

İmmün Sistem Yetmezlikli Hastalarda Mantar İnfeksiyonları (Dört olgu nedeniyle)

Yıldız YEĞENOĞLU(*), Dilek ŞATANA(*), Zayre ERTURAN(*), Muammer KİRAZ(*), Meltem UZUN(*), Özdem ANĞ(*)

ÖZET

İkisi akut myeloid lösemi (AML), ikisi böbrek transplantlı (BT) olan immün sistem yetmezlikli dört hastada fırsatçı mantarların neden olduğu infeksiyon görülmüştür. AML'li hastaların balgam, burun salgıları, BT'li hastaların cerrahat, deri kazıntısı ve tırnak örnekleri bekletilmeden mikolojik olarak incelenmiş, doğrudan mikroskopi sonucunda örneklerin tümünde de mantar elemanları (hif ve/veya spor) belirlenmiştir. Bir no'lu hasta örneği üç kez, iki ve üç no'lu örnekler iki kez, dört no'lu örnek bir kez (deri kazıntısı ve tırnak) incelenmiştir.

Örnekler; Sabouraud dekstroz agar, patates dekstroz agar, kuş tohumu agarı ve beyin kalp infüzyon agar besiyerlerine ekilerek 26°C ve 37°C'lerde dört-altı hafta süreyle inkübe edilmiş, inkübasyon sonucunda hastaların tümünden de fırsatçı mantarlar izole edilmiştir. Bir no'lu hasta örneğinin ilk kültüründe üreme görülmezken, ikinci kültüründe *Aspergillus fumigatus* ve *Candida albicans*, üçüncü örneğinde de sadece *Candida albicans* üremiştir. İki no'lu hasta örneğinin ilk kültüründen *Aspergillus fumigatus*, ikincisinden *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* ve *Candida* cinsinden mayalar izole edilmiş, üç no'lu hasta örneğinin ise gerek ilk, gerekse ikinci kültürlerinden *Scedosporium* cinsinden küf mantarları üretilmiştir. Dört no'lu hastaya ait ve sadece bir kez alınabilen tırnak ve deri kazıntısı örneklerinden *Alternaria* cinsinden küf mantarı izole edilmiştir. Bir ve üç no'lu hastalar şifa bularak taburcu edilirken, iki ve dört no'lu hastalar tedavi devam ederken kaybedilmişlerdir.

Sonuç olarak, erken laboratuvar ve buna bağlı olarak klinik tanının hastanın tedavisi açısından ne denli hayati önem taşıdığı; mikolog, patoloğ ve klinisyen işbirliğinin önemi bir kez daha anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Alternaria*, fırsatçı mantar, immün yetmezlik.

SUMMARY

Fungal Infections in Immunosuppressed Patients

Opportunistic fungal infections were detected in four immunocompromised patients (two with acute myeloid leukemia (AML) and two kidney transplant recipients). Sputum and nasal secretions were taken from AML patients; sputum, skin and nail scrapings from transplant recipients. All specimens were examined direct and cultures were made without delay. Specimens were taken three times; two times, two times and once from patients number One, two, three, and four respectively. Fungal hyphae and/or spores were detected microscopically in all specimens. The specimens were cultured on Sabouraud dextrose Agar (SDA), potato dextrose agar (PDA), bird seed agar, brain heart infusion agar (BHIA) and incubated at 26°C and 37°C along four-six weeks. Opportunistic fungi were obtained from all patients. The first culture from patient number one was negative, the second (*Aspergillus fumigatus* + *Candida albicans*) and third cultures (only *Candida albicans*) were positive.

All cultures from the second patient were positive 1. *Aspergillus fumigatus*, 2. *Aspergillus fumigatus* + *Candida albicans* + *Candida* spp *Scedosporium* species were detected in both cultures from the third patient. The skin and nail scraping cultures from the fourth patient were both positive for *Alternaria* spp. Patients number one and three were completely recovered after treatment, whereas the two others died.

According to this data we concluded that early laboratory dependent (clinical) definition, treatment and communication between mycologist, pathologist and clinician is very important for the patients live.

Key words: *Candida*, *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Alternaria*, opportunistic fungus, immunodeficiency.

GİRİŞ

İnsan vücudu normal koşullarda mantar infeksiyonlarına karşı dirençli bir konuma sahiptir. İşte bu ne-

denledir ki bilinen 250.000 civarındaki mantarın ancak 100-150 kadarı insan ve hayvanlarda primer mikoz oluşturabilir. Ancak konak savunması yetersiz kaldığında artan duyarlılığa bağlı olarak geniş bir yelpazede yer alan çeşitli infeksiyonlar gelişir.

Kemoterapötik ilaçlar, kortikosteroidler, geniş etki

(*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

alanlı antibiyotikler ve parenteral beslenmenin yoğun bir şekilde kullanılması, infeksiyon riskini artırır. Ayrıca son 20 yılda tıbbi teknolojiye bağlı olarak invaziv tedavi yöntemlerinin ve buna paralel olarak da hasta yaşam sürecinin uzatılmış olması, AIDS, kanser, diabetes mellitus gibi hastalıklar, damar içi kateter uygulanması, önemli ameliyatlardan sonrası malnütrisyon ve organ nakilleri, çoğu immün yetmezlikli olan hasta grubunda fırsatçı mantar infeksiyonlarının ortaya çıkışını kolaylaştırır. Böyle hastaların infeksiyonları sıklıkla, hızlı ilerleyen, yaşamı tehdit edici ve bazen de mevcut antifungallere dirençli olma özelliğini de taşırlar.

İmmün sistemin sağlıklı işlevi (a) kişiyi dış ortamdan koruyan “deri ve mukoz membran bütünlüğü”, (b) potansiyel patojen organizma ve toksinlere karşı oluşan “hümmoral ve hücresele yanıt” mekanizması ile sıkı sıkıya ilişkilidir. Bunlardan birisinin bile yetersiz konumda oluşu mantarlarla infeksiyonu kolaylaştırır (Tablo 1).(1-4)

Nötrofil sayısı 100 hücre/ml veya daha altında olan

Tablo 1. Deri ve mukoz membran geçirgenliğini bozan nedenler ve etkenleri.

Nedenler	Etkenler
Primer Atopik dermatit Kronik obstruktif akciğer hastalığı Konjenital anomali Kateter Travma Yanık	Candida cinsi Trichosporon beigelii Dermatofitler
Cerrahi işlemler Traheostomi Intubasyon Endoskopi Gastrointestinal ve Jinekolojik cerrahi	Candida cinsi
İnfüzyon infeksiyonları Kan ürünleri İntravenöz sıvılar Beslenme	Candida cinsi Trichosporon beigelii

nötrofenik hastalar mantar infeksiyonları açısından en riskli grubu oluştururlar. Akut lösemi, kemoterapi, radyoterapi, kronik granümatöz hastalık ve diabetes mellitus’da nötrofil veya diğer fagositlerdeki fonksiyon yetersizliği ve sayılarındaki azalma; *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* cinsinden mantarların *Trichosporon beigelii* ve *Mucoraceae* içinde yer alan bölmesiz küf mantarlarının etken konuma geçmelerini sağlar. Yeni ve

yeniden önem kazanan mantarlardan bazıları da nötrofenik ve diğer immün yetmezlikli hasta gruplarında infeksiyon oluşturabilirler (Tablo 2). (1,5,6,7,8)

Tablo 2. Yeni ve yeniden önem kazanan mantarlar.

Maya Trichosporon beigelii Blastoschizomyces capitatus Malassezia furfur Hansenula anomala Phaeoannelomyces elegans
Hiyalohifomices Fusarium cinsi Acremonium cinsi Scedosporium inflatum
Feohifomices Alternaria alternata Bipolaris spicifera Curvularia lunata Exerohilum cinsi

Viral infeksiyonlar, Hodgkin lenfoması AIDS gibi hastalıklar, kemoterapi ve kortikosteroidler; Tlenfositleri veya mononükleer fagositlerde fonksiyonel yetersizliğe ve sayılarının azalmasına neden olurlar. Bu koşullarda sıklıkla etken konumda olan mantarlar; dermatofitler (özellikle *Trichophyton rubrum*) *Malassezia furfur*, *Trichosporon beigelii*, *Candida* cinsi, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffeii*’dir (2, 6-15).

Bu bildirimizde, bu ön bilgilerden yola çıkılarak dört immün yetmezlikli hastanın mantar infeksiyonlarından söz edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bölümü’nde yatarak tedavi gören iki akut myeloid lösemi (AML)’li hastaya ait balgam ve burun salgıları; Dermatoloji Anabilim Dalı’ndan laboratuvarımıza gönderilen iki böbrek transplantlı (BT) hastadan alınan cerahat, deri kazıntısı ve tırnak örnekleri mikolojik olarak incelenmiştir (5).

Hastaların üçü kadın, biri erkektir. Erkek hasta 15 yaşında olup, kadınlardaki yaş ortalaması 41 olarak belirlenmiştir.

Koşullara uygun olarak alınan örnekler bekletilmeden doğrudan mikroskopik yöntemlerle incelenmiş ve mantar elemanları (hif ve/veya spor) aranmıştır.

Daha sonra Sabouraud dekstroz agar (SDA) (aktidi-onlu ve aktidionsuz), kuş tohumu agarı, patates dekstroz agar (PDA) ve beyin kalp infüzyon (BHI) agarlarına ekim yapılan örnekler 26°C ve 37°C’de dört-altı hafta süre ile bekletilmişlerdir. Tüm örneklerde ilk hafta içerisinde üreme görülmüş, izole edilen fırsatçı mantarların kesin infeksiyon etkeni olarak belirlenmesi amacı ile tekrar örnek istenerek; bir no’lu örnek üç kez, iki no’lu örnek iki kez, üç no’lu örnek iki kez, dört no’lu örnek, tırnak ve deri kazıntısı ayrı ayrı olmak üzere bir kez incelenmiştir.

BULGULAR

Hastalara ilişkin veriler tablo üçte belirtilmiştir.

AML’li bir olgunun farklı zamanlarda üç kez alınan balgam örneğinde mantar elemanları görülmüş, ilk

totesiyum oluşumu) gösteren küf mantarı üremiş, izole edilen mantar *Scedosporium* cinsi olarak tanımlanmıştır. Hasta; spesifik tedavisine ek olarak cerrahi yöntemler ile şifa bulmuştur.

Dördüncü olgu da yine böbrek transplantlı olup, immünsupresif tedavi görürken sağ elin dorsumunda oluşan bir lezyon nedeniyle Dermatoloji Anabilim Dalı’na başvurmuştur. Doğrudan mikroskopi ile deri kazıntısı ve tırnak örneklerinde koyu renkli miçeller saptanmış, her iki örnekte de *Alternaria* cinsinden küf mantarı üremiştir. Bir aylık itrakonazol tedavisi sırasında iyileşme gözlenmemiş, lezyonlar ilerlemiş ve tedavi devam ederken hasta sistemik bir neden ile kaybedilmiştir.

Tablo 3. İmmün yetmezlikli hastaların mikolojik ve klinik inceleme sonuçları.

Olgu no	Klinik tanı	Cinsiyet	Yaş	Örnek	Mikolojik inceleme						Klinik sonuç
					Doğrudan mikroskopi			Kültür			
1	AML	K	27	Balgam	+	+	+	-	Aspergillus fumigatus Candida albicans	C.albicans	Şifa
2	AML	K	45	Burun salgısı	+	+	-	A.fumigatus	A.fumigatus C.albicans Candida cinsi	Yapılamadı	Kayıp
3	BT	E	15	Cerahat	+	+	-	Scedosporium cinsi	Scedosporium cinsi	Yapılamadı	Şifa*
4	BT	K	42	Deri kazıntısı Tırnak	+	-	-	Alternaria cinsi Alternaria cinsi	Yapılamadı	Yapılamadı	Kayıp

-.Alınmadı, *: Cerrahi uygulama.

örnekte üreme olmazken, ikinci örneğinde *A.fumigatus* ve *C.albicans*, üçüncüde ise *C.albicans* izole edilmiştir. Uygulanan spesifik tedavi şifa ile sonlanmıştır.

İkinci AML’li olgunun her iki burun salgısı örneğinde de mantar elemanları görülmüş, ilk örnekte *A.fumigatus*, ikinci örnekte *A.fumigatus*, *C.albicans* ve *Candida* cinsinden mayalar izole edilmiştir. Tedavi devam ederken hasta kaybedilmiştir.

Üç no’lu hastaya bir yıl önce böbrek transplantasyonu yapılmış olup, sol dizinde oluşan lezyondan farklı zamanlarda alınan iki cerahat örneğinde de mantar elemanları görülmüştür. Her iki örneğin ekim yapıldığı besiyerlerinde aynı makroskopik ve mikroskopik morfolojiyi (bej, açık kahverengi, hafif tüylü, kısa ve uzun konidyoforlu, tek hücreli, PDA’da klays-

TARTIŞMA

Doğada yaygın olarak bulunan fırsatçı mantarların etkeni olduğu infeksiyon sayısı immün sistem yetmezlikli hastalarda daha önce değinilen nedenlerden dolayı gün geçtikçe artmaktadır. Bu mantarlar sıklıkla sistemik ve invaziv özellik göstermekte, yaşamı tehdit edici özellik taşımaktadırlar. Ayrıca eskiden beri bilinen mantarların neden olduğu primer kutanöz aspergilloz, sistemik kandidiyaz ve mukorales infeksiyonları gibi yeni infeksiyonlar da günümüzde önem kazanmışlardır. Diğer taraftan nozokomiyal mantar infeksiyonlarının insidansı son yıllarda giderek artmış ve nozokomiyal mikroorganizmalar arasında ikinci sırada yer almıştır (1,3,4,9,10,11,12,13,16,17).

Fırsatçı mantarların laboratuvar tanılarının yorumunda güçlükler yaşanır. İzole edilen bir fırsatçı mantarın etken olarak değerlendirilmesi, aynı mantarın çeşitli klinik örneklerden tekrarlanan kültürlerinden izolasyonu ve histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirilmesi ile olasıdır. Bu mantarlardan bir çoğunun mevcut antifungallere giderek direnç kazandığı da bilinmektedir. Örneğin *C.krusei* ve *C.glabrata*'nın flukonazol direnci yoğun bakım ünitelerindeki hastalar için çok önemlidir. *Scedosporium apiospermum*, amfoterisin B'ye dirençli iken; *Scedosporium prolificans* tüm antifungallere dirençli bulunmuştur.

Feohifomikoz olgularında; amfoterisin B'nin etkinliği sınırlıdır ve itraconazol'un rolü araştırılmaktadır, tedavide lokalize lezyonun rezeksiyonu zorunludur. Aspergillozda ise cerrahi drenaj ve rezeksiyon gibi yöntemlerin antifungal tedaviye eşlik etmesi gerekebilir ve amfoterisin B'nin tek başına kullanılması yerine bazı antifungallerle (flusitozin, itraconazol) kombine uygulanması önerilir (3,5,12,13,16,17).

İki AML'lı hastanın birisi amfoterisin B +itraconazol tedavisi ile şifa bulurken, diğeri kaybedilmiştir.

Üç no'lu olguda; izole edilen *Scedosporium* cinsinden filamentöz küf mantarının bilinen antifungal dirençliliğinden dolayı cerrahi yöntemlere başvurulmuş, lezyonun çıkarılması sonucunda hasta şifa bulmuştur.

Dört no'lu hastanın tırnak ve deri kazıntısı örneklerinden üretilen *Alternaria* cinsinden dematiyöz küf mantarının neden olduğu feohifomikozda prognozun kötü olduğu, amfoterisin B'nin tedavideki rolünün sınırlı ve cerrahi uygulamaların zorunlu olduğu bilinmektedir. Zaten, hasta da tedavisi devam ederken sistemik bir nedenle kaybedilmiştir. Bu hastadan sadece bir kez örnek alınmakla birlikte; aynı anda alınan iki farklı örnekte de bolca siyah miçel görülmesi ve her ikisinde de *Alternaria* cinsinden mantarın izolasyonu, etkenin bu mantar olabileceğini düşündürmektedir.

Bütün bu veriler, immun sistem yetmezlikli hastalardaki mantar infeksiyonlarının ne denli yaşamsal önemi olduğunu çarpıcı bir biçimde vurgulamaktadır. Bu nedenle, laboratuvar tetkikleri hiç zaman kaybet-

meden uygun şekilde yapılmalı, mikolog, patolog ve klinisyen işbirliği sağlanarak doğru ve çabuk tanı ile bir an önce hastanın tedavisi sağlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Fridkin SK, Jarvis WR:** Epidemiology of nosocomial fungal infections. Clin Microbiol Rev 9:499 (1996).
- Patel R, Paya CV:** Infections in solid organ transplant recipients. Clin Microbiol Rev 10: 86 (1997).
- Voss A, le Noble JLML, Verduyn Lunel FM, Foudraïne NA, Meis JFGM:** Candidemia in intensive care unit patients: Risk factors for mortality. Infection 25:8 (1997).
- Samonis G, Maraki S, Georgiladakis A:** Emerging fungal pathogens. Med Microbiol Lett 5: 310 (1996).
- Crissey JT, Lang H, Parish LC (eds):** Manual of Medical Mycology. Pp 11, 83,176, 226, Cambridge, Oxford, London, Blackwell Scientific (1995).
- Prentice G, Sugar AM:** Candidiasis and aspergillosis. Mycology Newsletter 1: 18 (1998).
- Ruchel R, Kern W:** Chronic systemic aspergillosis (letter to the editor). Mycosis 40:1 (1997).
- Khan ZU, Sanyal SC, Mokaddas E, Vislocky L, Anim JT:** Endocarditis due to Aspergillus flavus. Mycosis 40: 213 (1997).
- Yeğenoğlu Y, Şatana D, Küçükbasmacı Ö, Erturan Z:** AIDS'li bir hastanın biyopsi materyalinden siyah maya izolasyonu. Türk Mikrobiyol Cem Derg 26: 138 (1996).
- Schell WA, Perfect JR:** Fatal, disseminated Acremonium strictum infection in a neutropenic host. J Clin Microbiol 34:1333 (1996).
- Marriott DJE, Wong KH, Aznar E, Markness JL, Cooper DA, Muir D:** Scytalidium dimidiatum and Lecythophora hoffmannii: Unusual causes of fungal infections in a patient with AIDS. J Clin Microbiol 35: 2949 (1997).
- Warren NG, Hazen KC:** Candida cryptococcus and other yeasts of medical importance. In: PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover, RH Tenover (eds). Manual of Clinical Microbiology. p 723. 6th ed. Washington, ASM Press (2000).
- Kennedy MJ, Sigler L:** Aspergillus, Fusarium and other opportunistic moniliaceous fungi. In: PR Murray, EJ Baron, MA Pfaller, FC Tenover RH Tenover (eds). Manual of Clinical Microbiology. p. 765, 6th ed. Washington, ASM Press (2000).
- Rimek D, Zimmermann T, Hartmann M, Prariyachattigul C, Kappe R:** Disseminated Penicillium marneffeii infection in an HIV-positive female from Thailand in Germany. Mycoses 42: 25 (1999).
- Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M, Schwabe O:** Five-year-survey of invasive aspergillosis in a pediatric cancer center long-term survival. Epidemiology, management. Mycosis 42: 431 (1999).
- Oleinik EM, Phyllis Della-Latta BA, Rinaldi MG, Saiman L:** Candida lusitanae osteomyelitis in a premature infant. Am J Perinatol 10: 313 (1993).
- Martone WJ, Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH:**

Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: JV Bennett, PS Brachman (eds). Hospital Infections, p 481, 4th ed. Philadelphia, New York, Lippincott-Raven Publishers (1998).

**5th EUROPEAN CONGRESS OF
CHEMOTHERAPY AND INFECTION
17-20 OCTOBER 2003
RHODES-GREECE**

www.congrex.com/ecc5