikolojik kanıt varlığı.

Olası (possible) İFE: Konak kriteri, klinik kanıt varlığında mikolojik kanıt saptanmaması.

Bu kategorilere göre, kanıtlanmış fungal hastalık kategorisi herhangi bir hasta için geçerli olabilmektedir. Ancak, kuvvetle olası ve olası kategorileri sadece bağışıklık sistemi baskılanmış hastalara uygun sınıflandırmalardır.

Konak Kriterleri: (risk faktörlerinin eş anlamlısı değildir)

- Nötropeni (<0.5×10⁹ nötrofil/L [<500 nötrofil/mm³] 10 günden uzun süre),
- Allojenik HKHT,
- Uzamış kortikosteroid kullanımı (3 haftadan uzun süre minimum 0.3 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri)
- Doksan gün içinde T hücre defektine neden olan ilaç kullanımı (siklosporin, TNF alfa blokör, spesifik monoklonal antikorlar gibi),
- Kalıtsal ciddi immün yetmezlik.

Klinik Kriterleri: (Mikolojik bulgular ile tutarlı olmalıdır)

- Alt solunum yolu fungal enfeksiyona ait 3 kriterden en az birinin varlığı: Halo işareti olsun olmasın iyi sınırlı dens lezyonlar, hava-hilal belirtisi, kavite.
- Trakeobronşit: Bronkoskopik incelemede trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar görülmüştür.

- Sinonazal enfeksiyon: Sinüzit radyolojik görüntülemesine ek olarak 3 bulgudan en az birinin varlığı; akut lokalize ağrı, nazal ülser, paranazal sinüsten kemiğe hatta orbitaya uzanım.
- Santral sinir sistemi enfeksiyonları: Bilgisayarlı tomografi (BT) veya Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) meningeal fokal lezyonlar ya da dissemine kandidiyazis; önceki 2 hafta içinde olan kandidemi epizodundan sonra karaciğer veya dalakta öküz gözü olarak tariflenen lezyonlar ya da progresif retinal enfeksiyondur.

Mikolojik Kriterler

- Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür): Balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL), bronşiyal fırça sürüntüsü veya sinüs aspirat materyalinde küf mantarına ait bulgular veya kültürde küf mantar üremesidir (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, veya *Scedosporium* türleri).
- İndirekt testler (antijen veya hücre duvarı elemanları taraması) :
Aspergillus Galaktomannan (GM) antijen taraması (plazma, serum, BAL sıvısında)
Kriptokok ve zigomikoz dışında invaziv mantar hastalığı taramasında serumda β -D-glukan

İPA Tanı Yöntemleri: İPA tanısında gecikme, erken tedaviyi ve prognozu önemli derecede etkilemektedir. İPA için global ölüm oranları %30-50 civarında seyretmektedir^(11,12).

Görüntüleme Yöntemleri: Görüntüleme yöntemleri erken tanı için oldukça değerlidir. Konvansiyonel akciğer grafisinin İPA tanısındaki duyarlılığı düşüktür. Toraks BT yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) bulguları şunlardır: 'Halo işareti'; buzlu cam dansitesi ile çevrelenmiş makronodüldür. Buzlu cam opasitesi ise, arka planda bronkovasküleritenin görüldüğü hava-sıvı dansitesi aralığında puslu atenuasyon artışıdır. İPA şüphesinde, deneyimli kişiler tarafınca lezyon çevresinde buzlu cam halesinin (halo işareti) saptanması tanıya yardımcı olur. 'Halo işareti', parankim penceresinde giderek azalan dansitede bulanık olarak görülür ve nekrotik aspergillus nodülü etrafında hemoraji ile ödemi yansıtmaktadır (Resim 1). Bu hemorajik enfarkt imajı, pulmoner parankimal anjiyoinvazyonun histopatolojik görünüşünün yansımasıdır. Erken dönemde ortaya çıkan bu bulgu, Kuhlman ve arkadaşları tarafınca İPA tanılı akut lösemik hastada tanımlanmıştır⁽¹³⁾. Caillot ve arkadaşları, 25 hematolojik malignitesi olan ve nötropenik İPA tanılı hastada seri toraks BT ile İPA tanısının 0, 3, 7, 14. günlerinde 'halo işareti' insidansını sırasıyla %96, %68, %22, %19 olarak saptamışlardır⁽¹⁴⁾. Erken dönem bulgusu

olmakla birlikte geçicidir, enfeksiyonun başlangıcından 3 gün sonra insidansı giderek azalmaktadır. Greene ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 235 İPA tanılı ve çoğunluğu hematolojik immünsüpresyonu olan hastaların %61'inde halo işareti saptanmıştır⁽¹⁵⁾. On iki hafta sonunda, halo işareti olan ve makronodül saptanan (halo işareti olmadan) hastalar karşılaştırıldığında tedaviye yanıt ve sağkalım halo işareti olan grupta anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Erken başlangıçlı efektif antifungal tedavi ile tedaviye yanıt ve sağkalımda iyileşme, halo işareti bulgusu ile ilişkilendirilmiştir. Ancak unutulmamalıdır ki, immünsüpresyonu olan ve miyelosüprese olmayan hastalarda halo işareti insidansı azalmaktadır. İPA tanılı seksen üç yoğun bakım hastasında (nötropeni, HKHT ve hematolojik malignitesi olmayan) halo işareti sadece iki olguda bulunmuştur⁽¹⁶⁾.

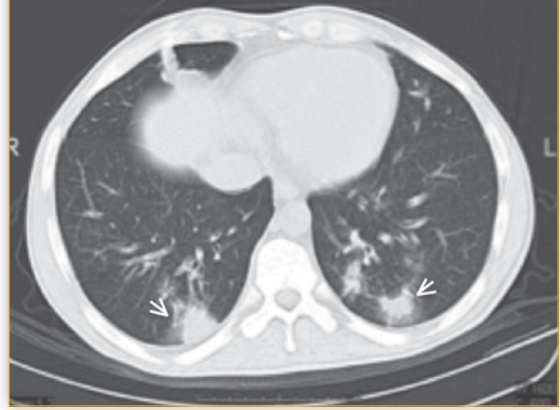
“Ters halo işareti”, fokal buzlu cam opasitesinin hilal ya da tam bir halka şeklinde konsolidasyon ile çevrili olmasıdır. Ters halo işaretinin immünkompetan hastada en sık nedeni kriptojenik organize pnömoni (KOP) iken, BBH’da en sık neden mukormikozistir. Sırasıyla diğer fungal nedenler arasında İPA ve parakoksidioidomikozis yer almaktadır. Fungal enfeksiyonlar dışında tüberküloz, toplumdaki kazanılmış pnömoni, lenfomatoid granülomatoz, wegner granülomatozu, lipoid pnömoni, sarkoidoz, pulmoner maligniteler de ters halo bulgusunun ayırıcı tanı listesinde yer almaktadır⁽¹⁷⁾. Marchiori ve arkadaşları kanıtlanmış ve kuvvetle olası 15 İFİ hastası ve biyopsi ile kanıtlanmış 25 KOP hastasının toraks BT görüntülerini karşılaştırdıklarında ters halo içinde retikülasyon varlığı, dış kenar kalınlığının >1 cm saptanması ve eşlik eden plevral efüzyonun İFİ’yi desteklediğini saptamışlardır⁽¹⁸⁾. Ters halo bulgusu olan lezyon sayısı ise her iki grupta benzer bulunmuştur.

Diğer toraks BT bulguları arasında tek ya da multipl pulmoner makronodül (≥ 1 cm) (Resim 2) ve mikronodüller (<1 cm), enfarktüs şeklinde nodül (plevral tabanlı küçük pulmoner enfarktüs şeklindeki nodül), kavitasyon, nötrofillerde iyileşme ile nodüllerin santral kavitasyona dönüşmeye başlaması sonucunda oluşan ‘hava-hilal işareti’ olarak sıralanabilir (Resim 3). Hava-hilal işareti, PMNL >500/mm³e yaklaşmış iken, immün restorasyon döneminde (yaklaşık 3.hafta) ortaya çıkan ve iyi prognoz ile ilişkili radyolojik bir bulgudur (19). Diğer BT bulguları arasında; alveoler konsolidasyon, nadir olarak da küçük hava yolu lezyonları, ‘budanmış ağaç paterni’, plevral efüzyon, ateletazi, hiler mediastinal lezyonlar, perikardiyal efüzyon sayılmaktadır^(15,19).

Solunum Yolu Örneklerinin Direkt İncelemesi⁽⁹⁾: Duyarlılığı birçok faktörden etkilenmekle birlikte, direkt inceleme ile cins-tür ayrımı yapılamaz ve kesin tanı koyulamaz. *Aspergillus* ve diğer mantar türlerinin saptanmasında direkt inceleme için uygun yöntemler şunlardır:

Resim 1. Toraks BT’de ‘Halo işareti’ bulgusu (oklar).

(Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları arşivinden alınmıştır)
BT: bilgisayarlı tomografi



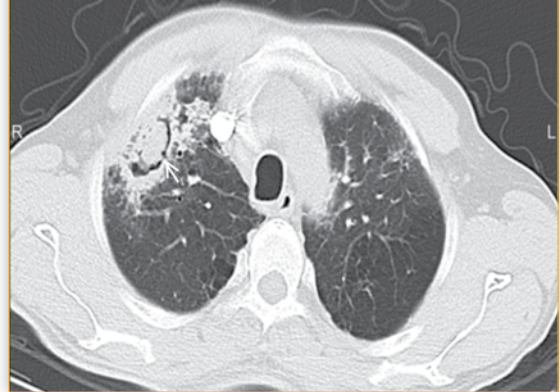
Resim 2. Toraks BT’de makronodüller.

(Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları arşivinden alınmıştır)
BT: bilgisayarlı tomografi



Resim 3. Toraks BT’de ‘hava-hilal işareti’ bulgusu (ok).

(Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları arşivinden alınmıştır)
BT: bilgisayarlı tomografi



- Gram boyama: Bakteriyele etken ya da maya mantarlarının saptanmasında kullanılır. Tomurcuklanan maya hücreleri, psödohip ve hif görülebilir.

- Potasyum hidroksit (KOH): KOH ile ıslak preparat hazırlanarak, örnekteki organik bileşiklerin eritilmesi yoluyla olası bir mantarın görülmesi sağlanır. Hif ve artrokonidyum görülebilir.
- 'Calcofluor' beyazı: KOH'dan önemli ölçüde daha duyarlıdır. Hif, artrokonidyum ve maya hücreleri görülebilir.
- Çini mürekkebi: Kapsül incelenmesinde yardımcıdır. Kapsül boşluğu ve maya hücreleri görülebilir.

Direkt inceleme ile *Aspergillus* enfeksiyonlarının fusariozis ve scedosporiozisten ayrımı oldukça zordur.

Kültür

Kültürde üreme *aspergillus* türleri için 2-5 gün civarındadır, örnekler 37°C'de tutulduğunda süre kısalabilir. Cins ve tür düzeyinde tanımlama sağlar. Solunum yolu örneklerinde kültürün pozitif prediktif değeri (PPD) SOT alıcıları, glukokortikosteroid kullananlar ve HIV enfekte hastalarla karşılaştırıldığında, granülositopenisi olan hematolojik maligniteli hastalarda ve HKHT alıcılarında yüksek bulunmuştur⁽²⁰⁾.

Biyobelirteçler: Kapsül Antijeni Taraması (LA ve EIA): Kriptokok türleri için kullanılmaktadır.

Hücre Duvarı Antijeni:

β-D-Glukan antijeni (panfungal)

Galaktomannan antijeni (aspergillozis)

Mannan antijeni (kandida)

Özgül nükleik asit aranması: Spesifik veya panfungal polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)

Testin iyi bir tarama testi olabilmesi için duyarlılık ve negatif prediktif değeri (NPD) yüksek olmalı ve hastalığın insidansı >%5 olmalıdır.

Galaktomannan (GM) Antijeni: GM, *aspergillus* türlerinde büyüme siklusu sırasında dış ortama serbest bırakılan polisakkarit yapıdaki hücre duvarı bileşenidir. İPA tanısında 20 yılı aşkın süredir deneyimlenmektedir. Tek basamaklı sandviç ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi ile GM antijeni tarama yöntemi (Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Fransa) geliştirilmiştir. Bu yöntemle serum GM OD (optik dansite) indeksi 0.5 iken, BAL GM cut-off 1 olarak belirlenmiştir. ECIL 3'e (European Conference on Infections in Leukemia)⁽²¹⁾ göre yoğun kemoterapi alacak lösemik hastalarda ve allojenik HKHT alıcılarında serum GM indeksinin prospektif izlenmesi, bu izlemin hasta yatışından sonra 2-3 günde bir yapılması ve takipte izlemin BT, klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme ile birlikte devamı önerilmektedir. Tek pozitif serum GM OD (optik dansite) indeksi ≥ 0.7 veya takip eden iki örnekte ≥0.5 saptanması halinde tanısal çalışmaların yapılması önerilmektedir (AII). GM performansını etkileyen faktörler Tablo 5'de sıralanmıştır⁽²¹⁾. Amoksisilin/klavulanat, piperasilin tazobaktam gibi antibiyotiklerin kullanımı, beslenme ile ilişkili faktörler veya enteral beslenme solüsyonları GM testinde yanlış pozitifliklere neden olmaktadır⁽⁵⁾.

GM, tedaviyi direkt etkileyecek klinik çalışmaların yapıldığı tek biyobelirteçtir. Maertens J ve arkadaşları tarafınca yapılan; HRCT, bronkoskopik lavaj ile klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlerin net olarak tanımlandığı prospektif çalışmada preemptif yaklaşımla empirik antifungal kullanımının anlamlı olarak azaldığı (%35'den %7.7'ye) saptanmıştır⁽²²⁾. Fakat, *Aspergillus* dışı İFİ etkeni saptanmasında yetersiz bulunmuştur. Prospektif, tek merkezli bir çalışmada 110 yoğun bakım hastasında 1109 yoğun bakım yatışı incelenmiştir. İPA konak faktörlerinden en az birini taşıyan ve 26'sı kanıtlanmış İPA olan bu hastalarda, BAL sıvısında cut-off indeks 0.5 alındığında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %88 ve %87 bulunmuştur⁽²³⁾.

Tablo 5. İPA'da GM taramasının performansını etkileyen biyolojik ve epidemiyolojik faktörler.

Biyolojik Faktörler	Epidemiyolojik Faktörler
Enfeksiyonun yeri	Hasta popülasyonu
Enfeksiyona neden olan <i>Aspergillus</i> türü	Örnek alma stratejisi
Enfeksiyon bölgesindeki mikro çevre (besin, oksijen düzeyi, Ph)	Pozitif sonuç tanımlaması
Antifungal ajana maruziyet	İnvaziv fungal enfeksiyon tanımlanması
Salınan Galaktomannan moleküler konfigürasyonu	İnvaziv fungal enfeksiyon prevalansı
Altta yatan hastalık, nötropeni ve immünsüpresyon derecesi	'Cut-off' değer
Renal klerens, hepatik metabolizma	Laboratuvar deneyimi
GM antikor varlığı	Beslenmeyle ilişkili faktörler (GM içeren yiyecekler)
Örneklerin saklanması	Semisentetik β laktam antibiyotiklerle tedavi
Örneğin ön işlenmesi	

İPA: invaziv pulmoner aspergillozis GM: galaktomannan

Becker ve arkadaşları hematolojik malignitesi ve İPA tanısı olan hastalarda yaptıkları çalışmada BAL GM pozitifliği %100 iken, serum GM pozitiflik oranını %47 bulmuşlardır⁽²⁴⁾. Granülositopenik hastalarda erken dönemde (antifungal tedavi öncesi ya da tedavi başladıktan hemen sonra) BAL yapılması klinik olarak uygun hastalarda önerilmektedir⁽²⁵⁾. İPA tanısında BAL GM doğruluğu için kesin bir tahmin elde etmek üzere yayınlanmış bir metaanalizde⁽²⁶⁾ BAL GM optimal cut-off 1 olduğunda, PCR ve serum GM sonuçlarına göre BAL GM spesifitesi anlamlı yüksek bulunmuştur. Antifungal tedavinin ilk 2 haftasında serum GM düzeylerindeki değişim ile klinik sonuçlar tahmin edilebilmektedir⁽²⁷⁾. Ağca ve arkadaşları tarafınca 839 hasta (239 nötroopenik, 600 nötroopenik olmayan) ve 1427 bronkoskopi materyalinin (bronş lavajı ve BAL) incelendiği araştırmada %9.4 oranında üreme saptanmış olup, BAL kültürü negatif sonuçlanmış 811 örneğin %62.7'sinde BAL GM cut-off >0.5 ve %24.7'sinde BAL GM cut-off >1 bulunmuştur⁽²⁸⁾. Sonuç olarak, hızlıca İPA tanısı koymanın güçlüğü ve erken tedavinin önemi göz önüne alındığında testin doğru kullanımı ile sağladığı yararlar kısıtlılıklarına üstündür⁽⁸⁾.

β-D-Glukan Antijeni: Çoğu mantarın (zigomiçes ve kriptokok türleri hariç) hücre duvarında bulunan heterojen bir moleküldür. On altı çalışma ve 2979 hastanın incelendiği 2011'de yayınlanmış bir metaanalizde⁽²⁹⁾, β-D-Glukan antijeni ölçümünün İFİ tanısındaki yeri incelenmiştir. Testin toplam duyarlılığı %77 ve toplam özgüllüğü ise %85 bulunmuştur. Bir başka metaanalizde⁽³⁰⁾, altı kohortta duyarlılık %50, özgüllük %99'dur. β-D-Glukan testi *Aspergillus* türlerine spesifik değildir, kandidiyazis, *Pneumocystis jirovecii* gibi birçok etken ile pozitifleşebilmektedir. Yalancı pozitiflik yapan nedenler arasında; selüloz membranlar ile hemodiyaliz, intravenöz immünglobulin (IVIG) uygulamaları, albümin, diğer kan ürünleri, serozal yüzeylerde gazlı bezler, IV amoksisilin/klavulanat kullanımı, bakteriyemiler sayılmaktadır. ECIL 3'e göre⁽²¹⁾ β-D-Glukan antijeni testi İFİ tanısında yüksek riskli hastalarda orta kanıt düzeyi (B II) ile önerilmiştir.

PCR Yöntemi: Kan, idrar, BAL, BOS ve doku örnekleri gibi değişik örneklerde PCR ile *Aspergillus* DNA'sı saptanabilir. İki yüz kırk dokuz hasta (10 kanıtlanmış İPA, 22 kuvvetle olası İPA ve 18 olası İPA) ve 199 kontrol vakasının (İPA için kanıt olmayan) dahil edildiği çalışmada⁽³¹⁾ PCR, İPA'nın tüm formlarında anlamlı olarak pozitif bulunmuştur. PCR için duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD kanıtlanmış İPA için sırasıyla %80, %93, %38, %96 ve kuvvetle olası İPA için sırasıyla %64, %93, %52, %96 bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, İPA için PCR yüksek duyarlılık ve NPD'ye sahiptir. Düşük PPD ise, solunum yolunda *Aspergillus* kolonizasyonu ile ilişkilendirilmiştir. BAL'da tek başına PCR yönteminin BAL GM antijeni ölçümü ile karşılaştırıldığı 19 çalışmanın incelenmesi ile yüksek risk-

li hastalarda BAL sıvısında PCR tanısal performansı BAL GM ile karşılaştırılabilir bulunmuştur. İki testin birarada yapılması ile toplamda duyarlılığın tek başına GM testi sonuçlarına göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu makalede⁽³²⁾, BAL PCR yönteminin yüksek riskli hastalarda İPA için iyi bir duyarlılık ve özgüllüğü olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak ECIL 3'e göre⁽²¹⁾ standardizasyon ve laboratuvarlarda tekrarlanabilirlik ile ilgili sorunlar nedeniyle, *Aspergillus* için kan ve diğer vücut sıvılarında PCR yönteminin klinik uygulamada kullanımı önerilmemektedir ve İPA kriterleri içerisinde yer almamaktadır.

İPA Tedavi: Genel tedavi yaklaşımı 4 ana başlıkta toplanabilir:

1. Patojenin doğrudan tanımlanmasını gerektiren "direkt tedavi".
2. Yüksek riskli hastalarda hastanın semptom, bulgu ve laboratuvar testlerine dayanarak "preemptif tedavi".
3. Yüksek riskli hasta gruplarında (örn; derin nötroopenik) geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen düşmeyen ateş varlığında "empirik tedavi".
4. Yüksek risk grubunda fungal enfeksiyonların önlenmesine yönelik "profilaksi".

2011 yılında yayınlanmış, Amerikan Toraks Birliği (ATS) "Erişkin Pulmoner Fungal Enfeksiyon Tedavi Kılavuzu"⁽³³⁾ İPA tedavi yaklaşımı Tablo 6'da özetlenmiştir. Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Birliği (IDSA) 2010 "Nötroopenik Kansere Hastalarında Antimikrobiyal Ajan Kullanımı Kılavuzu"nda⁽³⁴⁾ preemptif tedavi yaklaşımı yüksek riskli nötroopenik hastalarda empirik tedaviye alternatif olarak uygun bulunmuştur. Empirik antifungal tedavi ve İFİ için araştırma ise, 4-7 günlük antibiyotik uygulamaları sonrasında devam eden ve tekrarlayan ateş varlığında, ayrıca beklenen nötroopeni süresi 7 günden fazla ise önerilmektedir (AI). Öncesinde antifungal profilaksisi almış hastalarda spesifik bir empirik antifungal ajan önerilmesi için yeterli veri yoktur. Ancak farklı grup bir ajanın intravenöz olarak başlanması önerilmektedir (BIII). Düşük riskli nötroopenik hastalarda İFİ riski de düşük olduğundan empirik antifungal ajan önerilmemektedir (AIII).

Kronik Nekrotizan "Semi İnvaziv" Aspergillozis (KNA): Altta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), astım ile interstisyel akciğer hastalığı olan ve glukokortikoidlerin yüksek dozlarda kullanımı dışında başka bir risk taşımayan hafif immünokompromize ya da immünitesi sağlam olan olgularda *Aspergillus* fırsatçı bir enfeksiyon etkeni olarak bildirilmektedir. KNA'da *Aspergillus* türleri ile oluşan akciğer destrüksiyonu söz konusudur. Aspergillozdan akciğer dokusuna invazyon olması ve daha önceye ait kavitenin olmamasıyla ayrılır. İnvaziv aspergillozdan farkı ise, kronik bir süreçte meydana gelmesi ve vasküler yayı-

Tablo 6. Pulmoner aspergillus enfeksiyonlarında başlangıç tedavi önerileri.

Klinik	Tedavi Önerileri	Öneriler
İPA	<p>Primer Tedavi: İntravenöz (IV) vorikonazol (1. gün yükleme dozu 6 mg/kg 12 saatte bir, idame tedavi 4 mg/kg 12 saatte bir) klinik düzelme sonrasında oral vorikonazol (200 mg 12 saatte bir) veya oral itrakonazol (400-600 mg/gün) klinik ve radyolojik tüm parametrelerde stabilizasyon veya rezolüsyon sağlanana kadar tedavi devamı veya İntravenöz lipozomal Amfoterisin B (AmB 3-5 mg/kg/gün) klinik düzelme sonrasında oral vorikonazol (200 mg 2x1) veya oral itrakonazol (400-600 mg/gün) klinik ve radyolojik tüm parametrelerde stabilizasyon veya rezolüsyon sağlanana kadar tedavi devamı</p> <p>Kurtarma tedavisi: IV kaspofungin (birinci gün yükleme dozu 70mg/gün, idame tedavi 50 mg/gün) veya IV mikafungin (100-150 mg/gün) klinik düzelme sonrasında oral vorikonazol (200 mg 12 saatte bir) veya oral itrakonazol (400-600 mg/gün) rezolüsyon sağlanana kadar tedavi devamı veya Posakonazol (200 mg 8 saatte bir, klinik düzelme sonrasında 400 mg 12 saatte bir)</p>	<p>Serum GM düzeyi takibi</p> <p>İmmünsüpresyonun (nötropeni) düzelmesi</p>
Kronik nekrotizan “semi invaziv” pulmoner aspergillozis	<p>Hafif ve orta klinik tablolarda vorikonazol (200 mg 12 saatte bir) veya itrakonazol (400-600 mg/gün) klinik ve radyolojik tüm parametrelerde stabilizasyon veya rezolüsyon sağlanana kadar</p> <p>Ağır klinik tablolarda lipozomal AmB veya IV vorikonazol invaziv pulmoner aspergilloz için düzenlenen doz ile kullanımı Cerrahi tedavi</p>	<p>İmmünsüpresyonun (kortikosteroid kullanımı) düzelmesi</p> <p>Diseminasyonun ekarte edilmesi</p>
Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)	Kortikosteroid (ilaç dozu ve tedavi süresi hava yolu obstrüksiyonu şiddetine, eozinofiliye ve IgE düzeyine göre)	İtrakonazol: 200 mg 12 saatte bir 16 hafta
Aspergilloma	Antifungal tedavi endikasyonu yok Bronşiyal anjiyografi ve embolizasyon Cerrahi rezeksiyon	Kronik progresif akciğer hastalığı veya immünsüpresyon durumunda invaziv hastalığa geçiş olabilir
Hipersensitivite pnömonisi	Antifungal tedavi endikasyonu yok Kortikosteroid	Maruziyetten kaçınma

lım yani diğer organ tutulumlarının olmamasıdır. Genellikle altta yatan KOAH, inaktif tüberküloz, akciğer rezeksiyon öyküsü, radyasyon tedavisi, pnömokonyoz, kistik fibrozis, nadiren de sarkoidoz gibi akciğer hastalıkları varlığında ortaya çıkmaktadır.⁽⁹⁾

Solunum örneklerinde kültürde *Aspergillus* türleri izole edilmiş 129 hastada verilerin retrospektif tarandığı, hastaların klinik karakteristikleri ve prognozlarının incelendiği çalışmada⁽³⁵⁾ *Aspergillus* kolonizasyonu olan hastalarla karşılaştırılmıştır. Altta yatan hastalıklara bakıldığında, KNA olanlarda tüberküloz

öyküsü ve DM tanısı kolonizasyon grubuna göre daha fazla bulunmuştur. *Aspergillus* presipitan antikor pozitifliği KNA grubunda kolonizasyon grubuna göre daha fazla bulunmuş (%74.3, %15.8 sırasıyla) olup, KNA grubunda *Aspergillus* presipitan antikor duyarlılık ve özgülüğü sırasıyla %74, %84 saptanmıştır. Her iki grup arasında *Aspergillus* antijen titreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Hastaların ortalama 29 ay takip edildiği çalışmada, KNA grubunda sağkalımın diğer gruba göre daha kısa olduğu gözlenmiştir (mortalite oranı %50, %13.8 sırasıyla).

Tablo 7. ECIL-3 mukormikoziste birinci basamak tedavi önerileri.

Antifungal Tedavi, Altta Yatan Hastalıkların Kontrolü, Cerrahi	AII
Antifungal Tedavi	
AmB deoksikolat	CII
Lipozomal AmB, 5-10 mg/kg/gün (SSS enfeksiyonu ve renal yetmezlikte)	BII
ABLС, 5-7.5 mg/kg/gün	BII
ABCD	CII
Posakonazol, 400 mg (12 saatte bir) (AmB kesin kontrendike ise)	CIII
Kombinasyon tedavisi	CIII
Altta yatan hastalığın kontrolü	AII
Cerrahi	
rhino-orbital-serebral	AII
yumuşak doku	AII
lokalize pulmoner lezyon	BII
disseminasyon (vaka bazında karar verilmelidir)	CIII
Hiperbarik oksijen tedavisi	CIII
IV: intravenöz; GM: galaktomannan	

Aspergilloma: Akciğerde kavite içerisinde fungus topu bulunmasıdır. Kötü prognostik faktörler arasında; altta yatan hastalığın şiddeti, aspergilloma sayı ve boyutunda artış, immünsüpresyon, *Aspergillus* spesifik Ig titresinde artış, HIV enfeksiyonu, kavite değişiklikler ile seyreden kronik pulmoner sarkoidoz ve akciğer transplantasyonu sayılmaktadır. ATS kılavuzuna göre antifungal tedavi önerilmemektedir (DII). Sadece semi-invaziv hastalık eşlik ediyorsa, antifungal kullanımının yeri vardır (BIII). Masif hemoptizide bronşiyal arter embolizasyonu önerilmektedir (BII). Embolizasyon sonrası kanama durumunda erken cerrahi konsültasyon düşünülmelidir (BIII). Masif hemoptizi ile başvuran hastada, hastalığın lokal ve hemoptizi kontrolü için cerrahi önerilmektedir (BII). Cerrahinin kontrendike olduğu vakalarda, perkütan intrakaviter antifungal uygulama başarısına ait yeterli veri yoktur⁽³³⁾.

Pulmoner Mukormikozis: Mukormikozis; Zygomycetes sınıfında filamentöz yapıda mantarların neden olduğu nadir görülen bir Mucorales enfeksiyonudur. Hematolojik malignitesi olan ve HKHT alıcılarında *Aspergillus* enfeksiyonundan sonra en sık görülen invaziv küf mantar enfeksiyonudur⁽³⁶⁾. İnvaziv mukormikozis için risk faktörleri; DM, glukokortikosteroid tedavisi, hematolojik maligniteler (özellikle akut miyeloid lösemi), HKHT, SOT, deferoksamin tedavisi, aşırı demir yükü, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), damar içi uyuşturucu kullanımı, trav-

ma/yanıklar, malnütrisyon ve viral enfeksiyonlardır. Hematolojik malignitelerde en sık enfeksiyon bölgesi akciğerlerdir. Diğer enfeksiyon bölgeleri ise; paranasal sinüsler, beyin, cilt, sindirim sistemi veya birden fazla bölgenin etkilendiği dissemine hastalıktır. Pulmoner mukormikozis semptomları; dispne, öksürük, hemoptizi (hatta masif hemoptizi) ve göğüs ağrısıdır.

Tanıda, mukormikozis için dolaşımda antijen taraması *Aspergillus* enfeksiyonlarında olduğu gibi uygun değildir, ancak ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Uygun standart PCR yöntemi de mevcut değildir. Tanıda mutlaka histopatoloji ya da kültür için biyopsi materyali elde edilmeye çalışılmalıdır. Ancak hematolojik maligniteli hastalarda trombositopeni nedeniyle biyopsi örneği almak her zaman mümkün olmayabilir, alınabilir ise direkt inceleme ve kültüre mutlaka bakılmalıdır. Pulmoner tutulum varlığında balgam yayma negatif ise BAL, transbronşiyal biyopsi, BT eşliğinde veya cerrahi biyopsi (BT'de radyolojik bulgulara uygun bölgelerden) yapılması önerilmektedir. Klinik bulguların ilk ortaya çıktığı bölge neresi olursa olsun, sinüs ve toraks BT'ye ek olarak semptom varlığında kranial görüntüleme yapılmalıdır. Önemi, serebral lezyon varlığının tedavi stratejisini değiştirecek olmasıdır. Geniş, şerit biçiminde, geniş açılı dallanma gösteren septasız hifaların direkt mikroskopide gösterilmesi çabuk tanıya ulaşmak açısından oldukça değerlidir. Kan kültürü hemen her zaman negatif sonuçlanır. Aspergillozis ile mukormikozis, benzer klinik ve radyolojik özellikler göstermektedir. Mukormikozis lehine olan bulgular arasında, öncesinde vorikonazol

Tablo 8. ECIL-3 Mukormikoziste ikinci basamak ve idame tedavi önerileri.

İkinci Basamak Tedavi: (1. Basamak tedaviye intolerans ya da yetersizlikte)	
Posakonazol 400 mg (12 saatte bir)	BII
Lipid AmB ve kaspofungin kombinasyonu	BII
Lipid AmB ve posakonazol kombinasyonu	CIII
Deferasiroks ile kombinasyon	ÖNERİLMEZ
İdame Tedavi	
Posakonazol	BIII

Tablo 9. Kandidemide önerilen başlangıç tedavisi.

Hastalık Manifestasyonu	Tedavi
Kandidemi (klinik stabil)	Flukanazol (400 mg/gün veya 6 mg/kg/gün) veya Kaspofungin (1 gün 70 mg yükleme dozu, sonra 50 mg/gün) veya Mikafungin (100 mg/gün) veya Anidulafungin (1 gün 200 mg/gün, sonra 100 mg/gün)
Kandidemi (klinik unstabil)	AmB deoksikolat (0.6-1 mg/kg/gün) veya lipid formülasyon AmB (3-5 mg/kg/gün) veya Kaspofungin (1 gün 70 mg yükleme dozu, sonra 50 mg/gün) veya Anidulafungin (1 gün 200 mg/gün, sonra 100 mg/gün) veya Vorikonazol (6 mg/kg/12 saatte, sonra 3 mg/kg/12 saat) veya Yüksek doz flukanazol (800 mg/gün veya 12 mg/kg/gün) veya İlk 5-6 gün flukanazol (800 mg/gün) ve AmB (0.6-1 mg/kg/gün) kombinasyonu

profilaksisi almış olmak, paranazal sinüs tutulumu, DM, >10 pulmoner nodül varlığı ve plevral efüzyon sayılabilir⁽³⁷⁾. BBH'da pulmoner semptomların ilk ortaya çıkışı ile toraks BT çekilmelidir. Diğer İFİ'lerden ayırımında radyolojik olarak ters halo işareti, plevral efüzyon, multipl nodüller olması pulmoner mukormikozis düşündürmekle birlikte hiçbiri spesifik değildir^(4, 38). Hematolojik malignite ve HKHT alıcılarında, mukormikozis ile *Aspergillus* enfeksiyonun ayırımında BT'de ters halo işaretinin belirlenmesi orta düzeyde öneri kategorisindedir⁽³⁹⁾.

Mukormikoziste birinci basamak, ikinci basamak ve idame tedavide kullanılacak ajanlar ve öneri düzeyleri Tablo 7 ve Tablo 8'de gösterilmiştir. Erişkin ve çocuklarda hemen başlanan birinci basamak tedaviye (lipozomal veya lipid kompleks AmB) ek olarak cerrahi debridman kuvvetle önerilmektedir^(38, 39).

Mukormikozis tedavisi sırasında; glukokortikoid kullanımının gereken minimum dozda tutulması, hiper-

glisemi ile diyabetik ketoasidoz kontrolü, nötropenik hastalarda granülosit koloni stimulant faktör (G-CSF) kullanımı oldukça önem taşımaktadır ve kılavuzlar tarafınca da kuvvetli öneri düzeyinde tavsiye edilmektedir^(38, 39). Yaklaşık 12 yılda 75 pulmoner mukormikozis tanımlı hematolojik hastanın incelendiği araştırmada⁽⁴⁰⁾, tanı anında lenfosit değeri <100/mm³ olan ve yüksek laktat dehidrogenaz (LDH) olan hastaların APACHE II skoru ile birlikte 28 günlük mortalitenin bağımsız belirteci olduğu saptanmıştır. Hastaların 28'i ilk 4 haftada kaybedilmiştir. Histolojik olarak kanıtlanmış 64 invaziv mukormikozis vakasında 180 günlük mortalite oranı %33 bulunmuş olup, dissemine enfeksiyon mortalitede artışla ilişkilendirilmiştir⁽⁴¹⁾. Bin altmış üç SOT alıcısı hastada 1208 İFİ periyodunun incelendiği TRANSNET çalışmasında⁽⁴²⁾ en yaygın İFİ; invaziv kandidiyazis (%53), invaziv aspergillozis (%19), kriptokokkozis (%8), *Aspergillus* dışı küfler (%8), endemik mantarlar (%5) ve zigomikoz (%2) olarak saptanmıştır. Hastalığın ortalama başlama süresi kandidiyazis, as-

pergillozis ve kriptokokkoziste sırasıyla; 103 gün, 184 gün ve 575 gün olarak bulunmuştur. Trend analizinde 2002-2005 kümülatif insidansı hafif bir artış göstermiştir. Sonuç olarak mukormikozis tedavisinde, görüntüleme yöntemleri ile tam yanıt alınana ve predispozan faktörler kalıcı olarak düzelene kadar tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Maya Mantar Enfeksiyonları:

Kandida pnömonisi: Kandida türlerinin akciğer parankimine invazyonu ile kandida pnömonisi gelişmektedir ve nadir bir durumdur. Aslında solunum izolatlarında kandida türlerinin saptanması genellikle klinik olarak önemli değildir. İki formda olmaktadır; primer pnömoni; kandida içeren orofarengal sekresyonların aspirasyonu, diğeri; BBH'da kandidiyazisin hematogen disseminasyonu sonucu oluşan pnömonidir. Kandidamilerde tüm santral venöz kateterlerin çıkarılması (BI), tedavinin son pozitif kan kültüründen sonra 2 hafta kadar devamı (BII) ve kandidamisi olan tüm hastaların deneyimli bir klinisyen tarafından göz muayenesinden geçmesi önerilmektedir (BIII). Kandidamide önerilen tedavi Tablo 9'da görülmektedir⁽³³⁾.

KAYNAKLAR

- Özlu T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A. Tabakoğlu E: *Akciğerin Fungal İnfeksiyonları*. ed. Solunum Sistemi ve Hastalıkları Kitabı. İstanbul: Medikal; 2010: 931-44.
- Kumbasar Ö Ö, Akçay Ş, Akova M, Azap A, Çelikbaş A, Tabak L, et al. *Türk Toraks Derneği Bağışıklığı Baskılanmış Erişkinlerde Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2009*. *Türk Toraks Dergisi* 2009; 10.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, et al. *Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillozis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
- Smith JA, Kauffman CA. *Pulmonary fungal infections*. *Respirology* 2012; 17: 913-26.
- Bassetti M, Righi E. *Fungal pulmonary infections: the conservative approach* 10.1183/1025448x.10040412.
- Desoubeaux G1, Bailly E2, Chandenier J3. *Diagnosis of invasive pulmonary aspergillozis: Updates and recommendations*. *Med Mal Infect* 2014; 15. pii: S0399-077X(13)00335-1.
- Garnacho-Montero J, Olaechea P, Alvarez-Lerma F, Alvarez-Rocha L, Blanquer J, Galván B, et al. *Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient*. *Rev Esp Quimioter* 2013; 26: 173-88.
- Wheat LJ, Walsh TJ. *Diagnosis of invasive aspergillozis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 245-51.
- Soubani AO, Chandrasekar PH. *The clinical spectrum of pulmonary aspergillozis*. *Chest*. 2002; 121: 1988-99.
- De Pauw BI, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. *Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group*. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1813-21.
- Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. *Epidemiological trends in invasive aspergillozis in France: the SAIF network (2005-2007)*. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1882-9.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. *Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillozis*. *N Engl J Med* 2002; 347: 408-15.
- Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. *Invasive pulmonary aspergillozis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis*. *Radiology* 1985; 157: 611-4.
- Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casanovas O, Denning DW, Mannone L, et al. *Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillozis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia*. *J Clin Oncol* 2001; 19: 253-9.
- Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. *Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillozis: clinical significance of the halo sign*. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 373-9.
- Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. *Clinical relevance of Aspergillus isolation from respiratory tract samples in critically ill patients*. *Crit Care* 2006; 10: R31.
- Godoy MC, Viswanathan C, Marchiori E, Truong MT, Benveniste MF, Rossi S, et al. *The reversed halo sign: update and differential diagnosis*. *Br J Radiol* 2012; 85: 1226-35.
- Marchiori E, Marom EM, Zanetti G, Hochegger B, Irion KL, Godoy MC. *Reversed halo sign in invasive fungal infections: criteria for differentiation from organizing pneumonia*. *Chest* 2012; 142: 1469-73.
- Ahuja J, Kanne JP. *Thoracic infections in immunocompromised patients*. *Radiol Clin North Am* 2014; 52: 121-36.
- Horvath JA, Dummer S. *The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillozis*. *Am J Med* 1996; 100: 171-8.
- Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S, et al. *ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients*. *ECIL Bone Marrow Transplant* 2012; 47: 846-54.
- Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeke E, et al. *Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in*

- neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1242-50.
23. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 27-34.
 24. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van Der SC, Hoogsteden HC, De Marie S. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol* 2003; 121: 448-57.
 25. Arendrup MC, Bille J, Danaoui E, Ruhnke M, Heussel CP, Kibbler C. ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia. *Bone Marrow Transplant.* 2012; 47: 1030-45.
 26. Zou M, Tang L, Zhao S, Zhao Z, Chen L, Chen P, et al.. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One* 2012; 7: e43347.
 27. Chai LY, Kullberg BJ, Johnson EM, Teerenstra S, Khin LW, Vonk AG, et al. Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2330-6.
 28. Ağca H, Ener B, Yılmaz E, Ursavaş A, Kazak E, Ozkocaman V, et al. Comparative evaluation of galactomannan optical density indices and culture results in bronchoscopic specimens obtained from neutropenic and non-neutropenic patients. *Mycoses* 2014; 57: 169-75.
 29. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011 ;52: 750-70.
 30. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, et al. β -Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012; 54: 633-43.
 31. Raad I, Hanna H, Huaranga A, Sumoza D, Hachem R, Albitar M. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis using polymerase chain reaction-based detection of aspergillus in BAL. *Chest* 2002; 121: 1171-6.
 32. Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 3652-8.
 33. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 96-128.
 34. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e56-93.
 35. Ohba H, Miwa S, Shirai M, Kanai M, Eifuku T, Suda T, et al. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2012; 106: 724-9.
 36. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 23-34.
 37. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 60-6.
 38. Skiada A, Lanternier F, Groll AH, Pagano L, Zimmerli S, Herbrecht R, et al. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3). *Haematologica* 2013; 98: 492-504.
 39. Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Danaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, et al. ESCMID and ECMM Joint Clinical Guidelines for the Diagnosis and Management of Mucormycosis 2013 *Clin Microbiol Infect* 2014.
 40. Lewis RE, Georgiadou SP, Sampsonas F, Chamilos G, Kontoyiannis DP. Risk factors for early mortality in hematological malignancy patients with pulmonary mucormycosis. *Mycoses* 2014; 57: 49-55.
 41. Hong HL, Lee YM, Kim T, Lee JY, Chung YS, Kim MN, et al. Risk factors for mortality in patients with invasive mucormycosis. *Infect Chemother.* 2013; 45: 292-8.
 42. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kaffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1101-11.