

Mantar Enfeksiyonlar

Uzm. Dr. Murat SÜTÇÜ, Prof. Dr. Nuran SALMAN

Günümüzde mantar enfeksiyonları mortalite ve morbiditenin en önemli ve artan bir nedenidir. HIV enfeksiyonu, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli, hematolojik maligniteler ve yanık benzeri hastalıklarla immün süpresyon gelişen hastaların sayısının artması sonucu invazif fungal enfeksiyonlara duyarlı popülasyon büyümektedir. Şimdiye kadar 100,000 mantar türü tanımlanmış olup bunların 50 tanesinden azı primer insan patojenidir. Ancak daha önceden kontaminasyon olarak tanımlanan türler uygun koşullarda hastalık etkeni olarak kabul edilmektedir.

Tıbbi öneme sahip mantarlar maya ve küf gibi ana büyüme paternlerine göre sınıflandırılır. Mayalar, tomurcuklanma (*Candida* spp.) veya bölünme (*Schizosaccharomyces pombe*) ile çoğalan tek hücreli mantarlardır. Küfler ise filamentöz hücre çıkıntıları veya hifler ile çoğalan çok hücreli mantarlardır. Tıbben önemli mantarlar çevrede çok hücreli hif formundan dokudaki tek hücreli maya formlarına dönüşürler ve bu patojenler dimorfik mantarlar olarak adlandırılır (*Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* gibi).

Aspergillozis

Aspergillus'lar yeryüzünde her yerde yaygın olarak bulunan hifli mantarlardır; doğal yaşam ortamları toprak ve çürüyen bitki materyalidir. *Aspergillus* genusu içerisinde 185 tür bulunur. Bu türler arasında insanlarda en sık hastalığa yol açan türler *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus terreus* olarak bilinmektedir. Tüm olguların % 90'ından da *A. fumigatus* sorumludur. *Aspergillus* türlerinin belirlenmesi klinik olarak önemli olup örneğin *A. terreus* amfoterisin B'ye dirençlidir.

Aerosol halindeki konidyumlar havada asılı kalabilir, toz ve diğer parçacıklarla her yere taşınabilirler, havada en yüksek yoğunlukta bulunan mantarlardan biridir. Bağışıklığı tam kimselerde solunumla alınan konidyalarda doğal immünite ile zararsız hale getirilirken, bağışıklığı baskılanmış bireylerde invazif hastalık oluşturmaktadır. *Aspergillus* konidyalara karşı konak savunmada makrofajlar ve nötrofiller temel hücrelerdir. Hastalık gelişiminde önemli risk faktörleri nötropeni, makrofajların çok üzerinde yüksek konidya sayısı ve makrofaj aktivitesini baskılayan kortikosteroid kullanımınıdır.

Aspergillozis genellikle yüksek mortaliteye sahip olup hastalığın görülme oranı artmaktadır. İnvazif aspergillozis, günümüzde kandida enfeksiyonu tedavisinde başarılı profilaktik antifungal rejimler ve gelişmiş tanı çalışmaları sonucunda mortalitenin en sık nedeni haline gelmiştir. Enfeksiyonla genellikle üst ve alt solunum yolunda hava ile kolonize olan sporlarla ilişkilidir. Kutanoz enfeksiyonlar da görülmekte olup yara kontaminasyonu, intradermal ekim ve hematojen yayılım sonucu oluşmaktadır. Bağışıklığı baskılanmış bireyler hematojen yayılım için risk altındadır.

Klinik Enfeksiyonlar: *Aspergillus* türleri ile ilişkilendirilen enfeksiyonlar primer alerjik reaksiyonlar, saprofitik ve invazif hastalıklardır. *Aspergillus* konağın immün yanıtına bağlı olarak immün süprese bireylerde invazif hastalığa neden olurken immün reaktif bireylerde ise aşırı duyarlılık sendromlarına yol açar. En sık klinik tablolar alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), akut veya kronik invazif akciğer hastalığı şeklindedir. *Aspergillus*'un neden olduğu diğer yaygın enfeksiyonlar arasında ise invazif akut veya kronik sinüzit, deri aspergillozisi, aspergilloma ve serebral aspergilloz bulunur.

Aşırı Duyarlılık Sendromları

Astım; IgE aracılı immün yanıtı ve bronkospazmı tetikleyen aspergillus sporlarının inhalasyonu sonucu oluşur. Hastalar ateş ve pulmoner infiltrasyon olmadan hırıltı ile başvurabilir.

Ekstrinsik alveoler alveolit bir hipersensitivite pnömonisidir. Genellikle çiftçi akciğeri gibi mesleki mazuriyete bağlı ortaya çıkmakta olup çocuklarda çok nadirdir. Yaşamımızda tekrarlayan ke-reler organik tozlarla karşılaşma söz konusu olup aspergillus sporları bu organik tozlardan sadece birini oluşturmaktadır. Patogenez net olmayıp alveolite neden olan immün kompleks hastalığına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bulgular maruziyetten 4-6 saat sonra ateş, öksürük ve dispne şeklinde ortaya çıkar. Akciğer oksültasyonunda ronküsler ön planda olup kan ve balgamda eozinofili bulunmaz iken akciğer grafisinde yaygın infiltrasyona rastlanabilir. Tekrarlayan klinik maruziyet ilerleyici geri dönüşümsüz pulmoner fibrosizasyon yol açar.

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA); astım ve kistik fibrozis hastalarında görülen, *A.fumigatus* antijenlerine karşı tip 1 ve 3 hipersensitivite reaksiyonlarına bağlı aşırı alerjik yanıt ile karakterizedir. Hastalığın sıklığı astım ve kistik fibrozisli çocuklarda %2-15 arasındadır. Patogenezde *A.fumigatus* suçlanmakta mukozal kolonizasyon ve aşırı IgG ve IgE yanıtı neden olarak tekrarlayan bronkospazm ve bronşektaziye sebep olmaktadır. Ancak akciğer parankiminde fungal invazyon yoktur. Başlıca klinik bulgular nefes darlığı, öksürük, mukus tıkaçları içeren balgam, ateş, göğüs ağrısı ve hemoptizidir. ABPA'da tanı klinik, serolojik ve radyolojik bulgular ile konulur ve 8 primer kriter tanıda kullanılır. Bunlar astım, santral bronşektazi, pulmoner infiltrasyon, total serum IgE yüksekliği, *A.fumigatus*'a spesifik IgE ve IgG yüksekliği, *Aspergillus*'a karşı presipitan antikor pozitifliği, periferik eozinofili ve *Aspergillus*'a karşı erken cilt reaksiyonudur. Bu kriterlerden pulmoner infiltrasyon ve eo-

zinofili sadece hastalığın akut fazında ve atak sırasında saptanmaktadır. ABPA'ya özgü radyolojik bulgular ise tip 3 hipersensitivite sonucu oluşan bronşial duvar kalınlaşması, pulmoner infiltrasyonlar ve santral bronşektazidir.

Aspergillus'a bağlı aşırı duyarlılık sendromlarının tedavisinde anti-inflamatuvar ajan olarak kortikosteroid ve bronkodilatatör kullanımı esastır. Hastalığın akut alevlenmeleri sırasında prednizolon 1 hafta 0.5 mg/kg/gün sonra da gün aşırı 0.5 mg/kg/gün ile kullanılır. İtrakonazol hava yollarında anti-inflamatuvar etkisi ile hastalarda atak sıklığının azaltarak ABPA tedavisinde etkili olmaktadır.

Saprofitik (İnvazif olmayan) Sendromlar

Otomikozis; çoğunlukla tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen ve bebekler ile çocuklarda nadir kronik bir durumdur. Etken sıklıkla *A.niger*'dir. Enfeksiyon genellikle tek taraflı olup kulak ağrısı, kaşıntı ve dolguluk hissi ile prezante olur. Otore, işitme kaybı ve tinnutus da daha nadir olarak bulunabilir. Topikal nistatin, seyreltilmiş asetik asit ve kortikosteroidler tedavide tercih edilir.

Burun ve sinüs enfeksiyonları: *Aspergillus*, burun ve paranasal sinüslerin en sık rastlanılan fungal enfeksiyonudur. Sinüs aspergillozu lokal olarak predispozan faktör yokluğunda özellikle ılık ve nemli iklimlerde görülebilir. Hastalarda rinore, burun tıkanıklığı ve sinüslerde doluluk hissi olup tipik kronik sinüzit bulguları vardır. Radyografik incelemelerde kemikte erozyon olmaksızın sinüste opasite saptanır. Bazen hastalarda maksiller veya etmoid sinüste bir kitle (aspergilloma) bulunabilir. Noninvazif sinüs aspergillozu olan bu vakalarda lokal cerrahi ve drenaj hastalığın tam remisyonunu sağlar.

Pulmoner aspergilloma; *A.fumigatus*'a bağlı gelişen ve en sık rastlanan pulmoner aspergilloz formudur. Patolojik lezyon miçetoma olup iyi drene olmayan akciğer veya pulmoner kavite alanında büyüyen miçel topudur. Tüberküloz ve özellikle uzun süreli antitüberküloz tedavi alan hastalar aspergilloma oluşumu için en önemli predispozan durumdur. Tüberkülozlu hastalarda %2 sıklıkla görülen bu durum 2.5 cm ve üzerinde residüel kaviteleri olan hastalarda %20 oranında rastlanır. Aspergillomanın klinik bulguları hemoptizi, prodüktif öksürük, çomak parmak, ateş ve lezyon alanında lokalize tüber suftur. Nadiren fatal hemoptizi görülebilir. Karakteristik radyolojik bulgular apikal pulmoner hava alanı içeren kaviter lezyonlardır. Parakistik opasite, kist ekspansiyonu ve ilerleyici plevral kalınlaşma gibi radyolojik bulgulara göre basit ve komplike aspergilloma olarak ikiye ayrılır. Ağır hemoptizisi olan vakalarda cerrahi rezeksiyon gerekir. Bazı vakalarda kendiliğinden düzelme bildirilmektedir.

İnvazif Hastalıklar

İnvazif pulmoner aspergilloz (IPA); invazif aspergillozun en sık görülen klinik tipidir. Aspergilloze bağlı mortalite olgularının %70'inde invazif pulmoner hastalık saptanmıştır. İnvazif pulmoner aspergillozu olan çocuklarda en çok altta yatan hastalık hematolojik malignitelere. Bunun yanında solid organ ve kemik iliği nakil alıcılarında, kronik granümatöz hastalık gibi primer immün yetersizlik durumlarında ve otoimmün hastalıklarda immün süpresyona bağlı sık olarak görülür. Kemik iliği nakli sonrası gelişen vakalarda ise mortalite çok daha yüksektir. Nötropeni, hastalığın gelişiminde en önemli unsur olup dissemine hastalık gelişimi için en önemli risk faktörüdür. IPA'nın klinik bulgular

arasında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen düşmeyen ateş, kuru öksürük, nefes darlığı, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizi ve radyografide pulmoner infiltrasyonlar yer alır. Bulgular arasında genellikle bilateral yaygın akciğer enfeksiyonu ve nefes darlığı daha yaygındır. *Aspergillus*'un kan damarlarını invazyonu sonucu akciğerde nekrotizan bronkopnömoni, tromboz, hemorajik infarktlar ve konsolidasyonlar, kavite, kavite içinde tek veya multipl apseler, granuloma veya lobar infiltratlar oluşur. Kronik granülomatöz hastalıkta pulmoner aspergilloz sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Ancak disseminasyon sık görülmemesine rağmen akciğerdeki lezyonun göğüs duvarı, vertebralar, kostalar, spinal aralık ve mediasten gibi komşu dokulara yayılımı sıktır. Bu hastalarda *A. nidulans* etken olarak sık rastlanılmakta olup antifungal tedaviye direnç söz konusudur.

İnvazif *Aspergillus* Sinüziti: Klinik bulgularının değişken olması ve tanı koymada zorluk nedeniyle az tanınmaktadır. İnvazif sinüs aspergillozu immün süprese bireylerde gelişir ve genellikle fulminan seyirli olup mortalitesi yüksektir. En sık rastlanan semptomlar ateş, burun tıkanıklığı, kanlı burun akıntısı, periorbital şişlik ve yüz ağrısıdır. Enfeksiyon sıklıkla anterior alana yayılır, burundan fasiyal deriye doğru ilerler ve ardında siyah renkli nekrotik bir doku bırakır. Görüntüleme genellikle tek taraflı, birden çok sinüsün tutulumu ve kemik erozyonu görülür. İnvazif sinüs hastalığı sinüs duvarlarını harabiyete uğratarak orbitaya ve oradan da kafa içinde ön fossaya yayılma potansiyeli taşır.

Serebral Aspergillozis: Sinoorbital enfeksiyonun komşuluk yoluyla yayılımı veya immün süprese hastalarda dissemine enfeksiyon sonucu gelişir. Bir çalışmada karaciğer nakli yapılan vakaların %20'sinde otopside serebral aspergilloz saptanmıştır. Semptomatik hastalar genellikle hemorajik infarktlara sekonder gelişen nörolojik bulguları olan vakalardır. Merkezi sinir sistemi (MSS) invazyonunun görüntüleme bulguları vasküler oklüzyon, infarkt ve apsedir. Serebrum, serebellum veya beyin sapı tutulabilir. Tek veya birden fazla odak oluşabilir. Merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı menenjit, meningoensefalit, izole beyin apsisi, multipl beyin apsisi ve granuloma görülebilir. Hastalığın kliniğinde başağrısı, hemiparezi, kraniyal sinir paralizileri ve konvülsiyon gibi fokal nörolojik bulgular ön plandadır. Serebral aspergillozda meninks tutulumu nadir olup BOS incelemesi tanıda yardımcı değildir. Spinal kord tutulumu veya spinal epidural apse vertebra osteomyelitinin yayılması veya dissemine hastalıkla ilişkili olarak gelişebilir.

Deri aspergillozu bağıışıklığı baskılanmış çocuklarda invazif aspergillozun sık görülen bir şeklidir. Deri hastalığı direkt inokülasyon (intravenöz kateter takılma yeri, kol ve bacağa konan tespit cihazlarının oluşturduğu travma alanı, yanık ve cerrahi yaralar veya pişik) veya hematogen yayılım sonucunda gelişebilir. Deri lezyonları başlangıçta temas yerinde gelişen hassas eritematöz plaklar şeklindedir. Lezyonlar morumsu papül veya plaklara ve hemorajik büllere dönüşür ve sonunda nekroze olan purpurik ülsera dönüşür. Enfeksiyon komşuluk yolu ile tendon ve kaslara ilerler ve tedavide geniş debridmanlar gerekebilir. Tanı için erken deri biyopsisi gerekir. Prematüre bebeklerde de primer deri aspergillozu görülebilmektedir.

***Aspergillus osteomyeliti*,** akciğer veya komşu deride var olan bir lezyon aracılığı ile oluşur. Nadi-ren hematogen yayılım sırasında da gelişebilir. Kronik granülomatöz hastalıkta vertebra ve kosta tutulumu sıktır. Radyolojik bulgular nonspesifik olduğundan cerrahi biyopsi ve kültür tanıyı kesinleştirir.

Aspergillus endokarditi sıklıkla açık kalp cerrahisi sırasında havadan mantarın bulaşması sonucu oluşur ve mortalitesi ve morbiditesi çok yüksektir. Persiste eden ateş, tromboemboli

bulguları ve tüketim koagülopatisi şeklinde bulgu verir. Periferik kan kültürleri nadiren pozitifdir. Ekokardiyografide intrakardiyak veya intraaortik vejetasyonlar ve mikotik anevrizmalar saptanabilir.

Genitoüriner sistem aspergillozu sıklıkla hematojen yayılım veya asendan enfeksiyon sonucu gelişir. Böbrekte büyük tromboz alanları, kortikal nekroz ve papiller nekroz ortaya çıkar. Ateş, titreme, yan ağrısı ve hematüri saptanır. Nadiren pelvis içinde miçetoma oluşur ve idrarla atılım görülebilir. Ancak genellikle idrar kültürü negatiftir.

Nadiren mültipl dalak aspergillomasi, devamlı periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonit, mikotik aorta anevrizması, primer lenf düğümü granülomatöz aspergillozu, sindirim sistemi aspergillozu, tiroid, testis ve adrenal bez aspergillozu olmak üzere klinik tablolar oluşabilir.

Dissemine aspergilloz iki veya daha fazla komşu olmayan organın tutulmasıdır ve klinik aspergillozun en ağır formudur. Sıklıkla akciğer veya sinüs aspergillozu primer odaktır.

Tanı: İnvazif aspergillozis tanısında standart yaklaşım kültürde üretilmesi, vücut sıvısı örneğinin direkt mikroskopisi ve doku örneğinden histolojik incelemedir. Ancak bu yöntemlerin duyarlılıkları az olup örnekleme için invazif işlem gerektirir. Bu hastaların çoğunda genel durum bozukluğu ve trombositopeni bulunması tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Kan kültürü pozitifliği hastaların %5'inde görülmektedir. Kültür pozitifliği kan damarlarına yerleşen kitleden kopan parçaların alınan kan örneğinde bulunması esasına dayanır. Respiratuvar kültürler geç dönemde pozitifleşmekte ayrıca balgam kültürlerinin duyarlılıkları düşük olmaktadır. Vakaların ancak %10-30'unda balgam kültüründe organizma üretilebilir. Bronkoalveolar lavaj kültürünün ise nötropenik hastalarda duyarlılığı %56, pozitif prediktif değeri %63 bulunmuştur. Önemli bir noktada aspergillus kültürde saptanması halinde hastalık ile kolonizasyon ayırımı yapılmalıdır. Yüksek riskli hastalarda, kültür pozitifliği %50-65, orta riskli hastalarda kültür pozitifliği %8-28, düşük riskli hastalarda nadiren saptanmıştır.

Radyolojik görüntülemeye erken bulgular tek veya mültipl nodüler lezyonlardır. Bulgular hastalığın ilerlemesine bağlı olarak lobar pnömoni, difüz unilateral veya bilateral infiltratlar ve pulmoner infarktın bulgusu olan yama tarzı lezyonlara dönüşebilir. Enfeksiyonun kısmen de olsa kontrol altına alınan vakalarda fungus topu içeren kalın duvarlı kaviteler gelişebilir. Bir nodül yada kitle çevresinde buzlu cam görünümü olarak tanımlanan halo belirtisi ile kavitasyonun oluşumunu gösteren hilal belirtisi invazif hastalık için karakteristiktir (Resim 25 a ve 25b).

Serolojik testler özellikle galaktomannan testi tanıda yardımcıdır. Bu test aspergillus için spesifik olup mantarın hücre duvarı yapısında bulunur. Galaktomannan antijeni saptanması erken tanı ve tedavi izleminde yararlıdır. 2003 yılında FDA tarafından erişkin nötropenik ve/veya KİT hastalarında aspergilloz tanısı için onay almış olup serum ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde duyarlılık %67-100 özgüllük %81-99 bulunmuştur. Ardışık ≥ 2 pozitif sonuç daha duyarlı ve özgüldür. Testin önerilen pozitif prediktif değeri 0.5'tir. Galaktomannan tahıl, pirinç, makarna, konserve, katkı maddelerinde ve bifidobakterium türleri aracılığıyla süt ürünlerinde saptanabilmektedir. Bu gıdalarla beslenen hastalarda yanlış pozitiflik saptanabilmekte ayrıca Penicillium türleri çapraz reaksiyon, piperasilin tazobaktam gibi antibiyotik kullanımı da yanlış pozitifliğe neden olmaktadır. Beta glukon testi ise fungal invazyonun varlığını gösterir ve *Aspergillus* için spesifik değildir. Buna karşın invazif hastalıkta duyarlılık % 90 özgüllük % 100 olup son derece yüksektir. Bir diğer tanı yöntemi olan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) serum ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde çalışılabilir. Potansiyel bir erken tanı yöntemi

olabileceği düşünülmemekte klinik enfeksiyon bulguları ortaya çıkmadan test pozitifleşmektedir. Ancak bronkoalveoler lavaj örneklerinde yalancı pozitiflik oranları yüksektir. Ayrıca tam anlamıyla standardizasyonu yoktur.

Tedavi: Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite %100 iken amfoterisin B tedavisi alan hastalarda bu oran %34'e gerilemiştir. Tedaviye rağmen majör organ tutulumunda veya dissemine enfeksiyonlarda mortalite %20-100 arasındadır. Özellikle MSS tutulumu olan, disseminasyon gösteren veya valvüler enfeksiyonlarda tedavi yanıtları çok azdır.

İnvazif aspergilloz vakalarında laboratuvar sonuçlarının tanıyı kesinleştirmesi beklenmeden tedavi başlanmalıdır. Bu vakalarda tedavi başarısı erken tanı, erken agresif sistemik antifungal tedavi ve immün fonksiyonların düzeltilmesine bağlıdır. İnvazif aspergilloz tedavisinde altın standart amfoterisin B'dir. Ancak son yıllarda geliştirilen eski antifungal ajanların yeni formülasyonları (siklo-dekstrin-itakonazol, lipozomal nistatin ve PEG amfoterisin B) ve tamamen yeni grup ilaçlar ile yeni tedavi rejimleri oluşturulmuştur. Ayrıca kombine antifungal tedavileri ve konağın immün yanıtını düzeltmeye yönelik tedaviler de gündeme gelmiştir. *Aspergillus* türleri arasında antifungal ajanlara direnç giderek yaygınlaşmaktadır. Antifungal ilaç seçiminde en önemli aşama ise fungisidal veya fungostatik ajanların belirlenmesidir.

Amfoterisin B deoksikolat fungal membranda yer alan ergosterole bağlanır ve bu bağlanma sonrası membran permeabilitesi artar. Önemli katyonların kaybı sonucu hücre ölümüne neden olur. İnvazif aspergillozda önerilen tedavi dozu 1-1.5 mg/kg/gündür ve tedavinin optimal süresi kesin değildir. Genellikle tedavinin sonlandırılması belli bir kümülatif doza ulaşmaktan çok, altta yatan hastalığın durumu, hastalığın yaygınlığı, nötropeninin düzeltilmesi, immün süpresyonun derecesi ve organ veya kemik iliği nakli sonrası greft fonksiyonlarının normale dönmesi gibi bir çok faktöre bağlıdır. Aspergilloza bağlı gelişen klinik ve radyolojik bulgular tamamen düzeldikten ve kültürler negatifleştikten sonra tedavi kesilmelidir. Amfoterisin B fungal ergosterolün yanı sıra normal hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden akut ve kronik toksisitesi sıktır. Vakaların %80'inde infüzyona bağlı toksisite veya nefrotoksisite gelişmektedir. İlaç kesildikten sonra böbrek fonksiyonları normale dönmektedir. Konvansiyonel amfoterisin B'ye bağlı toksisite ve tedaviye direnç gelişimiveya tolere edemeyen vakalarda lipid ve lipozomlu formülasyonları kullanılmaktadır. Lipid formülasyonlu bu ajanlar konvansiyonel amfoterisin B'ye oranla daha az nefrotoksik ve infüzyona bağlı reaksiyonlar daha nadirdir ve daha yüksek dozlara ulaşabilmektedir. Amfoterisin B lipid kompleks; 5 mg/kg/gün, amfoterisin B kolloidal form; 3-5 mg/kg/gün, liposomal amfoterisin B; 1-5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır.

İlk kuşak triazol preparatlarından flukonazol aspergillus türlerine etkisizdir, itakonazolün ise biyoyararlanımı düzensizdir. Oral veya IV itakonazol amfoterisin B tedavisine yanıtız veya bu tedaviyi alamayan pulmoner veya ekstrapulmoner aspergilloz vakalarında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bu tedavinin etkinliği klinik çalışmalarda gösterilmiş olsa da immün kompromize vakalarda uzun tedavi sürelerine rağmen relapslar bildirilmektedir. Yeni azol preparatlarından vorikonazolün aspergillus fungisidal etkinlik gösterir. Antifungal sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek ergosterol biyosentezini durdurur. En önemli yan etkisi vakaların %33'ünde gelişen görme bozukluğudur. Çocuklarda önerilen doz 4-6 mg/kg/doz günde 2 kezdir. İnvazif aspergillozlu 42 çocukta

yapılan bir çalışmada vorikonazolün iyi tolere edildiği ve %43 oranında tedavi başarısı sağladığı gösterilmiştir. Amfoterisin B ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada ise 392 vakada vorikonazol ile başarı %53 iken amfoterisin B ile bu oran %32 idi. Bu sonuçlar ile vorikonazol Mayıs 2002'de FDA tarafından invazif aspergillozda başlangıç tedavi olarak onaylanmıştır. Diğer bir yani azol türevi posakanazol olup vorikanazol kadar etkin olduğu düşünülmektedir. İnvazif aspergillosizli hastalarda kurtarma tedavisinde etkin olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Ekinokandin grubundan kaspofungin asetat IV günde tek doz kullanılan ve sadece mantar hücre duvarında yer alan 1,3-Beta-glukan sentaz enzimini inhibe ederek fungisidal etki gösteren bir ilaçtır. Şubat 2001'de FDA tarafından diğer tedavilere yanıtız veya tolere edemeyen invazif aspergilloz vakalarında kullanımı onaylanmıştır. ABD'de yapılan bir çalışmada primer ilaçla tedaviye yanıt alınmayan 45 invazif aspergilloz vakasında kaspofungin tedavisine klinik yanıt %41 olarak saptanmıştır. Kombinasyon tedavisi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Azol ve ekinokandinler hücrenin farklı bölgelerini (hücre membranı ve hücre duvarı) hedeflediklerinden vorikonazol ve kaspofungin kombinasyonu bazı vakalarda uygulanmaktadır.

Cerrahi tedavi: *Aspergillus* sinüziti, serebral miçetoma, enfekte prostetik valv ve lokalize pulmoner enfeksiyon varlığında cerrahi olarak enfekte dokuların eksizyonu tedavi başarısında gereklidir. Özellikle kronik granülomatöz hastalığı bulunan olgularda invazif akciğer enfeksiyonunda erken cerrahi tedavi son derece yararlıdır.

Destek tedavi: Nötropenik vakaların tedavisinde hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı aspergilloz vakalarının destek tedavisi açısından önemlidir. Lipozomal amfoterisin B ve granülosit koloni stimülan faktörün beraber kullanımı cerrahi yapılan ve yapılmayan invazif pulmoner aspergillozu olan malignite vakalarında başarı sağlamıştır. Kronik granülomatöz hastalık vakalarında IFN-gamma kullanımının invazif aspergilloz gelişimini azalttığı ve invazif vakalarda da antifungal tedavi ile birlikte kullanıldığında klinik başarının arttığı bildirilmektedir. Kronik granülomatöz hastalık vakalarında granülosit transfüzyonu tedaviye cevapsız vakalarda kullanılabilir.

Korunma: İnvazif *Aspergillus* enfeksiyonlarında mortalite ve morbidite çok yüksek olduğundan immün süprese veya nötropenik bireylerin aspergillus sporları ile temas etmesinin önlenmesi hastalıktan korunmada esas teşkil eder. Bu nedenle yüksek riskli hastaların inşaat yapılan bölgelerden uzak tutulması, HEPA filtresi içeren izole odalarda tutulmaları, bu odalarda bitki ve çiçek bulundurulmaması gerekir. Amfoterisin B toksisitesi nedeniyle antifungal profilakside yeri tartışmalıdır. Nötropenik hastalarda amfoterisin B nazal spreyi sinüs ve solunum yolu kolonizasyonunu önlemede yararlıdır. Profilaktik itrakonazol nazal amfoterisin B ile birlikte veya tek başına kullanılması kronik granülomatöz hastalık vakalarında fatal aspergilloz gelişimini önlediği gösterilmiştir.

Blastomikozis

Blastomyces dermatitidis, blastomikoz etkeni olup, termal dimorfizm sergileyen askomiçet grubu içinde yer alır. *Ascomycete* grubu mantarlar arasında *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Coccidioides posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Sporothrix schenckii* ve *Penicillium marneffei* içerir. Enfekte konidyalı toprakta 25°C ile 22°C arasında çok miktarda bulunur. *B. dermatitidis* kuş ve hayvan dışkısında da bulunur. Aerosol şeklindeki konidyalı inhalasyon yoluyla konağın akciğerlerine

ulaşır ve vücut ısısında (37°C) patojen maya formuna dönüşür. Maya formunda konağın sitokin yanıtı bozarak hastalık oluşturur.

Blastomikoz hem bağışıklığı normal veya hem de baskılanmış kişilerde hastalık yapabilir. Blastomikoz vakalarının çoğunluğu sporadik olmakla birlikte, salgınlar sık görülür ve genellikle çocuklarda klinik hastalığa neden olur. Çocuklarda hastalık yaygın olmayıp blastomikoz olgularının %2 ile %13'ünü çocuk hastalar oluşturmaktadır. Vücuda primer giriş yeri akciğer olup inhalasyon yoluyla sporların alınması sonucu oluşur. Bulaşma nadiren doğumda enfekte vajinal salgılarının inhalasyonu veya deriden inokulasyon ile de gerçekleşir. Hastalığın kuluçka dönemi 3 hafta ile aylar arasında değişir.

Klinik bulgular: Enfekte kişilerin yaklaşık yarısında enfeksiyon subklinik veya asemptomatik geçirilmektedir. Blastomikoz semptomatik klinik tabloları ise akut pnömoniden dissemine hastalığa kadar değişkenlik gösterir. Blastomikozis bulguları genellikle diğer akciğer ve deri tutulumu olan mantar enfeksiyonlarına benzerlik gösterir. Hastaların %25-40'ında dissemine enfeksiyon görülüp deri veya kemik gibi diğer organlar tutulur.

Akut pnömoni blastomikoz en yaygın klinik belirtisidir ve enfekte çocukların yaklaşık %50'sinde gelişir. Klinik bulgular toplum kökenli pnömoniye benzer olup ateş, titreme, baş ağrısı, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ve halsizlik sık görülür. Daha nadiren mekanik ventilasyon gerektiren akut solunum sıkıntısı sendromu gibi ağır pnömoni gelişebilir. Tanıda gecikme olan veya dissemine hastalık gelişen hastalarda kronik pnömoni oluşmaktadır. Akciğer en yaygın tutulan organdır ve unilober, multilober veya yaygın konsolidasyon şeklinde görülebilir. Konsolidasyon, en sık radyografik görünüm olup hastaların %79-85'inde saptanır. Nodüler ve intersitisyel infiltrasyonlar sırasıyla akciğer grafisinde ikinci ve üçüncü en sık görülen bulgulardır.

Enfeksiyon akciğer tutulumundan sonra, vücutta hemen hemen her organa yayılabilir. Dissemine blastomikoz en sık cilt ve kemikleri etkiler. Deri hastalığı genellikle papülopüstül olarak başlar ve lezyon verrüköz, ülseratif veya krutlanmış şekle dönüşür. Ayrıca deri bulguları altta yatan kemik hastalığına bağlı olarak da gelişebilir. Kemik tutulumu genellikle periost reaksiyonu, sklerotik ve litik lezyonlar şeklindedir. Herhangi bir kemik enfekte olmasına rağmen en sık uzun kemikler, sonrasında kafatası, kaburga ve omurga tutulumu görülür. Osteomyelitin klinik belirtileri arasında kemik ağrısı, yumuşak dokuda şişlik, akıntı ve ülser yer alır. Omurga osteomyeliti vertebra tüberkülozunu (Pott hastalığı) taklit edebilir. Blastomikoz daha nadiren merkezi sinir sistemi, karaciğer, dalak, kalp ya da orta kulak gibi diğer organları etkiler.

Tanı: Yüksek derecede klinik şüphe olan hastalarda kültür ve diğer tanısal testler ile doğrulanması esasına dayanır. Blastomikoz kesin tanısı için balgam, deri, kemik veya diğer klinik örneklerinin kültüründe *B.dermatitidis* tanımlanmasını gerekir. Doku örneklerinde nonkazeifiye granülomlar ile nötrofilik infiltrasyon varlığı blastomikoz tanısı düşündürür ve maya formunun gösterilmesi için ayrıntılı mikroskopik inceleme gerekir. Akciğer hastalığı olan hastalar için balgam, trakeal aspirasyon, bronkoalveoler lavaj ile bronkoskopi veya açık akciğer biyopsisi örnekleri gerekebilir. Hastaların %75'inde balgam kültürleri pozitif olabilmesine karşın küçük çocuklarda elde edilmesi zor olabilmektedir. Bronkoalveoler lavaj tanı duyarlılığı %92 olarak bildirilmiş olmasına rağmen pediatrik popülasyonda sonuçlar teknik nedenler sonucu iyi değildir. Elde edilen klinik örnekler sonuç alınamayıp

linik şüphe yüksek ise akciğer biyopsisi gereklidir. Ayrıca *Blastomyces* hücre duvarında bulunan galaktomannan bileşenine karşı geliştirilen antijen testi tanıda yardımcıdır.

Blastomikoz tedavisi seçiminde hastalığın şiddeti, enfeksiyonun yeri ve konağın bağışıklık durumu etkilidir. Antifungal tedavi blastomikoz tanısı alan tüm hastalarda kullanılır (Tablo 1).

Tablo 1. Çocuklarda Blastomikozis Tedavisi.

Enfeksiyon	İlaç	Doz	Süre
Akciğer Blastomikozisi			
Hafif-Orta	İtrakonazol	10 mg/kg/gün	6–12 ay
Ağır-Hayatı tehdit edici	Amfoterisin B deoksikolat	0.7–1 mg/kg/gün	1–2 hafta
	Lipid amfoterisin B	3–5 mg/kg/gün	1–2 hafta
	İtrakonazol	10 mg/kg/gün	12 ay
Ekstrapulmoner (MSS hariç) Blastomikozis			
Hafif-Orta	İtrakonazol	10 mg/kg/gün	6–12 ay
Ağır-Hayatı tehdit edici	Amfoterisin B deoksikolat	0.7–1 mg/kg/gün	1–2 hafta
	Lipid amfoterisin B	3–5 mg/kg/gün	1–2 hafta
	İtrakonazol	10 mg/kg/gün	12 ay
İmmün süprese hastalar	Amfoterisin B deoksikolat	0.7–1 mg/kg/gün	1–2 hafta
	Lipid amfoterisin B	3–5 mg/kg/gün	1–2 hafta
	İtrakonazol	10 mg/kg/gün	12 ay
MSS Blastomikozisi	Lipid amfoterisin B	5 mg/kg/gün	4–6 hafta
	İtrakonazol	400–600 mg/gün	12 ay
	Flukonazol	800 mg/gün	12 ay
	Vorikonazol	400–800 mg/gün	12 ay
Yenidoğan	Amfoterisin B deksikolat	1 mg/kg/gün	
	Lipid amfoterisin B	3–5 mg/kg/gün	

Histoplazmozis

Histoplasma capsulatum, ısı dimorfizmi gösterip 25-30°C de küf ve 37°C maya şeklinde bulunur. Kuş atıkları veya çürümüş odun ile yoğun bir şekilde kontamine olmuş nitrattan zengin topraklarda ürer. Mağaralarda veya yarasaların sık bulunduğu alanlarda histoplazma ile bulaş söz konusudur. İnsanda enfeksiyon mikrokonidinin inhalasyonu sonucu oluşur. Bronkopnömoni şeklinde başlayan enfeksiyon pulmoner lezyonların büyümesi ile dev hücreler oluşur ve bunu takiben sırasıyla granülom oluşumu ve nekroz meydana gelir. Maya hücreleri lenf bezleri yolu ile retiküloendotelial sisteme (RES) ulaşır. Dalak tutulumu disseminasyon bulgusu olup primer akciğer tutulumu sonrasında görülür. İlk pulmoner lezyon 2-4 ay içinde düzelir ve kalsifiye olarak tüberküloz ile karışır. Akciğer ve dalakta kurşun benzeri kalsifikasyonlar görülebilir ve bu alanların tekrar enfekte ihtimali mevcuttur. Klinik olarak akut pulmoner histoplazmozis, kronik pulmoner histoplazmozis ve progresif dissemine histoplazmozis olarak üç formda hastalık oluşur.

Akut pulmoner histoplazmozis mikrokonidiaların ilk veya tekrarlayan inhalasyonu sonucu oluşur. Genellikle başağrısı, ateş ve öksürük gibi grip benzeri semptomlarla başlar. Semptomatik hastalık küçük çocuklarda sık olup respiratuar distress ve hipoksi ile ilişkilidir. Akut hastalık 10 gün ile 3 hafta sürebilir. Çocukların %10'unda sarkoidoz benzeri tablo (artrit-artralji, eritema nodosum, keratokonjunktivit, iridosiklit ve perikardit) görülür. Çoğu çocuk hasta akciğer grafisi normalken özellikle semptomatik vakalarda yama tarzında bronkopnömoni, hiler lenfadenopati görülebilir. Bu lezyonlar genellikle tek, asemptomatik olan ve kalsifiye olmuş fibroma benzeri lezyonlardır. Nadiren bronkolitiazis oluşturarak taş tükürme, hırıltı ve hemoptizi görülebilir. Hiler lenf bezleri birleştiğinde mediastinal granülomlar oluşur. Büyük granülomlar mediastinal yapılara bası yaparak ösofageal, bronşiyal veya vena kaval tıkanıklığa neden olurlar.

Kronik pulmoner histoplazmozis çocuklarda çok nadir olup sentrilobüler amfizemi olan hastalarda görülen fırsatçı bir enfeksiyondur.

Progresif dissemine histoplazmozis iki yaş altı çocuklarda ve immün süprese hastalarda görülür. En sık bulgu ateş olup primer pulmoner enfeksiyonu takiben oluşur. Hepatosplenomegali, anemi, trombositopeni sıklıkla rastlanır. Enfekte hastaların yarısında T hücre kusuru saptanmış ve kemik iliği aspirasyonunda maya formu tanımlanmıştır. Akciğer dışında yıkıcı kemik lezyonları, orafarengeal ülserler, addison hastalığı, menenjit, endokardit ve kutanöz enfeksiyonlar görülebilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim serum düzeylerinde artma bazı vakalarda görülür. Dissemine histoplazmoz için yüksek risk faktörleri arasında HIV ile enfekte bireyler, kuş dışkısı veya yarasaya maruz kalma, antiretroviral ve antifungal tedavi kullanmama bulunur. Dissemine histoplazmozisi olan HIV ile enfekte hastalarda sepsis benzeri tablo tanımlanmış olup ani başlangıçlı şok, multiorgan yetersizliği ve koagulopati ile karakterizedir.

Akut pulmoner hastalıkta kan kültürleri negatiftir. Bronkoalveolar lavaj sıvısı kültürü balgam kültürüne göre daha duyarlıdır. Doku histolojisinde maya formları gösterilebilir. Dissemine histoplazmozisi olan hastaların %90'ından fazlasında kan veya kemik iliğinden maya elde edilebilir. Ayrıca bu hastaların %90'ından fazlasında serum veya idrarda histoplasma ile ilişkili antijenler saptanır. Histoplazmozisi olan hastalarda kompleman fiksasyon testinin 1:32 üzerinde olması yakın zamandaki enfeksiyon için anlamlı kabul edilmektedir.

Bağışıklığı normal hastalarda asemptomatik akut pulmoner histoplazmozda tedavi gerekmez. Semptomatik olup öksürüğü düzelmeyen hastalarda itrakanazol tedavisi düşünülmelidir. Hipoksi ve solunum desteği gereken hastalarda amfoterisin B, hasta düzelinceye kadar verilmeli ve oral itrakanazol tedavisi 12 haftaya tamamlanmalıdır. Granülomatöz mediastinal hastalığa bağlı obstrüksiyon bulgusu olan vakalarda tedavi benzerdir. Cerrahi, 1 ay süre ile amfoterisin B tedavisi kullanan ve cevap alınamayan hastalarda düşünülmelidir. HIV ile enfekte ve ağır immün süprese hastalarda yaşam boyu itrakanazol tedavisi önerilmektedir.

Kandidiyazis

Kandida cinsi etkenlerin oluşturduğu enfeksiyonlar kandidiyasiz veya moniliasiz olarak adlandırılır. Kandida sağlıklı insanların gastrointestinal ve genitoüriner sistem mukozasında bulunur. İnsanlarda enfeksiyona yol açan türler sıklıkla *Candida albicans* olmak üzere *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Candida glabrata*'dır. İnvazif *Candida* enfeksiyonlarında etken olarak saptanan *Candida dublinensis* önceden *C. albicans* olarak sınıflandırılırken, günümüzde yakın ayrı bir tür olarak tanımlanmıştır. Kandida blastosporlar, maya hücreleri ve klamidyaspor olmak üzere üç formda bulunur. Klamidyasporlar çift duvarlı olup psödohifin terminal ucunda bulunur ve kandidanın doku evresini temsil eden psödomiçelyum oluşturur. Kandida türleri genellikle psödohif üretirken sadece *C. albicans* ve *C. dublinensis* gerçek hif oluşturur.

Kandida yoğun bakım hastaları, prematüre veya kronik hastalık, bağışıklığı baskılanmış hastalar ve sağlık ortamlarındaki mantar enfeksiyonlarının en önemli nedenidir. Çocuklarda kandidemiye bağlı mortalite %10-26 arasında değişmektedir. Kandidemide, organ tutulumu en sık akciğer olup sırasıyla karaciğer, böbrek, beyin, kalp, dalak ve göz tutulur. Malignite, primer ve sekonder immün yetersizlik, santral venöz kateterler, arter kateterleri, hiperalimentasyon, antifungal ajanların kullanımı, uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı kandidemi için risk faktörleri arasında yer almaktadır. Özellikle antibiyotik kullanımında vankomisin ve anaerobik spektrumlu antibiyotikler ön plana çıkmaktadır.

C. albicans kandida türleri arasında insanda normal mukozada bulunduğu için en sık invazif mantar enfeksiyonu etkenidir. *C. parapsilosis* sıklığı son birkaç dekatta artmış olup invazif kandidiyasizli çocuklarda en sık izole edilen ikinci tür olmuştur. *C. albicans* zorunlu insan patojeni iken *C. parapsilosis* hayvanlarda ve çevrede de bulunur. İnvazif kandida enfeksiyonlarının tedavisinde *C. lusitaniae*'nin yaklaşık %20 sinde amfoterisin B direnci vardır. Çoğu kandida enfeksiyonlarında flukonazol etkili iken *C. krusei*'nin tüm suşlarına ve *C. glabrata*'nın %20'sinde etkisizdir. Kandida türleri arasında en patojen tür olarak *C. albicans* olarak düşünülmekte ve adhezyon, biyofilm oluşumu, hidrolitik enzimlerin salgılanması ve morfolojik değişim en önemli virulans faktörleri arasında yer almaktadır.

Kandida enfeksiyonlarında enfeksiyonun yeri ve bağışıklık yanıtında doğal ve adaptif immünite önemli yer tutar. Öncelikle mukozal enfeksiyon olarak oluşur veya immün süprese hastalarda dissemine enfeksiyon şeklinde sonuçlanabilir. Hücresel immünite özellikle T hücre yanıtı kandida enfeksiyonlarında son derece önemlidir.

Klinik enfeksiyonlar

Yüzeysel enfeksiyonlar

Orofarengeal kandidiyazis kandida enfeksiyonlarının en yaygın görülen formlarından biridir. En sık bebekleri etkilerken bu popülasyondaki sıklığı %2 ile %5 arasındadır. Bir yaşından sonra nadirdir ancak antibiyotik kullanımı, viral enfeksiyonlar, inhale kortikosteroid kullanımı, kötü ağız hijyeni olan bağışıklığı normal çocuklarda da görülebilir. Ayrıca HIV enfeksiyonu, malignite veya immün yetersizliği olan hastalarda daha yaygın ve tekrarlayan hastalık oluşturur. Psödomembranöz kandidiyazis, ağız mukozası, dil ve diş etleri üzerinde yumuşak beyaz renkli plaklar varlığı ile karakterizedir. Sıklıkla asemptomatik olmasına rağmen bu lezyonlar, ağrı ve yutma güçlüğü ile ilişkili olabilir. Altta yatan risk faktörü olmayan, tekrarlayan veya sebat eden hastalarda immün yetersizlik araştırılması gerekir. İmmün süprese hastalarda ayrıca atrofik kandidiyazis, kronik hiperplastik kandidiyazis ve anğüler keilitis sık görülen orofarengeal kandidiyazis formlarıdır. Hafif vakalarda oral mukoza temizliği tedavide yeterlidir. En sık kullanılan ilaç oral nistatindir. Sebat eden ve tekrarlayan enfeksiyonlarda flukonazol tedavisi önerilmektedir.

Özofagus kandidiyazisi immün sistemi baskılanmış özellikle HIV ile enfekte çocuklarda görülür. Ayrıca inhale veya sistemik kortikosteroid kullanımı, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, malignite ve nakil hastalarında da saptanabilir. Sık olarak orofarengeal kandidiyazis ile birliktelik gösterirken, orofarengeal kandidiyazis yokluğu kandida ösofajitini dışlamaz. Klinik belirtilerden yutma güçlüğü, retrosternal ve epigastrik ağrı sık tanımlanırken ağır immün yetersizliği olan çocuklarda ateş de tabloya eşlik edebilir. Endoskopik muayene bulguları arasında beyazımsı plaklar, eritem ve özofagus mukozasında ödem, ülserasyon ve ciddi vakalarda striktür oluşur. Kültürde kandida kolonizasyonu dışlamada en güvenilir bulgu biyopside doku invazyonunun gösterilmesidir.

Vulvovajinal kandidiyazis, çocuklarda çok nadir olup hastalığın gelişiminde sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, diabetes mellitus, kötü hijyen gibi altta yatan faktörler bulunur. Ağrı ve kaşıntı sık olup disüri, vulvar veya vajinal eritem, beyaz renkli peynirimsi eksüda ve mukozal plaklar görülür. Mikroskopik inceleme duyarlılığı %38-83 arasında değişmekte ve psödohipof veya hif görülmesi klinik tanıyı destekler. Kültürde kandida izolasyonu kolonizasyonu ekarte ettirmez. Tedavide nistatin, klotrimazol veya mikanazol içeren vajinal krem veya fitiller kullanılır. Sebat eden vulvovajinal kandidiyazis olguları flukonazol ile etkin tedavi söz konusudur.

Kutanöz kandidiyazis, ıslak derinin intertriginöz bölgelerinde oluşur ve etken olduğu en sık enfeksiyondur. Bez dermatiti genellikle yaşamın ikinci ile dördüncü ayı sırasında pik yaparken genellikle perine ve kasık kıvrımlarında oluşur. Lezyonlar birleşme eğiliminde olan ile uydu tarzında dağılım gösteren eritamatoz papüllerdir ve hipo-hiperpigmentasyon gösterebilir. Oral antibiyotik kullanımı sonrası sık görülür. Tedavi genellikle nistatin merhemi, klotrimazol %1'lik kremi, mikanazol %2'lik kremi kullanılır. Önemli derecede inflamasyonu olan hastalarda ilk 2 gün tedaviye hidrokortizon ilave edilebilir. Bezin sık değiştirilmesi ve kısa sürelerle bebeğin bezsiz durması önerilir.

Periungal enfeksiyonlar: Kandida çok nadir olarak onikomikozis ve paronişiye neden olabilir. Kandidaya bağlı onikomikoziste el tırnakları tutulurken ayak tırnakları tutulmamakta ve paronişi eşlik etmektedir. Oral flukonazol tedavisine iyi yanıt alınmaktadır.

Kronik mükokutanöz kandidiyazis deri, mukoz membran veya tırnaklarda (özellikle *C.albicans*) kronik ve tedaviye dirençli enfeksiyonlarla karakterize, nadir ve kompleks bir klinik formdur. Patogeneizde kandidaya karşı antikor yanıtları normal iken, özellikle T- lenfosit yanıtında olmak üzere selektif bir bozukluk vardır. İntradermal kandida testine yanıtları anerji şeklinde olup in vitro koşullarda kandida antijenine karşı lenfositlerin çoğalamadığı görülür. Bulgular yaşamın ilk bir iki ayında görülebileceği gibi hayatın 2. dekatından sonra da ortaya çıkabilir. Bir immün poliendokrin sendrom olan otoimmün endokrinopati, kandidiyazis ve ektoderma distrofi otozomal resesif geçişli olup, kronik mükokutanöz kandidiyazis, hipoparatiroidi veya Addison hastalıklarının birlikteliği ile tanımlanır. Topikal antifungal tedavi sınırlı bir iyileşme sağlar ve sistemik flukonazol ve bazen de amfoterisin B tedavisi gerekir.

İnvazif Kandidiyazis

Kandidemi vakaların %70-90'ından *C.albicans* sorumlu olup diğer sık görülen türler ise sırasıyla *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, *C.glabrata*'dır. Bu hastalarda klinik bulgular ateş, halsizlik gibi non-spesifik bulgulardan septik şok ve çoklu organ yetersizliğine kadar değişir. Kandidemi genellikle kemoterapi ile ilişkili nötropenik hastalarda sıktır. Febril nötropeni olan hastalarda 5-7 günden uzun süren ateş varlığında sistemik enfeksiyon riski artar.

Dissemine kandidiyazis akut veya kronik şekilde görülür. Akut enfeksiyon ani başlangıçlı olup ateş, fungemi ve organ tutulumu vardır. Kronik enfeksiyon genellikle lösemi hastalarında nötropeni düzeldikten sonra gelişen hepatosplenik kandidiyazis şeklindedir. Dissemine kandidiyazis için yatkınlığa neden olan durumlar arasında malignite, HIV enfeksiyonu veya kazanılmış immün yetersizlik sendromu, solid organ veya hematopoetik kök hücre nakli, prematüre doğum öyküsü ve kalıcı santral venöz kateter varlığı yer alır. Dissemine hastalıkta kan yoluyla yayılım sonucu merkezi sinir sistemi, akciğer ve böbrekler başta olmak üzere birçok organ tutulabilir. Kandida endoftalmi ve makülopapüller döküntü ise dissemine kandidiyazis için klinik güçlü göstergelerdir. Döküntü sıklıkla eritemli bir halo ile çevrili nodüler lezyon şeklinde karakterizedir. Biyopsi örneklerinde maya ve psödohip görülür.

Endovasküler kandidiyazis, sık olarak enfektif endokardit şeklinde karşımıza çıkmakta septik tromboflebit ve mikotik anevrizma ise daha az görülmektedir. Klinik olarak ateş, üfürüm, hepatosplenomegali ve konjestif kalp yetersizliği gibi enfektif endokarditte görülen embolik ve immünolojik bulgular yer alır. Transtorasik veya transözofageal ekokardiyografide intrakardiyak trombus veya kapak vejetasyonları görülür. Kandida endokarditi için belirtilen risk faktörleri arasında prematürite, konjenital veya edinsel kalp hastalıkları ya da endovasküler protezler, santral venöz kateter varlığı, immün süpresyon, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve hiperalbuminasyon yer alır.

Kandidaya bağlı perikard ve miyokard tutulumu nadir olup kalp damar cerrahisi sonrası, plevra veya mediastinal enfeksiyon, endokarditin komşuluk yoluyla yayılımı ya da akut hematojen yayılma sonucu ortaya çıkar. Kandida perikardit bulguları genellikle belirsiz olup ancak perikardiyal efüzyon veya kardiyak tamponad gelişmesi halinde ateş, göğüs ağrısı ve nefes darlığı görülür. Akciğer grafisinde genişlemiş kalp silüeti ve elektrokardiyografide ST - T dalga değişiklikleri saptanabilir. Miyokardın kandida invazyonu ve nekrozu sonucunda konjestif kalp yetersizliği belirtileri ve elektrokardiyografik değişiklikleri saptanabilir.

Pulmoner kandidiyazis; trakeabronşial kolonizasyon ve aspirasyonla ilişkili primer bronkopnömoni, dissemine kandidiyazise sekonder pnömoni ya da septik emboliye sekonder pnömoni şeklinde üç farklı klinik tabloda tanımlanır. Primer kandida bronkopnömonisi nadir olup uzun süreli nütropenik hastalar ve yenidoğanlarda görülür. Üst solunum yolunda kandida varlığında aspirasyon sonucu oluşur. Sekonder tutulum daha yaygın olup kandidemi olgularında hematogen yayılım, venöz kateter kaynaklı septik tromboflebit ya da kandida endokarditinde septik trombüse bağlı olarak meydana gelir. Dissemine kandidiyazisde, kapiller invazyon sonucu akciğer tutulumu yaygın olup bilateraldir. Hem akciğer hem de diğer uç-organ tutulumlarında mikroapseler saptanabilir. Embolik pulmoner kandidiyazis olgularında küçük ve orta çaplı pulmoner arterlerde trombüs sonucu periferik akciğer alanlarında hemorojik infarkt alanları oluşur. Entübe hastalarda trakeobronşiyal kolonizasyon ile invazif hastalık ayırımında bronkoalveoler lavaj yararlıdır. Histolojik olarak akciğer dokusunda kandida invazyonunun gösterilmesi kolonizasyonu ekarte ettirir. Primer bronkopnömoni olgularında radyografi bulguları yamalı konsolidasyon alanları ve hava bronkogramlarıdır. Dissemine kandidiyazise bağlı pulmoner tutulumda ise psödohif ve maya formlarının bulunduğu santral nekroz alanları içeren 3 ile 30 mm boyutunda multipl nodüller saptanır. Kavitasyon tipik bulgular arasında yer almaz.

Gastrointestinal kandidiyazis: Kandida peritoniti sıklıkla periton diyalizi ile ilişkili olup diğer nedenler arasında abdominal cerrahi sonrasında anastomaz kaçağı ve intraabdominal perforasyon yer alır. Kandidayla ilişkili mantar peritoniti periton diyalizi alan çocuklarda tüm peritonit ataklarının %3'ünü oluşturduğu bildirilmiştir. Periton kateterinde biyofilm oluşumu ve kolonizasyon tekrarlayan hastalık oluşumunda rol oynar. Periton sıvısı incelemesinde $100/\text{mm}^3$ üzeri yüksek lökosit sayısı ve Gram boyamada maya formları görülebilir. Diyaliz sıvısı kültürü kandida türünün belirlenmesinde önemlidir. Alt gastrointestinal sistem kandidiyazisi, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda nadir fakat iyi tanımlanmış bir durumdur. İnvazif kandida enterokolitine bağlı ateş, akut karın ağrısı, distansiyon, bulantı ve kanlı ishal görülür. Endoskopi veya kolonoskopide hemorajik ülserasyonlar ve nodüller, ağır tutulumla bağlı transmural enfarktüs ve pnömosis saptanır. Kandidaya bağlı miçetomun neden olduğu safra kanal tıkanıklığı olan taşsız kandidal kolesistit tanımlanmış olup nadiren safra bezi tutulumu görülebilir.

Üriner kandidiyazis: Her idrar örneğinde kandida varlığı enfeksiyon göstergesi değildir. Kandidaya bağlı idrar yolu enfeksiyonu daha çok idrar sondası varlığı, altta yatan üriner sistem kusuru, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ya da bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür. Ayrıca idrar kültüründe $100,000/\text{mm}^3$ ve üzerindeki kandida koloni sayısı idrar yolu enfeksiyonu için daha güvenilirdir. Üriner kandidiyazis sistit, böbrek mikroapseleri, papiller nekroz, tıkaçıcı renal lezyonlara neden olabilir.

Kemik-eklem kandidiyazis: Kandida artrit vakalarının çoğu sistemik kandidiyazis ile birlikte görülür. Diz en sık etkilenen eklemdir. Artrit direkt ekim, hematogen yayılım, osteomyelit komşuluğu sonucu oluşur. Protez artroplastisi sonrası lokal kandidal enfeksiyon bildirilmiştir. Kandida osteomyeliti en sık yenidoğanlarda görülür ve kortikal kemik erozyonu ile osteolitik lezyonlar saptanır.

Merkezi sinir sistemi (MSS) kandidiyazisi sıklıkla dissemine enfeksiyonda görülüp sistemik kandidiyazis vakalarının %25-50'sinde saptanmaktadır. MSS enfeksiyonları menenjit, ensefalit, vas-

külit, tromboz, mikotik anevrizma, demiyelinizasyon ve transvers miyelit şeklinde görülebilir. Bir veya birden fazla apse, mikroapse, nonkazeifiye granülom veya nodül şeklinde parankimal lezyonlar saptanır. Kandida menenjitisi olan hastalarda beyin omurilik sıvısında pleositozu ve hipoglisemi görülür. Pediatrik onkoloji hastalarında ateş, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, total parenteral beslenme ile ağır nötropeni süresi kandida menenjitisi ile ilişkili önemli faktörlerdir. *C.tropicalis*'e bağlı MSS enfeksiyonları daha ölümcül olarak seyretmektedir.

Oküler kandidiyazis: Dissemine kandidiyazisli tüm hastalarda dikkatli göz muayenesi yapılmalıdır. Retinitis özellikle dissemine kandidiyazisi olan düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda sık görülür. Koriyoretinal tutulumla bağlı beyaz kabarık lezyonlar oluşur ve bu lezyonlar vitreus genişlemesine neden olabilir. Hastalarda göz ağrısı, bulanık görme, skotom ve fotofobi saptanır. Ağır nötropenik hastalarda retinal bulgular saptanmayabilir. Bu hastalarda nötropeni düzeldikten sonra göz muayenesi tekrar yapılmalıdır. Kandida endoftalmi özellikle total parenteral beslenme uygulanan hastaların %20'sinde tanımlanmıştır.

Kateter enfeksiyonları sıklıkla santral venöz kateteri olan onkoloji hastalarında görülür. Nötropeni, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve total parenteral beslenme gibi etkenler kateter enfeksiyonları riskini arttırmaktadır.

Yenidoğan Kandida Enfeksiyonları

Yenidoğan bebeklerde oral mukoza enfeksiyonları ve perianal deri enfeksiyonlarına (diaper dermatit) neden olur. Prematüre bebeklerin sağ kalımı arttığından yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde kandidaya bağlı invazif hastalıklar daha sık görülmektedir. *C.albicans* vajinal flora etkenleri arasında sıklıkla bulunur ve gebelik vajinal kolonizasyon oranını %30 üzerine çıkarır. Miadında vajinal doğumla doğan bebeklerin %10'u yaşamın ilk beş gününde gastrointestinal ve respiratuar traktlar kandida ile kolonizedir. Doğum ağırlığı azaldıkça kolonizasyon oranı artar ve 1500 gram ve altı doğan bebeklerde kolonizasyon oranı %30'lara çıkar. İnvazif hastalık için yenidoğanda risk faktörleri arasında prematürite, abdominal cerrahi, uzun süreli mekanik ventilasyon, intravenöz kateter, total parenteral nütrisyon ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı yer alır.

Kandidanın mukokutanöz yüzeylerde çoğalması ve intravenöz kateter varlığı vücuda girişi ve penetrasyonu kolaylaştırır. Klinik enfeksiyon ekim miktarı ile ilişkilidir. Karaciğer, dalak, akciğerler, böbrekler, gastrointestinal sistem, kalp, gözler ve meninksler tutulabilir. Kan yoluyla yayılım sonucunda vaskülit ve solid organlarda miliyer nodüller oluşur.

Yenidoğanda sistemik kandida enfeksiyonları klinik olarak değişken olup pamukçuktan fungemi ve fungal sepsise kadar farklılık gösterir. Özellikle 1500 gr altındaki bebeklerde invazif kandida sıklığı artmakta %2 ile %5 arasında değişmektedir. Hastaların yarısında kutanöz kandida bulguları mevcut olup yaygın eritoderma ve vezikülopüstüler lezyonlar şeklinde görülür. Hastaların yarısından fazlasında böbrek tutulumu olup kandidüri görülebilir. Tutulum subklinik olabileceği gibi böbrek yetersizliğe neden olabilir. Vakaların üçte birinde MSS tutulumu olup meninksler, ventriküller veya serebral korteks tutulumu apse oluşumu ile sonuçlanır. Klinik değişken olup yaygın sistemik hastalığı olan tüm vakalarda BOS incelemesi yapılmalıdır. Yine sıklıkla göz tutulumu olup koriyoretinit olarak başlayıp vitreusa yayılır. Kandidaya bağlı retina tutulumu olan vakalarda pamuk topu eksüdatlar tipik-

tir. Kemik eklem tutulumu ise vakların %20'sinde görülür. Vasküler hastalık büyük damar vakülitlerinden endokard tutulumuna kadar değişir. Kandida endokarditi sık olmamakla birlikte santral venöz kateter varlığı ve kandidemisi olan vakalarda düşünülmelidir.

Konjenital kandidiyazis nadir bir durum olup özellikle deri kıvrım yerlerinde yaygın deri lezyonları ile karakterizedir. Hastalığın patogeneğinde yaygın kolanizasyon veya vulvar enfeksiyonu olan anneden vertikal bulaş söz konusudur.

Tanı: Kandidiyazis tanısı klinik şüphe ile organizmayı tanımlayan laboratuvar testleri ile konmaktadır. Bazı durumlarda doku biyopsisi kandidiazis tanısında gerekli olabilir. Örneklerin direkt mikroskopik incelemesinde tomurcuklanan maya hücreleri ve psödohip saptanması hızla tanıya yardımcıdır. Biyopsi örneklerinde maya, psödohip ve mikroapseler saptanır.

Uzun süredir ateşi olan nötropenik hastalarda fungal enfeksiyonlar ön planda düşünülmelidir. Çünkü dissemine kandidiyazis enfeksiyonu tespit edilen hastaların çok az bir kısmında kan kültüründe pozitiflik saptanır. Kandida rutin kan kültüründe ürer ve üremelerin %90'ı 72 saat içinde gerçekleşir. İdrarda ve trakeal aspirat sıvısında kandida saptanması kolonizasyonu gösterebilir. Kan ve BOS kültürleri çoğunlukla aralıklı pozitif olabileceğinden birden fazla örnek alınmalıdır.

Kandida Sabouraud dekstroz agarda üreyebilir. Katı ortam üzerinde kandida iyi sınırlı beyaz veya krem renkli koloniler oluşturur. Antikor testi invazif kandidiyazis tanısında yardımcı değildir. Kandida kolonizasyonu durumunda da pozitif antikor testi saptanabilir. Ayrıca, bağışıklığı baskılanmış hastalarda invazif kandidiyazis varlığında yeterli antikor yanıtı olmayabilir. β -1,3-glukan kandida hücre duvarının bir polisakarit bileşeni olup insan doku veya serum örneğinde saptanması mantar enfeksiyon varlığını gösterir. Ayrıca β -1,3-glukan testi implante cihazlarda kandida biyofilm tanısında kullanılmakta kateter enfeksiyonu şüphesi olan kandidemi hastalarında önerilmektedir. Kandida için polimeraz zincir reaksiyonu testlerinin birçok yöntem eksikliği bulunmakta ve standardize edilmesi gerekmektedir. Dissemine kandidiyazis kesin tanısı zor olup klinik şüphe olan immün sistemi baskılanmış hastalarda bilgisayarlı tomografi taramaları ile karaciğer, dalak, böbrek veya beyinde karakteristik lezyonlar taranmalıdır.

Tedavi: Kandidiyazis tedavisinde polien, azol ve eikanokandin grubu antifungal ilaçlar kullanılmaktadır. Yüzeysel kandida enfeksiyonlarında topikal tedavi etkindir. Ancak flukonazol ve itrakonazol ile sistemik tedavi gerekebilir. Disfaji ve kötü oral alım özafagus tutulumunu düşündürür. Kandidal dermatit ve onikomikoz enfeksiyonları da HIV ile enfekte çocuklarda daha sıktır. Bu hastalarda enfeksiyonlar daha ağır seyirli olup agresif ve uzun süreli tedavi gerektirir.

İnvazif kandidiyazis tedavisinde amfoterisin B veya kaspofungin tedavileri etkin rol oynar. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, parenkimal böbrek tutulumu olan veya dissemine enfeksiyonlarda flusitozin ya da flukonazol ile kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Böbrek işlevi bozuk, başka nefrotoksik ilaç kullanımında veya amfoterisin B dezoksilat tedavisini tolere edemeyenlerde amfoterisin B lipid kompleksi önerilmektedir. Kaspofungin kandida türlerine fungisidal etki gösterir. Çocuklarda önerilen doz, yükleme 70 mg/m^2 ve idame 50 mg/m^2 'dir.

Yenidoğanda sistemik kandidiyazis için tercih edilecek ilaç amfoterisin B ($0.5-1 \text{ mg/kg/gün}$) olup hem maya hem de miçel formlarına etkilidir. Tedavinin süresi enfeksiyonun yayılımı, klinik yanıt ve ilaç toksisitesine bağlı olarak değişmekte ve önerilen toplam doz $20-30 \text{ mg/kg}$ 'dir. Yenidoğan bebek-

lerde hiperkalemi, azotemi ve oligüri gibi yan etkiler görülebilmekte olup nefrotoksisite sıktır. Böbrek işlevi bozuk veya amfoterisin B dezoksilat tedavisini tolere edemeyenlerde amfoterisin B lipid kompleksi (3-5mg/kg/24 saat) önerilmektedir. Santral sinir sistemi ve parenkimal böbrek enfeksiyonlarının tedavisi için flusitozin (100-150 mg/kg/24 saat, 4 dozda, perioral) kullanılabilir. Hastalar kemik iliği, gastrointestinal ve hepatik toksisite açısından izlenmelidir. Ayrıca invazif yenidoğan enfeksiyonlarında flukonazol (6 mg/kg/gün İV) etkin bulunmuştur. Ancak *C.krusei*'nin tüm suşlarına ve *C.glabrata*'nın %20'sine karşı etkisizdir. Geçici fungemi ve dissemine kandidiyazis ile ilişkili vasküler kateter kaynaklı enfeksiyonlarda kateter çekilmeli ve tedavi süresi 3 haftaya tamamlanmalıdır. Kateterle ilişkili enfeksiyon ayrımında periferik kan kültürü yardımcıdır. Tedaviye cevapsız intrakardiyak ve intravasküler trombus tedavisinde cerrahi rezeksiyon yapılır. Yenidoğan invazif kandida enfeksiyonlarında kaspofungin kullanımı ile veriler sınırlıdır. Bir raporda flukonazol ve amfoterisin B tedavisine dirençli 13 yenidoğan kandidemi olgusunda tedaviye kaspofungin eklendikten 3 gün sonra kan kültürü sterillliği saptanmıştır. Yenidoğanda yükleme 50 mg/m² ve idame dozu ise 25 mg/m² dir.

Antifungal ilaçların profilaktik kullanımı uygulama riskli hastalarda kandida enfeksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte azol grubu ilaçlar ile profilaksi uygulanan hastalarda azole dirençli kandida sıklığında artışlar bildirilmiştir. Flukonazol profilaksisi birçok yenidoğan ünitesinde çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda rutin olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda çok merkezli, prospektif, randomize, çift - kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda flukonazol profilaksisi çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde kandida kolonizasyon ve invazif hastalık insidansını azalttığını göstermiştir. Bu hastalarda profilaktik flukonazol kullanımı kandidemi sıklığını azaltırken kemoterapi olan lösemi hastalarında sıklığı değiştirmemektedir. Granülosit koloni uyarıcı faktör kullanılması hastalarda nötropeni süresini kısaltarak kandidemi riskinde azaltmıştır. Solid organ transplant alıcılarında da kandida enfeksiyon riski artmış olup profilaktik amfoterisin B ve flukonazol kullanımı ile kandida enfeksiyon sıklığında azalma saptanmıştır.

Koksidiomikozis

Coccidioidomycosis, *Coccidioides* cinsi dimorfik mantar olan *Coccidioides immitis* neden olduğu bir fungal enfeksiyondur. Bu enfeksiyon genellikle primer akciğer enfeksiyonu olup kendi kendini sınırlar, ancak yaygın ve ölümcül bir hastalığa da dönüşebilir.

C.immitis toprakta miçelyal formda insanda ise sferül şeklinde bulunan dimorfik bir mantardır. Kurak bölgelerde yaşayan genellikle uzun süreli yerleşimcilerde hastalık görülürken iyileşme sonrası kalıcı bağışıklık sağlanır. *C.immitis* miçelyal formu inhalasyon veya zedelenmiş deri yoluyla konağa girerek sferüller oluşturur. Sferüller içinde endosporlar oluşur ve konak içerisinde yayılır. İnsandan insana bulaşma enfekte bireyden organ nakli yoluyla söz konusudur. Ayrıca maternal-fetal ve maternal-neonatal enfeksiyonlar bildirilmiştir. Etkenin toprakta ve kültür yüzeyinde oluşan artrokonidya yüksek düzeyde enfeksiyöz olup yüzey kültüründe 4-5 günde ürer. Hasta izolasyonu gerek olmayıp açık lezyonlar örtülmesi bulaşı engeller. Enfeksiyonların çoğu tek bir spora maruziyet sonucu oluşabileceği düşünülmektedir.

C.immitis konak dokuda yoğun bir inflamatuvar yanıtı uyarır ve çoğu hastada enfeksiyon akciğer ve hiler lenf ganglionunda lokalize kalır. Tipik olarak çok sayıda dev hücreler oluşturan histiyositler

ile polimorf nüveli lokositleri içeren granüloamatöz iltihap oluşur. Kazeöz nekroz sık karşılaşılan bir durumdur ve sferül genellikle makrofajlar içinde bulunur.

Klinik bulgular: İnsanda kendi kendini sınırlayan primer enfeksiyon, rezidüel pulmoner enfeksiyon ve daha nadiren dissemine enfeksiyon olmak üzere üç klinik hastalık tablosu oluşturur.

Primer enfeksiyon; 1-4 haftalık enkübasyon periyodunu takiben halsizlik ve ateş ile ani başlar. Göğüs ağrısı sık olup jeneralize maküler eritem veya ürtiker benzeri bir döküntü eşlik edebilir. Tibial eritema nodozum sık olup eritema multiforme ile birlikte saptanır. Döküntüler koksidiadine karşı antikorların en fazla olduğu 3-21 gün arasında görülür. Aynı dönemde artrit ve filiktenüler konjunktivit eşlik edebilir. Lober pnömöni şeklinde akciğer tutulumu ve plevral efüzyonlar görülebilir. Bazı hastalarda akut solunum yetersizliği gelişebilir.

Rezidüel pulmoner hastalıkta primer enfeksiyonu takiben pulmoner konsolidasyon alanında kavite oluşur. Klinik bulgu çoğunlukla olmayıp radyolojik olarak tanı konur. Bazı hastalarda hafif-orta düzeyde hemoptizi görülebilir. Kavite alanında granülomlar oluşabilmekte nadiren kronik, progresif, fibrokaviter akciğer hastalığı görülebilir.

Dissemine ve ilerleyici hastalık primer hastalıktan 6 ay sonra ortaya çıkar. İmmün süprese hastalarda dissemine enfeksiyon ve relaps sıktır. Deri, subkutan doku ve kemiklerde apseler oluşur. Hastalığın en ağır formu menenjit olup klinik olarak tüberküloz menenjite benzer. Tedavi edilmeyen menenjit olgularında mortalite %100'dür.

Tanı: Primer hastalık tanısında çocuklarda bronkoalveoler lavaj ve mide açlık suyu önerilir. Tanı karakteristik endosporlu çift kontürlü sferüllerin tespiti ile konur. Dissemine enfeksiyon tanısı biyopsi veya otopsi ile saptanabilir. Akut veya dissemine hastalıkta sedimantasyon yüksekliği, eozinofili ve alkalin fosfataz yüksekliği bulunabilir. Dissemine enfeksiyon varlığında BOS analizi yapılmalıdır. Koksidioidal menenjit BOS bulguları tüberküloz menenjite benzerdir. Eozinofilik pleositoz görülebilir. Koksidodin veya sferül ile intradermal testlerin blastomikoz ve histoplazmoz ile çapraz reaksiyon vermesi haricinde özgüllüğü yüksektir. *C.immitis* antikorları erken hastalıkta tespit edilebilir ve dissemine enfeksiyonda sebat eder. BOS'ta antikor varlığı menenjitli hastaların %95'inde saptanır ve tanı koydurucudur. Akciğer grafisinde primer hastalıkta pulmoner değişiklikler olmamasından geniş konsolide alanların görülmesine kadar farklı bulgular saptanabilir. Miliyer ve retikülonodüler lezyon kötü prognostik faktörlerdendir.

Tedavi: Ağır koksidioidomikozis için yüksek risk altında bulunan veya metapulmoner disseminasyon olduğu anlaşılan kişilere antifungal tedavi önerilmektedir. Antifungal ilaçlar olarak flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B yer alır. Menenjit vakalarında intratekal ve intraventriküler amfoterisin B kullanımı tedavi için esastır. Antifungal tedaviye cevapsız periferik yerleşimli kaviter hastalığı olan vakalarda tekrarlayan kanamalar veya plevraya doğru ilerleme söz konusu ise cerrahi tedavi düşünülmelidir. Lokalize ekstrapulmoner apselerin cerrahi drenajı, enfekte sinoviyal membranların uzaklaştırılması ve kemiksi lezyonların küretaj ve eksizyonu önerilmektedir.

Kriptokokkozis

Kriptokok enfeksiyonları monoformik, kapsüllü bir maya olan *Cryptococcus neoformans*'ın etken olduğu invazif fungal hastalıklardır. Etkenin virulans faktörleri kapsül, melanizasyon, 37°C'de üre-

me yeteneği, üreaz ve fosfolipaz üretimidir. *C. neoformans*, antikapsüller serum ile reaksiyona göre A, B, C, D ve AD olarak beş serotipi bulunur. B ve C serotipleri *Cryptococcus gattii* olarak adlandırılır. *C. neoformans* ve *C. gattii* olmak üzere iki alt türün arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır (Tablo 2). Normal insanlarda da hastalık nedeni olabilirken daha çok bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyon yapar. Buna karşın pediatrik kriptokokoz vakaları bağışıklığı normal veya baskılanmış hastalarda aynı sıklıkta görülür. Ilıman iklimlerde görülüp kuş gübreleri ile kirlenmiş enfekte toprakta, sebze ve meyvelerin üzerinde bulunabilir ve hamam böcekleri tarafından taşınır. Kuş besleyenler ve laboratuvar çalışanları en yüksek risk altındadır.

Tablo 2. *Cryptococcus gattii* ve *Cryptococcus neoformans* türlerinin karakteristik özellikleri.

	<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Cryptococcus gattii</i>
Mikrobiyoloji	Serotip A ve D Moleküler tip VNI (<i>Cryptococcus neoformans</i> enfeksiyonunun en yaygın nedeni)	Serotip B ve C Moleküler tip VG1 (Avustralya'da görülen form) VG1a (Kuzeybatı Pasifik ülkelerinde görülen salgınla ilişkili tip) I-canavanine-glisin-bromothymol mavi (CGB) ortamı üzerinde mavimsi renk değişikliği
Ekoloji	Kuş dışkıları ve ağaçlar	Okaliptüs ve diğer ağaçlar
Epidemiyoloji	İmmün kompromize hastalar (özellikle AIDS ve T hücre defektleri) Sahra-altı Afrika ve Güneydoğu Asya gibi AIDS için yüksek insidansı bölgeler ART kullanılan bölgelerde azalmış insidans	İmmün kompetan hastalar Endemik alanlar Tropikal/Subtropikal bölgeler Kuzeybatı Pasifik salgını
Klinik özellikler	Meningoensefalit ve dissemine hastalık (Özellikle AIDS olgularında)	Primer pulmoner enfeksiyonlar ve MSS kriptokokkomaları ile ilişkili komplikasyonlar

Hastalık genellikle maya hücreleri ya da küçük basidiosporların inhalasyonu ve alveollerde birikmesi ile kazanılır. İmmün sistemi normal olan hastalarda enfeksiyon çoğu zaman akciğerlerde sınırlı kalır. HIV enfeksiyonu veya kortikosteroid kullanımı gibi immün süpresyon durumlarında ise enfeksiyon yayılıp meninksler, göz, iskelet ve deri sistemi tutulabilmektedir. Pulmoner hastalıkta plevra altında granülomlara rastlanılabilir. Yaygın hastalığı olan hastalarda %20 santral sinir sisteminde kistik kriptokokomalar oluşur. Deri ve kemik tutulumunda granülomlar ve mikroapseler görülür. Konağın immün yanıtında T hücre cevabı önemli yer tutar. En sık klinik antite ise pnömonidir. Dissemine enfeksiyon sepsis veya menenjit, kutanöz, osteoartiküler ya da oküler enfeksiyon şeklinde bulgu verebilir.

Pnömoni; kuş besleyenler ve laboratuvar çalışanları arasında sık görülür. Altta yatan kronik akciğer hastalığına sahip bireylerde asemptomatik taşıyıcılık bulunabilir. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde ateş, öksürük, plöritik göğüs ağrısı yakınmaları ön plandadır. Akciğer filminde bronkopnömoni, nodüler değişiklikler ve lobar konsolidasyonlar görülebilir.

Dissemine enfeksiyon; primer pulmoner hastalığı takiben immün süpresif hastalarda sık görülür. HIV enfeksiyonu dissemine enfeksiyon için en önemli risk faktörüdür. Ayrıca hematolojik maligniteler, kemik iliği transplantasyonu, primer kombine immün yetersizlik, immün süpresif tedavi diğer risk faktörleridir. Dissemine hastalıkta ateşi takiben solunum yetersizliği ve çoklu organ tutulumu görülüp ölümcül seyretmektedir.

Menenjit; dissemine kriptokok hastalığının en sık klinik tablosu subakut veya kronik menenjitir. Klinik bulgular değişken olup prognoz açısından önemlidir. Başlangıç bulguları hafif, BOS örnekleme normalse prognoz iyidir. HIV enfeksiyonu varlığı ve belirgin menenjit bulguları kötü prognostik faktörlerdir. Mortalite oranı %15-30 olup tanıdan birkaç hafta içerisinde gerçekleşir. HIV ile enfekte hastalarda mortalite oranı daha yüksek ve relaps %50'nin üzerindedir. Kriptokoksik meningoensefalitte manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçları çoğunlukla anormal olup hastalığın derecesi ile ilişkilidir. Meningeal genişleme en sık görülen bulgu olup parankimal kitleler, Virchow-Robin aralığında dilatasyon, hidrosefali ve serebral ödem görülen diğer formlardır. Virchow-Robin aralığındaki sabun köpüğü olarak adlandırılan bu lezyonlar kontrast tutmaz ve talamus, bazal ganglionlar, periventriküler ak madde ve beyincik düzeyinde görülür. Ayrıca bu lezyonlar perivasküler invazyonla ilişkili olup otopside saptanır ve meningoensefalit için özgüdür. Post-enfeksiyöz sekeller sık olup hidrosefali, görme keskinliğinde azalma, sağırılık, kraniyal sinir paralizleri, nöbetler ve ataksi en çok görülenlerdir.

Osteoartiküler enfeksiyon; dissemine enfeksiyon olan hastaların %5'inde görülürken HIV ile enfekte hastalarda nadirdir. Vakaların %75'inde tutulum tek odaklıdır. En sık vertebra tutulumu olup bunu tibia, ileum, kosta, femur ve humerus takip eder.

Tanı: Doku örneklerinde histolojik olarak mantarın tanımlanması veya kültürde üretilmesi ile tanı konur. Serumda ve BOS'ta kriptokok antijeninin tespitinde lateks aglütinasyon testi en yararlı testtir. BOS'ta çini mürekkebi preparatlarının duyarlılığı az olmasına karşın prognostik açıdan faydalıdır.

Tedavi: Bağışıklığı normal olan hastalarda asemptomatik veya akciğerlerde sınırlı hastalıkta tedavi edilmeden izlenebilir veya 3-6 ay oral flukonazol (200-400 mg/gün) tedavisi kullanılabilir. Kriptokok antijen titreleri 1:8 üzerinde olan hastalar tedavi edilmelidir. İlerleyici pulmoner hastalığı olan normal bağışıklık cevabı olan veya akciğerde sınırlı hastalığı olan HIV enfekte hastalarda tedavi tek başına amfoterisin B veya flusitozin ile kombinasyonu kullanılabilir. Böbrek işlevi bozuk, başka nefrotoksik ilaç kullanımında veya amfoterisin B dezoksilat tedavisini tolere edemeyen hastalarda amfoterisin B lipid kompleksi önerilmektedir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında ilk tedavi amfoterisin B veya amfoterisin B lipid kompleksi ile veya beraberinde flusitozin tedavisinin 2 hafta verilmesidir. Tedaviye 6-10 hafta devam edilebilme veya ilave olarak 10 hafta flukonazol oral verilebilir. Tedavinin etkinliği seri kriptokok antijen testlerinin ölçümü ile yapılır, serum ve BOS'ta 1:8 üzerinde değerler relaps için öngörücüdür. İzole pulmoner hastalığı olan HIV enfekte hastalarda hayat boyu flukonazol profilaksisi gereklidir. Osteoartiküler enfeksiyonlarda sistemik antifungal tedavi yanında cerrahi debrütman gerekir.

Malessezia

Fungal dermatoz olan tinea versikolar etkenidir. Nadiren kateteri olan hastalarda fungemi yapabilir. *Malessezia* kommensal lipofilik bir mayadır ve yağ bezlerinden zengin deri bölgelerinde hastalık oluşturur. Mayanın hif formlarına dönüşmesi invazif hastalık oluşumunu kolaylaştırır. Kalın duvarlı blastosporlarla hiflerin birlikte kümelenmesi karakteristik "spagetti ve köfte" görünümünü oluşturur. En sık görülen tür *Malessezia furfur*'dur. Ayrıca *Malessezia pachydermatis* yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde salgınlara neden olmuştur. Tinea versikolorun majör etkeni *Malessezia globosa*'dır. Ayrıca *Malessezia* türleri yenidoğanda akne ve seboreik dermatit etkeni olabilir. Asemptomatik bireylerde sebundan zengin deride bulunabilir.

Malessezia fungemi vakalarının yaklaşık hepsinde santral venöz kateter ve intravenöz lipid kullanan hastalarda görülür. Buna karşın lipid çözeltilerinde orta zincirli trigliseridlerin bulunması etkenin üremesini engeller ve *Malessezia* enfeksiyonunu önler. Enfeksiyon sıklıkla prematüre bebeklerde görülmesine karşın immünitesi baskılanmış malignite hastalarında da görülebilir. Etken standart fungus ortamında üremesi zor olup kan kültüründe üremeyi kolaylaştırmak için ortamın sıvı yağ ve palmitik asit ile zenginleştirilmesi gerekir.

Fungemi vakalarında lipid infüzyonu sonlandırılır ve enfekte kateter çekilir. İnvazif enfeksiyonları tedavisinde amfoterisin B ve flukonazol etkilidir.

Parakoksidioidimikozis

Parakoksidioidimikozis etkeni ısı dimorfizmi gösteren *Paracoccidioides* cinsi mantarlardır. Filogenetik çalışmalar sonucu *Paracoccidioides brasiliensis* (S1, PS2, PS3 ve filogenetik türler) ve *Paracoccidioides lutzii* (pb01 gibi) olmak üzere iki türü belirlenmiştir. Oda ısısında miçelyal formda bulunurken insan dokularında maya olarak saptanır. Enfeksiyon konidiaların inhalasyonu sonucu oluşur. Akut hastalık immün süprese olgularda ve çocuklarda sıktır. Retiküloendotelial sistem tutulumuna bağlı ateş, halsizlik, lenfadenopati ve hepatosplenomegali bulguları ön plandadır. Akut hastalıkta mortalite %25'tir. Kronik hastalık ise toprakla yoğun maruziyeti olan kişilerde görülür. En sık ilerleyici dispne, göğüs ağrısı ve hemoptizinin olduğu pulmoner tutulum görülür. Mantarın doku örneklerinde histolojik olarak tanımlanması kesin tanı için gereklidir. İlk seçilecek tedavi itrakonazol olup ortalama tedavi süresi 6 aydır. Hastalık yaygın ve tedaviye cevapsız olduğunda amfoterisin B kullanılır.

Sporotrikozis

Sporothrix schenckii neden olduğu yerel bir travma yerinde ülsere nodül olarak başlayan ve bölgesel lenfatik kanallar boyunca yayılım gösteren sık bir mantar enfeksiyonudur. Çocuklarda nadir bir sorun olup toprağa ve bitkilerle sık maruz kalma sonucu oluşur. *S.schenckii* ısı dimorfizmi gösterip 25-30°C'de küf, insan dokusunda maya formunda bulunur. Tüm dünyada hem sporadik hem de salgınlar halinde görülmektedir. İnsanlarda etken deri bütünlüğünün bozulduğu yerden girer. Çiftçiler, bahçıvanlar, veterinerler ve laboratuvar çalışanları risk altındadır. Ayrıca çok sayıda sporun inhalasyonu sonucu pulmoner enfeksiyon oluşabilir. T hücre aracılı immün yanıt enfeksiyonun sınırlanmasında önemli olup immün süprese hastalarda yaygın enfeksiyon saptanır.

En sık karşılaşılan klinik form kutanöz sporotrikozdur. Lenfokutanöz sporotrikoz çocuklardaki hastaların %75'ini oluşturur. Giriş bölgesinde tek, ağrısız bir papül gelişir ve genişleyerek ülserleşir. Lenfanjitik yayılım ile uydu lezyonlar olan birden fazla, hassas subkutan granülomların oluşturduğu nodüler anjit meydana gelir. Sporotrikozis kendiliğinden iyileşmemekte ve ülseratif lezyonlar yıllarca sebat edebilir. Ancak sistemik belirti bulgular sık değildir. Ekstrakutanöz sporotrikozis en sık kemikler ve eklemleri tutar. Pulmoner hastalık genellikle kronik pnömoni şeklindedir ve pulmoner tüberküloza benzer.

Kesin tanı mantarın doku örneklerinde histolojik olarak tanımlanması ve enfeksiyon bölgesinden kültür ile elde edilmesi gerekir. Dokularda organizma az sayıda bulunduğu biyopsi örneklerinde saptanmayabilir. Dissemine hastalık vakalarında serum antikorlarının gösterilmesi tanısız açıdan faydalıdır. Ayırıcı tanıda nodüler lenfanjit yapan atipik mikobakteri enfeksiyonları, nokardiyozis, layşmanyazis, tularemi, kutanöz antraks ve koksidioidomikozis benzeri sistemik mikozlar yer alır.

Santral sinir sistemi enfeksiyonları dışında itrakonazol önerilir. Çocuklarda doz 5 mg/kg/gün, en fazla 100 mg/gün olup tedavisi süresi 6-12 haftadır. Sadece kutanöz hastalığı olan küçük çocuklarda potasyum iyodid tedavisi kullanılabilir. Pulmoner ile dissemine enfeksiyonda ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda tedavide amfoterisin B kullanılır. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarında amfoterisin b ve flusitozin kombinasyon tedavisi önerilir. Osteoartiküler hastalıkta cerrahi debritleme tedavide gereklidir.

Zigomikozis

Zigomikozis vasküler invazyon, tromboz ve nekroz ile karakterize bir grup fırsatçı mantar enfeksiyonudur. Etkenler *Zigomiçetes* sınıfından *Absidia*, *mukor*, *Rhizopus* ve *Rhizomukor* genuslarıdır. Saprofitik ve parazitik olan bu mantarlar toprakta çürümüş bitki ve hayvanlarda bol miktarda bulunurlar.

Zigomikoz enfeksiyonları diabetes mellitus, hematolojik malignansiler, kronik asidoz, demir birikimi, kortikosteroid kullanımı, organ nakli ve AIDS hastaları gibi bağışıklığı bozulmuş kişilerde görülür. Çevredeki sporların inhalasyonu sonucu hastalık oluşur. Daha nadiren perkutan bulaş kutanöz veya subkutanöz zigomikozise neden olabilir. Kontamine gıda ve yiyeceklerin tüketilmesi gastrointestinal hastalıkla ilişkilidir. Organizmaya karşı oluşan immün yanıtta temel hücreler nötrofiller olup nötropeni ve nötrofil işlev bozukluğu olan hastalarda zigomikoz enfeksiyonları daha sıktır.

Zigomikozis sinüzit, pulmoner, gastrointestinal, kutanöz ve dissemine hastalık gibi çeşitli klinik tablolara yol açar. En sık görülen klinik form rinoserebral ve pulmoner hastalıktır. Rinoserebral hastalıkta sinüzit ile uyumlu olan baş ağrısı, retro-orbital ağrı, ateş ve burun akıntısı belirtileri takiben gelişen periorbital ödem, propitoz, pitoz ve oftalmopleji gibi orbital bulgular görülür. Burun akıntısı çoğunlukla siyah ve kalın olup nazal mukoza siyah ve nekrotik alanlar içerir. Beyin apseleri nazal kavite ve sinüslerdeki enfeksiyonun doğrudan yayılımı ile frontal ve frontotemporal loblarda görülürken dissemine enfeksiyon sonucu oksipital lob ve beyin kökünde oluşabilir. Pulmoner zigomikozis ateş, takipne, plöretik göğüs ağrısı ile prodüktif öksürük ve hemoptizi ile karakterizedir. İntestinal hastalıkta hematemez, hematokezya ve melenanın eşlik ettiği karın ağrısı ve batın distansiyonu görülür. Mide ve barsak perforasyonu nadir değildir. Kutanöz hastalık eritemli bir papül şeklinde başlar, papül

ülserleşerek siyah bir nekrotik alan bırakır. Dissemine hastalık iki veya daha fazla organ tutulumu olmasıyla tanımlanır. Akciğer tutulumu genellikle olup prognoz kötüdür.

Tanı mantarın doku örneklerinde histolojik olarak tanımlanması ve mantarın kültürde elde edilmesi esasına dayanır. Etken doku örneklerinde kalın duvarlı, septumsuz, dik açıyla dallanmış hif olarak görülür. Balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı, deri lezyonları ve biyopsi materyallerinde üretilebilir. PZR dissemine zigomikoz tanısında yararı henüz sınırlı olmasına karşın gelecekte standart tanısal yöntemler arasında yer alabileceği öngörülmektedir.

Hastalığı tüm formları agresif seyirli ve ölümcül olabilmektedir. Altta yatan hastalığın düzeltilmesi tedavinin önemli bir bileşenidir. Geniş cerrahi debritleme ve yüksek doz amfoterisin B tedavisi kullanılır. İlave tedaviler olarak amfoterisin B ile kombine olarak rifampisin ve flusitazin, hiperbarik oksijen ve granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör yer alır.

Kaynaklar

1. Austin N C, Darlow B. Prophylactic oral antifungal agents to prevent systemic candida infection in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003478.
2. Bernard G, Mendes-Giannini MJS. Paracoccidioidomycosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2780-94.
3. Chapman SW, Dumukes WE, Proia LA, et al. Clinical practice guidelines for the management of blastomycosis: 2008 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1801-12.
4. Gauthier GM, Klein BS. Blastomycosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2723-34.
5. Goldman D, Perfect J. Cryptococcosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2795-806.
6. Kauffman CA. Endemic mycoses: Blastomycosis, histoplasmosis, and sporotrichosis. *Infect Dis Clin North Am* 2006; 20: 645-62.
7. Kleiman MB. Histoplasmosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2807-31.
8. Lee GE, Kaufman DA, Zaoutis TE. Candidiasis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2735-68.
9. Manzoni P, Stolfi I, Pugni L, Italian Task Force for the Study and Prevention of Neonatal Fungal Infections and the Italian Society of Neonatology, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356: 2483-95.
10. Mohan P, Eddama O, Weisman LE. Patient isolation measures for infants with Candida colonization or infection for preventing or reducing transmission of Candida in neonatal units. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:

CD006068.

11. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 291-22.
12. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients: The National Epidemiology of Mycosis Study survey group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 319-24.
13. Shehab ZM, Shehab KW. Coccidioidomycosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2769-79.
14. Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, et al. Guidelines in paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 297-10.
15. Steinbach WJ. Aspergillosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2704-22.
16. Steinbach WJ. Miscellaneous Mycoses. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2852-59.
17. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 327-60.
18. Wiedermann BL. Sporotrichosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 832-36.
19. Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Management of patients with histoplasmosis: Clinical practice guidelines by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 807-25.
20. Zaoutis TE, Steinbach WJ. Mucormycosis and Entomophthoromycosis. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez P, eds. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2837-45.