

DERİN MİKOZLARIN EPİDEMİYOLOJİSİ; ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ İLE İLGİLİ GÖRÜŞLER VE ANTİFUNGAL DUYARLILIK DENEYLERİ*

A. Serda KANTARCIOĞLU, Ayhan YÜCEL

Background.- Invasive mycoses are deep seated fungal infections involving mucosa and penetrate host tissues. This term actually covers “subcutaneous” and “systemic mycoses”. The virulence factors of the fungus and host immune status play role in the pathogenesis of invasive mycoses. Fungus that possess high virulence causes diseases in immunocompetent individuals. Invasive fungal infections due to low virulence opportunistic fungi are associated with increased morbidity and mortality in immunocompromised patients. Some of these pathogens show resistance to currently available antifungal agents. Understanding the risk factors associated with deep fungal infection may facilitate identification of high risk patients and guide appropriate initiation of antifungal therapy. This paper briefly reviews current knowledge of the changing epidemiology for invasive mycoses, controversial considerations about antifungal prophylaxis, and current status of antifungal susceptibility tests.

Kantarcioğlu AS, Yücel A. Epidemiology of deep mycoses; considerations on antifungal prophylaxis and antifungal susceptibility tests. *Cerrahpaşa J Med* 2001; 32: 184-199.

Mantarlara doğada ve insanın çevresinde sık rastlanır ve bunların bir kısmı insanın doğal mikroflorasının üye-

ridir. Mantarların hastalık yapabilmeleri (patojeniteleri) ile ilgili temel mekanizma onların dokudaki ısıya ve redoks potansiyeli gibi diğer koşullara uyum gösterebilme ve konağın savunmasına karşı dayanma yeteneklerinde saklıdır. Yüksek virülense sahip konidi veya diğer elemanlarının yeterli sayıda alınmasıyla bağışıklığı tam kimselerde de infeksiyon oluşturabilen mantarlar “primer patojenler” olarak nitelendirilmektedir. Bu grupta *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Penicillium marneffei* yer almaktadır. En önemli ortak özellikleri konağa yerleştikleri sırada kendi yapılarında, hücre duvarlarının içeriğinde, metabolizmalarında, enzim sistemlerinde ve çoğalma biçimlerinde büyük değişiklikler oluşturabilme yetenekleridir. Saprofit ve doku şekilleri arasındaki bu farklılık “dimorfizm” kavramıyla açıklanmaktadır. Bağışıklığı tam konakta virulan mantarların oluşturduğu “gerçek mantar infeksiyonları” etken mantarların doğal yaşam ortamlarıyla ilgili olarak belirli bir bölgede endemiktir veya hastanın bir seyahat hikayesi bulunur. Diğer yandan, insan vücudunda mantar infeksiyonlarına karşı çok yüksek bir doğa direnci vardır. İnsanda mantar hastalığı bulunması, herhangi bir yolla savunma mekanizmasının zayıflamış olduğunu gösterir.^{1,2} İstatistiklere göre bu infeksiyonlarda cinsiyet, yaş ve ırk önem taşımaktadır ve etkenler sınırlı coğrafya dağılımı göstermektedirler.

Mantarlar patojenlik özelliklerine, konağın direncine, vücuda giriş kapısına ve alınan mantar miktarına göre değişik tarzda görülebilen mikozlar oluştururlar. İnfeksiyonun başlangıç yerine göre mantar infeksiyonları geniş gruplara ayrılabilir. Buna göre patojen mantarların sebep olduğu infeksiyonlar, “yüzeyel mikozlar” ve “derin mikozlar” olarak ikiye ayrılabilir. Yüzeyel mikozlarda epidermis, saçlar, tırnaklar ve mukozaların en üst tabakaları tutulmaktadır, daha derine nü-

* *Anahtar Kelimeler:* Derin mikoz, Antifungal profilaksi, Duyarlılık deneyleri; *Key Words:* Invasive mycoses, Antifungal prophylaxis, Susceptibility tests; *Alındığı Tarih:* 20 Aralık 2000; Dr. A. Serda Kantarcioğlu, Prof. Dr. Ayhan Yücel; İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Dr. A. Yücel, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s3/013r1.htm>

fuz ve sistemlere yayılma yoktur. Derin mikozlarda ise daha derin tabakaların tutulması söz konusudur ve iç organlara yayılma olabilir.^{3, 4}

Yüzeysel mikoz grubunda başlıca dermatofitozlar, pityriasis versicolor, tinea nigra, piedra, otomikoz, keratomikoz gibi infeksiyonlar ve kandidiyazın yüzeysel şekilleri yer alır. İnfeksiyonların çoğu ılımlıdır, çabuk tanınır ve tedaviye yanıt genel olarak iyidir. Dermatofitozların derinlere geçtiği ender birkaç olgu dışında tutulumları epidermis, saç ve tırnakların keratinli dokularıyla sınırlıdır.

Derin mikozlar ise mantarın epidermis ve mukozadan daha derinlere doğru gidip tutunduğunu gösterir. Ekseri iç organlar tutulur. Derin mikozlar “deri altı” ve “sistemik mikozlar” olarak ayrılmaktadır.^{3,4} Bunlardan dermis, deri altı dokusu ve kemiklerin tutulumu subkutan (derialtı) mikozlar olarak adlandırılmaktadır. Hastalık ekseri giriş kapısıyla sınırlı kalır veya yakındaki dokuya yayılır, kan veya limf sistemi yoluyla daha fazla yaygınlaşması nadirdir.³

Başta ağız olmak üzere insanın sindirim sisteminde kommensal olarak bulunan başta *C. albicans* olmak üzere diğer *Candida*'lar konağın normal savunma sistemi bozulduğunda mukozalarda, deri altında veya derine yerleşik infeksiyonlar yapabilirler.³ *Candida* infeksiyonlu AIDS'lilerde hücre aracılığı ile bağışıklık özür-lülüğü, antikorlarla ilgili bağışıklık yanıt-tan daha fazla sorumlu görülmektedir. Dolayısıyla HIV infeksiyonlu kişide hastalık çoğunlukla endojen kaynaklıdır.⁵

Derin mikozlarda genellikle hayvandan insana, insandan insana bulaşma yoktur; bunlar ekseri endemik, nadiren epidemiktirler. Blastomikoz ve histoplazmozda ven ve plasenta yoluyla geçiş de bildirilmiştir.⁶ Eksojen kaynaklı mantarların giriş kapısı ekseri solunum yolu ve küçük travmalara bağlı olarak deridir. Bazı mikozlarda ya-

yılma lenf damarları boyuncadır.

Derin mikozlardan ayrılan mantar cins ve türleri son yıllarda giderek daha geniş bir yelpazeye yayılmakta, artık bitki patojenleri ve çürükcül mantarlarla insanda hastalık etkeni olarak karşılaşılmaktadır. Derin mikoz etkeni olarak bildirilmiş başlıca mantarlar Tablo I'de gruplandırılmıştır.

Derin mikozların patogeneğinde mantarın virülensi ve konağın bağışıklığı rol oynamaktadır. Bunlar patojenitesi konağı tarafından tayin edilen etkenlerin sebep olduğu infeksiyonlardır. Ciddi sebeplerle vücut direnci kırılmış hastalarda derin mantar infeksiyonları önemli morbidite ve mortalite sebebi haline gelmiştir. Bu hastalarda infeksiyonun tipi ve ciddiyeti; bağışıklık bozukluğunun derecesi, hastaya uygulanan tedavi ve epidemiyolojik faktörlere göre değişir. Bugün eskiye göre daha fazla kişinin mantar hastalığına yakalanma riski taşıdığı öne sürülmektedir.⁷

Hazırlayıcı (Predispozan) Faktörler

Mantar infeksiyonlarına duyarlılığı artıran başlıca risk faktörleri uzun süreli ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, bağışıklığı baskılayan maddeler, damar içi kateterler, hiperalimentasyon, üriner kateterler, geçirilmiş cerrahi girişim, yanık ve travmalar, diabetes mellitus olarak sayılabilir.^{1,8}

Yüksek risk gruplarından kanserli hastalardaki infeksiyonlarda, şiddetli anti-tümör tedavisi alma sonucunda uzun süreli nötropeni (çevre kanında parçalı nötrofillerin sayısının 500/mm³'ün altına düşmesi) ve ciddi mukoza tahribi başlıca hazırlayıcı sebeplerdir.^{8,9}

Yanıklar ve travmalar da yüksek risk yüklemekte, bunu kalp cerrahisi gören hastalar izlemektedir. Kemikliği transplantasyonu yapılmış hastalarda mantar infeksiyonları için risk faktörleri olarak granülositopeni, sitotoksik tedavi, geniş

spektrumlu antibiyotik kullanımı, kortikosteroid tedavisi (>1-1.5 mg/kg), akut lösemi relapsı sayılmaktadır.⁸ Bağışıklığı baskılanmış hastalarda *Aspergillus* osteomyelitleri için predispozan faktörler de, uzun süreli nötropeni, hematolojik malinyiteler, kemoterapi, önceki spinal travma veya cerrahi girişim hikayesi, allograft transplantasyonu, sistemik kortikosteroid kullanımı ve diğer bağışıklığı baskılayıcı uygulamalar olarak sıralanmaktadır.¹⁰

Hematolojik neoplastik hastalıkta kandidemi için; antibiyotik kullanımı, kateter uygulanması, hiperalimentasyon, kanser tedavisi ve bağışıklığı baskılayıcı tedavi ile organ nakilleri gibi çok sayıda risk faktörü belirlenmiştir. Hematolojik malinyiteli hastalarda mikozların %20-40'ının dissemine olduğu ve %70'den fazlasının ölümle sonuçlandığı; bağışıklık baskılayıcı tedavi alanlarda ve organ nakli yapılanlarda kandidozun ve ayrıca bu olguların %15-20'sini oluşturan aspergillozun en sık karşılaşılan mantar infeksiyonları olduğu bildirilmiştir.¹¹ Kanserli hastalarda kandideminin araştırıldığı 249 olguyu kapsa-

yan bir surveyans çalışmasında tümörlü 90 olgunun %70'inden (63) ve 159 hematoloji hastasının %36'sından (58) *C.albicans* ayrılmış; %39'u (97/249) ölümle sonuçlanmış; *C. glabrata*'nın en yüksek mortalite oranına sebep olduğu saptanmıştır.¹² Santral ven kateterlerinin operasyon sonrası bakteriyemi veya fungemi dolayısıyla sepsis sebebi olma olasılığının incelendiği bir laboratuvar çalışmasında da *Candida* spp. (%32.4) ve *Staphylococcus* spp. (%33.9) kateter uçlarından en sık ayrılan organizmalar olmuştur.¹³

Mantar infeksiyonlarının altında yatan hazırlayıcı faktörlerinin anlaşılmasının yüksek risk gruplarının tanımlanmasına ve antifungal tedaviye yön vereceği düşünülmektedir.

Yüksek Risk Grupları

Kanserli hastalarda derin mikozlar önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olarak öne çıkmaktadır.¹⁴ Bu infeksiyonlarda, yoğun antitümör tedavisi sonucunda nötropeni ve ciddi mukoza tahribi başlıca risk gruplarıdır, ancak yanıklar ve

Tablo I. Başlıca Derin Mikoz Etkenleri⁷

Fırsatçı Patojenler	Endemik Dimorfik Mantarlar	Subkutan Patojenler
<i>Candida</i> ve diğer mayalar	<i>Fusarium</i> türleri	<i>Sporothrix schenckii</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Scopulariopsis</i> türleri	Kromoblastomikoz etkenleri
<i>C. glabrata</i>	<i>Trichoderma</i> türleri	<i>Cladosporium</i> türleri
<i>C. parapsilosis</i>	Zigomisetler	<i>Fonseca</i> türleri
<i>C. tropicalis</i>	<i>Absidia</i> türleri	<i>Phialophora</i> türleri
<i>C. krusei</i>	<i>Mucor</i> türleri	Misetoma etkenleri
Diğer <i>Candida</i> türleri	<i>Rhizomucor</i> türleri	<i>Pseudallescheria boydii</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>	<i>Rhizopus</i> türleri	<i>Madurella grisea</i>
<i>Trichosporon</i> türleri	Feohifomisetler	
<i>Rhodotorula</i> türleri	<i>Alternaria</i> türleri	
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Bipolaris</i> türleri	
<i>Malassezia</i> türleri	<i>Curvularia</i> türleri	
Hiyalohifomisetler	<i>Exerohilum</i> türleri	
<i>Aspergillus</i> türleri	<i>Pneumocystis carinii</i>	

travmalar da yüksek risk yükler, bunu kalp cerrahisi gören hastalar izlemektedir.⁸ Otopsi verilerine göre katı tümörlü hastaların %5'inin, limfomahlının %10-15'inin, lösemililerin ve kemik iliği transplantasyonu yapılanların %20'sinin invaziv mantar enfeksiyonu histolojik bulgularla kanıtlanmıştır.⁹

Kanserlilerde antibiyotiklerin yaygın kullanımı endojen floranın dengesini değiştirmekte ve mantarların gelişmesini uyarmakta; diğer yandan nötrofiller, limfositler ve makrofajlar dahil konağın bağışıklık sisteminin bozulması mantar gelişmesine izin vermektedir. Buna eklenen kemoterapi veya radyasyon terapisi sırasında üst ve alt gastrointestinal yol mukozasında oluşan ülserleşmeler dissemine kandidiyazın başlıca kaynağı sayılmakta; kolonizasyon ve derin dokulara ilerlemeyi kan yoluyla yayılma izlemektedir. Hastanın nötrofil sayımı uygun olduğunda dahi bu hücrelerin anormal fonksiyon görmeleri ile kemik iliği transplantasyonundan sonra aspergilloz ile sıklıkla karşılaşıldığı bildirilmiştir.⁹

Bu hasta gruplarında özellikle *Candida* türleriyle gelişen enfeksiyonların son 20 yılda belirgin artış gösterdiği, önemli bir morbidite ve mortalite sebebi haline geldiği dikkati çekmektedir. Bir tıp merkezinde çeşitli *Candida* türlerinin yol açtığı hematogen kandidiyazın epidemiyolojisini incelemek üzere 1988-1992 yılları arasındaki kayıtlar retrospektif olarak incelenmiş, 491 enfeksiyon hikayesinin %21'inin yoğun bakım ünitesinde %24'ünün cerrahi birimde ve geri kalanın diğer tıbbi birimlerde olduğu; altta yatan hastalıkların lösemi, limfoma veya miyeloma, katı tümörler olduğu; enfeksiyondan önce bağışıklığı baskılayan sebeplerin nötropeni (%47), kemoterapi (%71), adrenal kortikosteroidler (%84), geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı (%62), bakteri enfeksiyonları (%57), parenteral beslenme (%46), abdominal cerrahi (%17), santral ven kateteri (ilişki kurulmuş %9, olasılıkla ilişkili %9,

ilişkisiz %30, diğer %52), antifungal profilaksi (%18), yalnızca flukonazol profilaksisi (%9) olarak belirlendiği bildirilmiştir.¹⁵

1952-1992 yılları arasında kanserli hastalarda bildirilen 1591 sistemik *Candida* enfeksiyonu gözden geçirilmiş; farklı merkezlerde bildirilen patojenler sıralandığında *C. albicans* %46, *C. tropicalis* %25, *C. glabrata* %8, *C. parapsilosis* %7 ve *C. krusei* %4 olarak bulunmuştur.¹⁶

Pediyatrik kanser grubundan yoğun dozda kemoterapi uygulanan hastalarda invaziv aspergilloz insidensi 5 yıl için prospektif olarak değerlendirilmiş % 6.8 (13/189), primer tutulum yeri akciğer (12 olgu) olarak belirlenmiş, bunların üçünde dissemine olmuştur. Hastaların tanımdan önce en az 14 gündür nötropenik oldukları ve sistemik antifungal tedavi almakta oldukları da belirlenmiştir.¹⁷ McCullers ve ark. hepsi lösemili olan 12 çocuk hastada *Candida* menenjitini geliştirdiğini, olguların 11'inde tek bir türün (*C. tropicalis*) sorumlu olduğunu, tümünün ölümle sonuçlandığını bildirmişler; *Candida* meninjitinin nadir bir hastalık olmakla beraber, en sıklıkla yeni doğanlarda ve yeni cerrahi girişim geçirmiş kimselerde görüldüğünü ancak *C. tropicalis*'in merkez sinir sistemi enfeksiyonlarından ayrılmasına dikkati çekmişlerdir.¹⁸

İtalya'da bir yılı kapsayan 18 merkezli bir surveyans çalışmasında kanserli çocuklarda dolaşım sistemi enfeksiyonu etkenleri, nötropenik olan ve olmayanlarda benzer olup Gram pozitif koklar (%45), Gram negatif çomaklar (%42) ve mantarlar (%9) olarak sıralanmıştır.¹⁹

Bağışıklık baskılayıcı tedavi alan veya organ nakli olan hastalarda en sık karşılaşılan mantar enfeksiyonları kandidiyaz ve aspergilloz olarak belirlenmekte, ileri aşamalarda *Pneumocystis carinii* pnömonisi de görülebildiği bildirilmektedir. Hematolojik maligniteli hastalardaki mikozların %20-40'ının dissemine ve %70-

den fazlasının ölümcül olduğu yazılmıştır. Hematolojik neoplastik hastalıkta en sık (olguların %14-20'si) karşılaşılan mantar enfeksiyonu invaziv aspergilloz olmaktadır, mortalite oranlarının %95'e vardığı bildirilmektedir. Derin invaziv kandidiyaz; fungemi, dissemine kandidiyaz ve tek bir organa yerleşik kandidiyaz şeklinde görülebilir.¹¹

Kemoterapiyi izleyen derin ve uzun süreli nötropeni sistem mikozları için başlıca risk faktörünü oluşturmaktadır. Bu grupta dissemine mantar enfeksiyonları ile ilgili mortalite yüksektir ve klasik amfoterisin B (amp B) böbreklerde toksisiteye sebep olmaktadır.^{11, 20}

Hematolojik maligniteli çocuklarda da mantar enfeksiyonlarının giderek büyüyen bir sorun oluşturduğu, kemoterapi sırasında oluşan nötropeni ile mantar kolonizasyonunu ve ardından enfeksiyon için risk unsuru oluşturduğu düşünülmektedir. Bu konuda yurdumuzda 52 hasta ile yapılan bir çalışmada *C. albicans* ile kolonizasyon 36 (%69.2) bulunmuştur. Kanıtlanmış üç sistemik mantar enfeksiyonunun ikisi kandidemi ve biri *Aspergillus*'lara bağlı beyin apsesidir.²¹

Amerika'da Tennessee Üniversitesi Araştırma Hastanesinde mikrobiyoloji ve patoloji laboratuvarlarının 34 yıllık kayıtları retrospektif olarak incelenmiş, pediatrik kanser hastalarında kültürle belgelenen *Aspergillus* enfeksiyonlu 66 hasta bulunduğu, bunların 23'ünde dissemine, 43'ünde lokalize hastalık saptandığı, en sıklıkla tutulan organın akciğerler olduğu, en sık karşılaşılan altta yatan hastalığın lösemi olduğu, risk faktörlerinin nötropeni, bağışıklık bozukluğu ve önceki antibiyotik tedavisi olarak belirlendiği, şiddetli tıbbi ve cerrahi takibe rağmen tanımı izleyen beş yıl içinde mortalitenin %85 olduğu bildirilmiştir.²²

Aspergillus'lara bağlı enfeksiyonların büyük çoğunluğu konidilerin solunmasıyla alınır ve bunlar hastanede yatan diren-

ci kırık hastalarda soruna yol açmaktadır, tedaviye rağmen ölümlerle sonuçlanan invaziv akciğer aspergillozu oranının olguların %50'sinden fazla olduğu yazılmıştır.²³ Burun ve paranasal sinüs de giriş kapısı olabilir ve kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda *Aspergillus* sinüzitlerinin ekseri ölümcül olduğu bildirilmiştir.²⁴

Havadaki *Aspergillus* yoğunluğu ile invaziv hastalık veya kolonizasyon arasındaki korelasyonu araştıran moleküler epidemiyoloji çalışmaları da yapılmıştır. Dış ortam konidi düzeyi genelde 1-5 cfu m⁻³ olarak bildirilmektedir. Bir hastanenin onkoloji bölümünün oda ve koridorlarından 54 hafta boyunca hava örnekleri toplayarak *Aspergillus* konidilerinin yoğunluğunu inceleyen Hospenthal ve ark.²³ örneklerde *A. fumigatus* ve *A. flavus* konidilerinin ortalama 1.83 cfu m⁻³, diğer *Aspergillus* spp. konidilerinin ortalama 2.83 cfu m⁻³ olduğunu; yoğunluğun mevsimle korele olmadığını saptamışlar; 22 yıllık dönemin otopsi sonuçlarına göre bu hastanede yılda ortalama 6.6 aspergilloz olgusu bulunduğu, olgu insidensinde mevsimsel değişiklik olmadığı, dolayısıyla ne tüm aspergilloz olguları insidensinde ne de hava kaynaklı konidilerin yoğunluğunda mevsimle ilgili bir patern gözlemlenmediği sonucuna varmışlardır. Ortam örneklerinden ve invaziv hastalıklardan ayrılan *Aspergillus*'ların DNA düzeyinde karşılaştırılması yapıldığında hastalardan ayrılan üç köken ile ortamdaki ayrılanlar arasında benzerlik bulunduğu gözlemlenmiş, ancak mevcut veri tabanının kesin bir bağlantı sağlayamadığı, enfeksiyonun kaynaklarını açıklayacak daha ileri moleküler epidemiyoloji çalışmalarının gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bir lösemi ve kemik iliği transplantasyon ünitesinde invaziv aspergilloz olguları ile ortam arasındaki ilişki araştırılmış, beş hastanın ikisinden ayrılan *A. flavus* kökenlerinin ortamdaki ayrılanlarla identik olduğu saptanmıştır.²⁵

Hastanede yatan kanserli hastalarda nozokomiyal kandidemiye sebep olan *C. albicans* dışındaki *Candida* türlerinin araştırıldığı bir çalışmada 45 hastadan 12 *C. krusei*, 14 *C. parapsilosis*, 7 *C. glabrata*, 6 *C. tropicalis*, 2 *C. guilliermondii*, 2 *C. lusitaniae*, 1 *C. stellatoidea* ve 1 *C. rugosa* ayrılmıştır.²⁶ Bu hastalarla 75 *C. albicans* fungemisi arasında yalnızca iki farklı risk faktörü bulunmuştur. Amfoterisin B ile yapılan önceki empirik tedavi *C. albicans* fungemilerinde daha sık ve flukonazol ile yapılmış empirik tedavinin *C. albicans* dışı *Candida*'larla oluşan fungemilerde daha sık rastlandığı gözlemlenmiştir. Altta yatan hastalık, kemoterapi, antibiyotik profilaksisi veya tedavisi, kortikosteroid tedavisi, kateter uygulanması, mukozit, sitotoksik kemoterapi ve nötropeni gibi diğer risk faktörleri insidensinin her iki grupta benzer olduğu saptanmıştır. İncelenen kanserli hastalarda mortalite *C. albicans* fungemileri ve *C. albicans* dışı fungemiler arasında fark bulunamamıştır.

Atlanta ve San Francisco sakinlerinde (5.34 milyon) 1992-1993 yılları arasında topluma dayalı prospektif kandidemi surveyans çalışması yapılmış, yıllık ortalama kandidemi insidensi 100.000 nüfusta 8, en yüksek insidens ≤ 1 yaş çocuklarında (100.000'de 75) olarak saptanmıştır. Altta yatan koşullar kanser (%26), karın cerrahisi (%14), diabetes mellitus (%13) ve HIV enfeksiyonu (%10)'dur. Olguların %47'sinde *C. albicans* dışındaki *Candida* türleri (*C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*) ayrılmıştır.²⁷

Hematolojik malignitelilerde 1990-1998 yılları arasında mukokutanöz enfeksiyonların incelendiği bir çalışmada *Staphylococcus aureus*'un önde gelen patojen olduğu, viral enfeksiyonlarda herpes simplex virüs tip I ve daha az olarak varicella zoster virus belirlendiği; orofaringeal ve özofagus mikozlarında da *Candida* spp. ayrıldığı bildirilmiştir.²⁸ İnhalasyon kortikosteroid kullananlarda ağız kandidiyazının sıklıkla görülen bir yan etki olduğu dü-

şüncesinden hareketle üç yıllık bir sürede astım tedavisi uygulanmış olan 27.000 kişilik bir grubun retrospektif analizi yapılmış; ağız kandidiyazı oranı %7 bulunmuş, kortikosteroidin dozu ve kullanma süresi arttıkça riskin de anlamlı olarak arttığı saptanmıştır.²⁹

Mukoza zarlarındaki *Candida* enfeksiyonları genelde T-limfosit özürleri, HIV enfeksiyonu da dahil diğer limfosit özürleri, hipoparatiroidizm gibi endokrin düzensizlikleri, antimikrobiyal maddeler ve astımlılarda inhale steroid kullanımı ile ilişkilendirilmektedir.⁸ Diğer yandan, 1970'li yıllarda invaziv mantar enfeksiyonları ile hematolojik maligniteli hastalarda karşılaşılmakta ve tüm enfeksiyonlar içindeki payı %20-30 arasındayken 1980'lerde AIDS epidemisi ile fırsatçı mikoz gelişme riski yüksek olan yeni bir grup daha eklenmiştir.^{30, 31}

HIV seropozitif kimselerde ve AIDS'lilerde orofaringeal mikozlardan *Candida dubliniensis*'in etken olarak ayrıldığı olgu bildirimlerinin sayısı giderek artmakta; insan normal florasının üyesi olan bu mantarla HIV negatif bağışıklığı baskılanmış diğer hastaların değişik vücut bölgelerine ait örneklerde de karşılaşılabilmekte; bu hastalarda damar içi ilaç kullanımı ile cinsel ilişkiler de birer risk faktörü olarak sayılmaktadır.³²

HIV enfeksiyonlu bağışıklık yetersizliği olan her yaş grubundan çocuklarda mukoz ve derin mantar enfeksiyonları başlıca morbidite ve mortalite sebebi ve antifungal direnç de sorun oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda hem derin mikozlardan hem de mukoz enfeksiyonlarından *Candida* spp. sıklıkla ayrılmaktadır. HIV enfeksiyonlular *Pneumocystis carinii* ve *Cryptococcus neoformans* ile ayrıca *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Penicillium marneffeii* ve diğer endemik mantar enfeksiyonlarına açıktırlar.³³

Cr. neoformans bağışıklığı tam konaklarda derin mikozlara sebep olabilirken;³³⁻³⁶

bağışıklığı baskılanmış kimselerde yaşamı tehdit eden infeksiyonlar oluşturabilir. Bu mantarın AIDS'lilerde en sık karşılaşılan sistemik fırsatçı mantar infeksiyonu etkeni olduğu ve ekseri merkez sinir sistemini tuttuğu bildirilmektedir.^{4, 6, 37-39} Avustralya ve Yeni Zelanda'da 1994-1997 yıllarını kapsayan topluma dayalı prospektif bir epidemiyoloji çalışmasında klinik belirtiler, konağın bağışıklık durumu ve kriptokokların varyeteleri incelenmiş; 312 hikayede *Cr. neoformans* var. *neoformans* oranının %85 (%98'i bağışıklığı baskılanmış); *Cr. neoformans* var. *gattii*'nin %15 (%44'ü bağışıklığı tam) olduğu; hastalığın klinik belirtilerinin büyük ölçüde konağın bağışıklık durumu ve mantarın varyetesi ile ilgili olduğu gözlemlenmiştir.⁴⁰

Cr. neoformans'ın olası virülens faktörlerinin araştırması üzerinde yoğunlaşılması; 37°C'de üremesinin yanı sıra özellikle hücre dışı polisakkarit kapsülü ile melanin sentezinde rol oynayan ve bu mantarın BOS'da gelişmesini sağlayan difenol oksidaz enzimi ve ayrıca çaprazlama tipleri üzerine dikkatlerin çekildiği, hatta primer patojenler arasında sayılmasının tartışıldığı görülmektedir.³⁹

Pankreas ve karaciğer trasplantasyonu yapılmış kimseler, yoğun bakım ünitesinde yatanlar, altta yatan ciddi hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği bulunanlar gibi belirli yüksek risk gruplarında ciddi mantar infeksiyonları hastaların %5-10'unda ölüme sebep olmaktadır. Ancak nötropenik olmayan hastalarda antifungal ilaç profilaksisinin kullanımı tartışılmaktadır.⁴¹ Pankreas transplantasyonu yapılmış hastalarda başlıca infeksiyonun kandidiyaz (%7-14) olduğu, başlıca risk faktörlerinin alıcı ve vericinin yaşları, periton diyalizi ve diğerleri olduğu yazılmıştır.⁴²

Kaynaklarda karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda invaziv aspergilloz oranı %1-%8 arasında, ortalama ortaya çıkış zamanı 16-17 gün, başta gelen risk faktörleri böbrek yetmezliği ve diyaliz uygulanması olarak bildirilmiştir. Bu hasta-

ların yüksek derecede invaziv kandidiyaz riski de taşıdıkları, transplantasyon sonrası derin *Candida* infeksiyonu ile karşılaşılma oranının % 62-91 arasında olduğu da kaydedilmiştir.⁴²

1994-1997 yılları arasında bir merkezde karaciğer transplantasyonu yapılmış 90 hastanın (88 erkek, 2 kadın, yaş ortalaması 48, aralığı 32-67) tıbbi kayıtları transplantasyondan sonraki ilk 120 günde mantar infeksiyonu açısından retrospektif olarak gözden geçirilmiştir. İnfeksiyon; kan, idrar (<10⁵ CFU/ml), BOS, periton sıvısı, derin doku örneklerinden elde edilen pozitif kültürle belirlenmiş; yüzeysel infeksiyonlarla asimptomatik kolonizasyonlar çalışmanın dışında bırakılmıştır. Bütün hastalara antibiyotik ve bağışıklığı baskılayıcı tedavi uygulanmıştır. Mantar profilaksisi, bu süre içinde oral klotrimazol (10 mg günde 5 kez) olarak sürdürülmüştür. 32 hastadan (%38) bir veya daha çok mantar ayrılmış; *Candida albicans* (%71), *C. torulopsis* (%20), *C. tropicalis* (%6), diğer *Candida* türleri (%6), *Aspergillus fumigatus* (%11) ve *Cryptococcus neoformans* (%3) oranında bulunmuş; mantar infeksiyonundan sonra ortalama yaşam süresi 21 gün (aralığı 3-64 gün) olarak saptanmış ve böbrek yetmezliği olanlarda (serum kreatinin >2.5 mg/dL) olanlarda infeksiyonun daha sık karşılaşıldığı bildirilmiştir.⁴³

Karaciğer transplantasyonundan sonra derin mantar infeksiyonu insidensini, en sık karşılaşılan patojen mantarları, risk faktörlerini ve mortaliteyi belirlemek amacıyla üç yıllık bir sürede 90 hastayı kapsayan bir inceleme yapılmış, 35 hastadan (%38) bir veya daha çok mantar ayrılmış; *Candida*, *Aspergillus* ve *Cryptococcus*'lar etken olarak belirlenmiş; transplantasyondan sonra mantar infeksiyonu gelişmesi süresinin ortalama 15 gün, infeksiyondan ölüme kadar canlı kalma süresinin ortalama 21 gün olduğu, böbrek yetmezliği olan hastalarda mantar infeksiyonu oluşmasının anlamlı olarak daha

yüksek bulunduğu bildirilmiştir.⁴³

Akciğer transplantasyonu sonrası hastaların solunum yolu örneklerinden *Aspergillus* üretilmesi %9-68 (ortalama %29) arasında bildirilmiştir. Akciğer transplantasyonu yapılanların solunum yollarında *Aspergillus* kolonizasyonu invaziv aspergilloz belirtgeni olarak düşük pozitiflikte olsa da solunum yolu örneklerinden bu mantarın ürediği hastalarda transplantasyondan sonraki 6 ay içinde invaziv aspergilloz gelişmesi olasılığı 11 kat daha fazladır.⁴²

Böbrek transplantasyonundan sonra *Aspergillus* türleri, *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Mucor* ve *Rhizopus* türleri post-transplant morbidite ve mortaliteye sebep olan infeksiyonlar oluşturmaktadırlar.⁴⁴ Böbrek transplantasyonu yapılmış 542 hastada nörolojik komplikasyonların araştırıldığı bir incelemede en sık karşılaşılan meninjit erkenleri *Cr. neoformans*, *Listeria monocytogenes* ve *Mycobacterium tuberculosis* olarak sıralanmıştır.⁴⁵

Periton diyalizi yapılan hastalarda mantar peritoniti riski bulunduğu; tedavi ile birlikte kateterin çıkarılmasının etkili olduğu bilinmektedir.1985-1998 arasında bir merkezde 246 hastaya periton diyalizi uygulanmış bu hastalardan 19'unda mantar peritoniti ile karşılaştığı, patojenlerin mayalardan sonra ikinci sırada *Aspergillus*'lar olduğu, mantar peritoniti insidensinin hastanın yaş ve cinsiyetinden etkilenmediği, tanımdan sonraki 1 ay içerisinde hastaların %37'sinin öldüğü bildirilmiştir.⁴⁶

Tüberkülozda bağışıklık yetmezliği veya baskılanması sebebiyle bu hasta grubu da fırsatçı mantar infeksiyonlarına açıktır. Tüberkülozlu hastalarda makrofajlarda, monositlerde ve T hücrelerinde çeşitli fonksiyon bozuklukları onları fırsatçı mantar infeksiyonlarına duyarlı kılar. İran İsfahan'da tüberküloz şüpheli hastalarda fırsatçı mantarların insidensinin a-

raştırıldığı bir çalışmada 200 hastadan 36 maya (%18), yedi hipli mantar (%3.5) ayrıldığı; bunların türlere göre dağılımının *C. albicans* (%13), *C. glabrata* (%1.5), *C. tropicalis* (%1.5), *C. parapsilosis* (%1), *C. krusei* (%0.5), *Rhodotorula rubra* (%0.5), *Aspergillus fumigatus* (%2), *A.niger* (%0.5), *Streptomyces griseus* (%0.5) olduğu bildirilmiştir.⁴⁷

Kronik obstrüktif akciğer hastalığının da mikozlara duyarlılığı arttırabildiği vurgulanmaktadır. Barcelona Üniversitesi hastanesinde üç yılda karşılaşılan dokuz KOAH'lı hastada radyografi bulgularıyla saptanan ve otopsi bulgularıyla doğrulanan invaziv veya yarı invaziv aspergilloz olguları yayınlanmış;⁴⁸ Brezilya'da KOAH'lı yaşlılarda üç kronik akciğer histoplazmoz olgusu⁴⁹ ve Amerika'da KOAH'lı bir hastada vertebral *Aspergillus* osteomyeliti bildirilmiştir.¹⁰ Bu bildirimlerde ortak olarak sistemik kortikosteroid tedavisi risk faktörü olarak vurgulanmıştır.

Mantar pnömonilerinde en sıklıkla karşılaşılan etkenler dimorfik mantarlar (*Blastomyces*, *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Paracoccidioides*, *Sporothrichum* ve *Penicillium marneffeii*), her yerde bulunabilen mantarlar (*Cr. neoformans* ve *Candida*'lar), hiyalen küfler (*Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Trichosporon*), dematiaceous mantarlar (*Alternaria*, *Bipolaris*, *Curvularia*, *Pseudallescheria* ve *Xylophypha*) ve *Pneumocystis carinii* olarak sayılmaktadır.⁵⁰

Japonya'da 1969-1994 arasındaki patolojik otopsi olgularının analizi ile visseral mikozların epidemiyolojisi araştırılmış; yıllık toplam patolojik otopsi sayısının 1969'da %1.60'dan 1990'da %4.66'ya yükseldiği, bunlar arasında en çok kandidiyaz ve aspergillozun arttığı saptanmıştır. 1989'a kadar önde gelen etken *Candida*'ları *Aspergillus* ve *Cryptococcus* izlemiştir; 1991'de *Aspergillus Candida*'nın önüne geçmiştir. İç organ mikozlarının altında yatan başlıca hastalık lösemiye katı

kanserler ile diğer bir kısım kan hastalıkları izlemiştir.⁵¹

Tayland'da 1988-1991 arasında bildirilmiş 254 sistemik mikoz olgusu incelenmiş, en sıklıkla karşılaşılanların aspergilloz, kandidoz, kriptokokkoz olduğu; 1992'de 30 kriptokokkoz olgusunun 27 AIDS'lide görüldüğü, 1993'de ise artarak 57 olgunun 49 AIDS'lide gerçekleştiği saptanmıştır. 1993'de sekiz AIDS'li olguda *Penicillium marneffe* saptandığı; iki serebral feohifomikoz olgusu kaydedildiği, bunların birinin idiopatik trombositopenik purpura şikayeti olan 7 yaşında bir erkek çocuktan ayrılan *Xylophypa bantiana*, diğerinin 32 yaşında bir kadın hastadan ayrılan *Fonseca pedrosoi* olduğu belirlenmiş, histoplazmozun ise bu ülkede sporadik olarak gözlemlendiği yazılmıştır.⁵²

ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ İLE İLGİLİ GÖRÜŞLER

Derin mikoz etkenlerine karşı antifungal profilaksi uygulanıp uygulanmaması konusunda farklı görüşlerin ortaya konduğu dikkat çekmektedir.

Organ transplantasyonu yapılmış hastalarda antifungal ilaç profilaksisinin başarılı olduğu bildirilmiş yayınların yanı sıra yüksek doz flukonazolün mantar infeksiyonunu azaltmadığı yönünde bildirimler de bulunmakta; bir yandan bu ilaca dirençli *Candida albicans* kökenleri ortaya çıkarken, diğer yandan *C. albicans* dışındaki *Candida*'larla kolonizasyon ve infeksiyonlar da bildirilmektedir.⁴¹ Katı organ transplantasyonu hastalarında antifungal profilaksinin *Aspergillus*'lar için klinik yararı henüz tam belirlenemediğinden; invaziv kandidiyazı önlemek için ise direnç ortaya çıkması olasılığı sebebiyle ancak yüksek risk grubu hastalarda uygulanması önerilmektedir.⁴²

Antifungal profilaksiden yarar görebilecek olan hastaların ayırımında bir ölçüt; hastanın yüksek risk gruplarından birine

dahil olması ve o grupta insidensi yüksek olan bir mantarla kolonizasyonun saptanması durumunun dikkate alınmasıdır.⁵³

Uzun bir süre nötropenik olarak kalan bir çok hastaya antifungal tedavi uygulanmaktadır. Bu infeksiyonların klinik ve laboratuvar tanımı ne duyarlı ne de özgün değildir ve genelde invaziv mantar infeksiyonunun erken belirlenmesiyle sınırlıdır. Halen kullanılmakta olan çeşitli önlemlerin ciddi mantar infeksiyonlarını önlemede ne kadar etkili olduğu açıklık kazanmamıştır. Flukonazol, itrakonazol ve aerosol halindeki amp B'nin profilaktik olarak kullanımı ve mevcut antifungal-lerin yeni formüllerinin sunulması bazı hasta gruplarında sistemik mantar infeksiyonu insidensini azaltabileceği; mantar infeksiyonu ön tanımlı hastaların dissemine infeksiyon işaretleri açısından daha yoğun ve dikkatli izlenmesinin gerektiği; erken tanımın uygun tedaviye yol gösterebileceği ve mortaliteyi önleyebileceği yazılmıştır.¹¹

Kanserli hastalardaki mantar infeksiyonlarının tedavi stratejilerinin antifungal-lere direnç, toksisite, ilaç etkileşimleri ve maliyet ile kısıtlanmakta olduğundan bu kısıtlılıkları aşmak için neoplastik hastalıklı yüksek risk grubu hastalardaki derin mikozların önlenmesi ve tedavisi için vorikonazol, posakonazol, ravukonazol gibi triazol-ler ve ekinokandinler gibi yeni antifungaller geliştirilmektedir.^{11,14} Akut lösemili hastalarda da invaziv mantar infeksiyonları sebebiyle mortalite giderek arttığından antifungal profilaksinin etkinliği üzerinde de çalışılmaktadır. İntravenöz veya aerosol halinde amfoterisin B profilaksisinin etkili bulunduğu çalışmalar⁵⁴⁻⁵⁶ yayınlanmıştır; diğer yandan bu ilaç ile yapılan empirik tedavinin dirençli *C. albicans* kökenlerinin fungemiye yol açmasında bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.²⁶

Yeni antifungaller geliştirilmekteyse de birçok ülkede ve yurdumuzda halen siste-

mik mikozlarda kullanılabilir lisanslı ilaç sayısı da sınırlıdır.

Ağır *Candida* infeksiyonlarının insidensindeki hızlı artış karşısında Amerika, Avrupa ve Japonya'dan 22 katılımcının kandidemi, kandidüri, hepatosplenik kandidiyaz (kronik sistemik kandidiyaz), kandida endoftalmiti ve kandida peritoniti dahil derin kandidiyaz tiplerinin önlenmesi ve tedavisi ile ilgili stratejileri tartışıldığı bir konsensus konferansı gerçekleştirilmiş; kaynağında belirtildiği gibi burada ortaya atılan sorular ve yanıtlar bir rapor halinde yayınlanmıştır.⁹

Bu konferansta polyenler ve azollerin profilaksi amacıyla kullanımları tartışılmış; nistatin ve amfoterisin B ile imidazolollerden mikonazol, ketokonazol ve klotrimazol ile yapılmış bir kısım eski çalışmalarda bu ilaçların yüzeysel infeksiyonlarda daha etkin fakat sistemik olanları önlemede etkisiz olabildiklerinin öne sürülmüş olduğu; bazı çalışmalarda flukonazolün profilaksi amacıyla kullanımının derin mantar infeksiyonlarını azalttığı bildirildiği; başka çalışmalarda ise duyarlılıkları değişik olan *C. albicans* dışı *Candida* türleriyle oluşan infeksiyonlarda başarısız kalındığı, flukonazole dirençli küflerle infeksiyon geliştiğinin bildirildiği; bir kısım merkezlerde "düşük doz" amfoterisin B kullanımının yeğlendiği, ancak bunun da çok sayıda prospektif kontrollü çalışmaların sonuçlarıyla çeliştiği üzerinde durulmuştur. İtrakonazol profilaksisi ile ilgili de bir çok çalışma bulunduğu, bunun da *C. albicans* ve *Aspergillus* infeksiyonları azaltırken özellikle *C. glabrata*, *Fusarium* ve *Mucorales* infeksiyonlarında artışa sebep olduğu bildirilmiştir.^{9,10,16}

Sonuçta, halen genel standart profilaksi önerileri bulunmamaktadır. Azollerin profilaktik olarak kullanımlarıyla ilgili stratejiler geliştirilmişse de genellikle en iyi doz, süre ve uygulama biçimi ile ilgili noktalar belirsiz kalmış, kesin kriterler ortaya koyabilen çok az sayıda ça-

lışma bulunmaktadır ve bunlar hematolojik malinyiteliler veya AIDS'liler ile ilgilidir. Yüksek risk gruplarından nötropenik veya kemik iliği transplanti olan hastalarda yüzeysel ve/veya sistemik kandida infeksiyonlarını önlemek için flukonazol etkili bulunmakta fakat çok uzun süreli kullanılmayacağı ve potansiyel olarak daha az duyarlı veya dirençli *Candida* kökenlerinin seleksiyonuna yol açtığı öne sürülmektedir. Aspergilloza karşı profilaksi ise halen araştırılmaktadır. Antifungal profilaksinin mortaliteyi azaltması ile ilgili yararının açıkça kanıtlanmış olmadığı; genelde derin mikozlarda dirençli kökenlerin ortaya çıkmasının ve ilaçların birbirleriyle olası etkileşimlerinin de göz önünde tutulmasının gerektiği ve en iyi stratejinin hastanın bağışıklık yetmezliğinin kontrol altında tutulması yoluyla derin mikozların önlenmesi olabileceği yazılmıştır.⁵⁷⁻⁵⁹

Giderek merkezlerin bireysel tercihlerinin ötesine geçilerek konunun ulusal kurumlarda tartışılır hale geldiği; hem amfoterisin B, hem de azollerin faydalı yönlerinin ve yan etkilerinin bulunduğu, ancak her olguda ayrı ayrı seçimin doğru ve yerinde yapılması gerektiği konusunda fikir birliğine gidildiği anlaşılmaktadır.^{60,61} Bütün bunlar antifungallerin seçimine yön verebilecek duyarlılık deneylerine gereksinimi artırmıştır.

Antifungal Duyarlılık Deneylerinin Durumu

Tedavi seçeneklerini belirlemeye yol gösterebilecek standartlaştırılmış, in vitro verileri klinikle uyumlu antifungal duyarlılık deneyleri geliştirilmesi üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. 1982 yılında Amerika'da *National Committee for Clinical Laboratory Standards*, Antifungal Duyarlılık Deneyleri Alt Komitesi oluşturulmuş; bir dizi işbirliği çalışmalarından sonra 1992 yılında *Candida* türleri ve *Cr. neoformans*'ın amfoterisin B, flusitozin, flukonazol ve ketokonazole karşı in vitro duyarlılığını ölçmeye yönelik stan-

dartlaştırılmış bir referans makrodilüsyon yöntemi (M27-P belgesi) geliştirilmiştir.⁶² Bu yöntem referans laboratuvarlar için uygun olmakla beraber rutin laboratuvarlar için daha kolay ve daha az zaman alıcı bir yöntem geliştirilmesi amacıyla bir referans mikrodilüsyon belgesi (M27-T) yayınlanmıştır.⁶³ Bu yöntemle önerilen görsel okuma zor olduğundan spektrofotometrik okuma ve bazı oksidasyon redüksiyon indiktörleri kullanılarak okumayı deneyen çalışmalar yapılmıştır. Bir konsensüs süreci içerisinde laboratuvarlar arası uyum ve tekrarlanabilirlik çalışmaları yapılmış ve her iki belge geliştirilerek 1996 yılında M27-A referans belgesi⁶⁴ oluşturulmuş; 1998 yılında konidi üreten hifli mantarlar ve dimorfik mantarların hifli şekilleri için bir referans makrodilüsyon ve mikrodilüsyon yöntemi önerilmiştir (M38-P belgesi).⁶⁵

Güvenilir ve tekrarlanabilir duyarlılık yöntemleri geliştirildikten sonra direnç sınırlarının belirlenmesi ve dirençli kökenlerin ortaya çıkarılması üzerinde çalışılmaya başlanmıştır; NCCLS referans yöntemleri uygulanarak elde edilen MIC değerleri ile klinik yanıtlar arasındaki korelasyonun genellikle sağlandığı görüşüne varılmıştır. Mayalar için duyarlılık kategorileri bakterilerde olduğu gibi duyarlı (S), orta duyarlı (I) ve dirençli (R)'ye olarak ifade edilmekte; flukonazol (FKZ), itrakonazol (İTZ) için yeni bir terim olan doza bağımlı duyarlı (S-DD) da kullanılmakta; *Candida* infeksiyonlarında MIC değeri S-DD kategorisinde olan kökenlerle karşılaşıldığında FKZ için ³400 mg/gün gibi yüksek dozlarda tedavi planlanması; sindirim yolundan emilimi sorunlu olan İTZ için ise iyi bir emilimin sağlanmasına gayret edilmesi ve 0.5 mg/ml kan seviyesine ulaşması önerilmektedir.⁶¹

Küflerle ilgili referans yöntem uygulanarak yapılmış çalışmalarda da in vitro duyarlılık ile tedavideki başarı veya direnç ile klinik yanıtsızlık arasındaki uyumu gösteren verilerin birikmekte olduğu

bildirilmektedir.⁶⁴ *Cryptococcus neoformans* ve *Histoplasma capsulatum*'un flukonazol karşısındaki duyarlılığına ilişkin verilerin de kategorizasyona olanak verebileceği öne sürülmektedir.⁶⁰

Uygulaması daha kolay ve hızlı olarak önerilen bir kısım ticari duyarlılık deneyi kitlerinin de NCCLS referans yöntemleriyle karşılaştırılarak değerlendirilmesinde de duyarlılıktan çok direnci doğru belirleyebilmesi irdelenmelidir.⁶⁶

Direnç sorununu en aza indirebilmek için derin mikoz laboratuvarlarında klinik örneklerden ayrılan etkenin doğru tanımlanması ve antifungal duyarlılık deneylerinin yapılması önerilmektedir.^{67,68} Ancak ilacın farmakokinetikleri, konağın bağışıklık yanıtı, altta yatan hastalık, infeksiyonun yeri ve ciddiyeti, etkenin virülensi ve mantar-konak-ilaç arasındaki etkileşim antifungal tedaviyi etkileyebilen faktörlerdir. Bu sebeple düşük bir MIC değeri her zaman tedavideki başarıyı belirtmeyecekse de in vitro direncin ekseri klinik yanıtsızlığın göstergesi olduğu kabul edilmektedir.⁶¹

SONUÇ

Mantarlar, son yirmi yıla kadar ciddi morbidite ve mortalite oluşturan hastalıklara pek sebep olmamışlardır. Son yıllarda yüksek dozda ve uzun süreli antibiyotik kullanımı ile çeşitli bağışıklık baskılayıcı tedaviler sonucu gibi bilinen birçok risk faktörünün etkisi ile artık mantarlar ciddi infeksiyonlara sebep olabilmekte, daha önce patojen olmayan diye tanımlanan birçok mantar bugün etken olarak ayrılmakta ve sonuçta sistem mikozları prevalansının giderek arttığı dikkat çekmektedir. Bu artışın tek istisnası yüksek etkili antiretroviral tedavi alan AIDS'lilerdir. Spekülasyonlara göre Avrupa'da 2010'a kadar nüfusun %25'i 65 yaştan daha yaşlılar olacak, bu sebeple kanserlilerin sayısı gelecek 20 yılda iki kat artacaktır. Hasta popülasyonlarındaki değişme mikolojide patojenlerin değişmesi sonucu-

nu getirmektedir. *Candida albicans* ve başka çeşitli *Candida* türleri ile *Aspergillus*'lar başta olmak üzere *Trichosporon*, *Saccharomyces*, *Malassezia* gibi maya ve mayamsı mantarlar ve *Fusarium*, çeşitli zigomisetler, *Scedosporium*, *Penicillium*, *Paecilomyces*, *Acremonium*, *Alternaria*, *Exophiala*, *Phialophora* gibi küflerin öne çıktığı görülürken adına ancak literatürde rastlanan çeşitli düşük virülensli mantarların etken olarak ayrıldığı olgu bildirimleri de artmaktadır. Diğer yandan bu infeksiyonların tedavisi için ideal antifungal rejimleri hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Yeni öne çıkan patojen mantarların epidemiyolojisi, patogenezini, tanım ve tedavisi üzerinde ciddiyetle durulmaya başlandığı görülmektedir. Bunun yanı sıra tedavide kullanılabilecek antifungal sayısı da bakteriyozlardaki kadar olmasa da artmaktadır.^{2,3,69}

Duyarlılık deneylerinin klinikle uyumluluğunu bildiren veriler de artmaktadır. Özellikle sistemik infeksiyonlarda, *C. albicans* dışı *Candida*'larla ve diğer fırsatçı mantarlarla karşılaşıldığında duyarlılık deneylerinin yol gösterici olabileceği vurgulanmaktadır.⁶¹

Antifungal profilaksi konusu ise halen ciddiyetle tartışılmakta olup ancak özel hallerde verilebileceği öne sürülmektedir. Flukonazol veya amfoterisin B kullanılan kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda morbidite ve mortalitenin arttığı belirtilen bir çok çalışma yayınlanırken, kemik iliği transplantasyonundan sonra her hastaya mı yoksa yalnızca yüksek mantar infeksiyonu riski taşıyanlara mı uygulanmasının yararlı olduğunun henüz bilinmediği; bugüne kadar herhangi bir ilaçla ilgili optimal dozun da belirlenememiş olmadığı; bu uygulama sırasında *C. glabrata* ve *C. krusei* gibi daha az patojen olan türlerin kolonizasyonuna yol açabileceğinin hatırdan tutulması gerektiği de önemle vurgulanmaktadır.^{11,70} Organ nakillerinden sonra yalnızca riskin göreceli olarak en yüksek olduğu dönemde anti-

fungal profilaksi verilmesi, klinisyenin antifungal profilaksiye karar verirken dirençli kökenlerin ortaya çıkabileceğini, ilaçların birbirleriyle etkileşimlerini göz önüne almasının gerekli olduğu belirtilmektedir.^{6,42,57,71-74} Diğer yandan, profilaksi uygulanmakta olan hasta materyallerinde bulunabilen ve materyalin mikroskopta incelenmesinde gözlemlenebilen mantarlar baskılanma dolayısıyla üretilemeyeceğinden antifungal profilaksi uygulanmasına karar verilmesi durumunda ilaca başlanmadan önce mutlaka en az bir iki kez örnek alınarak mantar kültürü ve duyarlılık deneyi yapılmalıdır.

ÖZET

Derin mikozlar mantarın epidermis ve mukozadan daha derinlere doğru gidip tuttuğu durumlardır ve "deri altı" ile "sistemik mikozlar"ı kapsamaktadır. Derin mantar infeksiyonlarının patogenezinde mantarın virülensi ile konağın bağışıklık durumu rol oynarlar. Yüksek virülensli mantarlar bağışıklığı tam konaklarda da hastalığa yol açarken son yıllarda bağışıklığı bozuk hastalarda düşük virülensli fırsatçı mantarlarla oluşan derin mikozlar giderek artan morbidite ve mortalite göstermektedir. Bu patojenlerin bazıları mevcut antifungallere dirençli görünmektedir. Derin mikozlarla ilgili risk faktörlerinin anlaşılması yüksek risk gruplarının tanımlanmasını ve uygun antifungal terapinin başlanmasını kolaylaştırabilir. Bu yazıda derin mikozların değişen epidemiyolojisi ile ilgili mevcut bilgiler kısaca gözden geçirilmekte; antifungallerin profilaksi amaçlı kullanımlarına ilişkin farklı görüşlere ve duyarlılık deneylerinin bugünkü durumuna değinilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Water EA, Bowden RA. Infection in the bone marrow transplant recipient. *Infect Dis Clin North Am* 1995; 9: 823-847.

2. Yücel A. Tıp mikolojisinin dünü bugünü. I. Ulusal Mantar Hastalıkları ve Klinik Mikoloji Kongresi (4-6 Mayıs 1999, İzmir), Tutanaklar. Türk Mikrobiyoloji Cem Y, 1999; 36: 3-16.
3. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection. Diagnosis and Management. 2nd ed. London: Blackwell Science; 1997.
4. Collier L, Balows A, Sussman M (Eds). Topley and Wilson's Microbiology and Microbial Infections. v.4 Ajello L, Hay RJ (v. Eds). Medical Mycology. 9th edition. London: 2000.
5. Cassone A. Cell-mediated immunity mechanism in fungal infections. In: Jacobs PH, Nall L (eds). Fungal Disease. Biology, Immunology and Diagnosis. New York: Marcel Dekker; 1997; 113-136.
6. Kwon Chung KJ, Bennett JE. Medical Mycology. Philadelphia; Lea and Febiger, 1992.
7. Pfaller MA. Editorial response: The epidemiology of invasive mycoses-Narrowing the gap. Clin Infect Dis 1998; 27: 1148-1150.
8. Musial CE, Cockerill FR, Roberts GD. Fungal infections of the immunocompromised host: Clinical and laboratory aspects. Clin Microbiol Rev 1998; 1: 349-364.
9. Varthalitis I, Meunier F. Prophylaxis of fungal infections. Bailliére's Clinical Infectious Diseases'de. Ed. F.Meunier. London: Bailière Tindall 1995: 157-177.
10. Martinez M, Lee AS, Hellinger WC, Kaplan J. Vertebral Aspergillus osteomyelitis and acute diskitis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Mayo Clin Proc 1999; 74: 579-583.
11. Richardson MD, Kokki MH. Diagnosis and prevention of fungal infection in the immunocompromised patient. Blood Reviews 1998; 12: 241-254.
12. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam BC, Lebeau B, Spence D, Kremery V, De Pauw B, Meunier F. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFI) of the European Organization for Research and Treatment of Candidemia (EORTC). Clin Infect Dis 1999; 28: 1071-1079.
13. Verghese S, Padmaja P, Sudha P, Sorna E, Johni D, Vasu S. Central venous catheter related infections. J Commun Dis 1999; 31: 1-4.
14. Chiou CC, Groll AH, Walsh TJ. New drugs and novel targets for treatment for invasive fungal infections in patients with cancer. Oncologist 2000; 5: 120-135.
15. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun Ö, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different Candida species. Clin Infect Dis 1997; 24: 1122-1128.
16. Wingard JR. Importance of Candida species other than C.albicans as pathogens in oncology patients. Clin Infect Dis 1995; 20: 115-125.
17. Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M, Schwabe D. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a pediatric cancer centre. Epidemiology, management and long-term survival. Mycoses 1999; 42: 431-442.
18. McCullers JA, Vargas SL, Flynn PM, Razzouk BI, Shenep JL. Candidal meningitis in children with cancer. Clin Infect Dis 2000; 31: 451-457.
19. Viscoli C, Castagnola E, Giacchino M, Cesaro S, Properzi E, Tucci F, Alvisi P, Zanazzo G, Surico G, Bonetti F, De Sio L, Izzi G, Di Catalo A, Ziino O, Massalo F, Nardi M, Santoro N, Binda S. Bloodstream infections in children with cancer: a multicenter surveillance study of the Italian Association of Pediatric Haematology and Oncology. Supportive Therapy Group-Infectious Disease Section. Eur J Cancer 1999; 35: 770-774.
20. Ehninger G, Schuler U. Fungal infections in haematology/oncology: are new drugs affecting strategies of prophylaxis and treatment. Abstracts of 5th Congress of the European Confederation of Medical Mycology (3-6 June 1999, Dresden, Germany). Mycoses 1999; 42: 131-132.
21. Gözdaşoğlu S, Ertem M, Büyükkeçeci Z, Yavuzdemir Ş, Bengisun S, Özenci H, Taçyıldız N, Ünal E, Yavuz G, Deda G, Aysev D. Fungal colonization and infection in children with acute leukemia and lymphoma during induction therapy. Med Ped Oncology 1999; 32: 344-348.
22. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. Clin Infect Dis 1999; 29: 1210-1219.
23. Hospenthal OR, Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Concentrations of airborne Aspergillus compared to the incidence of invasive aspergillosis: lack of correlation. Med Mycol 1998; 165-168.
24. Verschraegen CF, van Besien KW, Diagnani C, Hester JP, Andersson BS, Anaissie E. Invasive Aspergillus sinusitis during bone marrow transplantation. Scand J Infect Dis 1997; 29: 436-438.
25. Thio CL, Smith D, Merz WG, Streifel AJ, Bova G, Gay L, Miller CB, Per TM. Refinement of environmental assessment during an outbreak

- investigation of invazive aspergillosis in a leukemia and bone marrow transplant unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 18-23.
26. Kremery V Jr, Mrazova M, Kunova A, Grey E, Mardiak J, Jurga L, Sabo A, Sufliarsky J, Sevcikova L, Sorkovska D, West D, Trupl J, Novotny J, Mateicka F. Nosocomial candidemias due to species other than *Candida albicans* in cancer patients. Aetiology, risk factors, and outcome of 45 episodes within 10 years in a single cancer institution. *Support Care Cancer* 1999; 7: 428-431.
 27. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, Baughman WS, Reingold LA, Rothrock GA, Pfaller MA, Pinner RW, Hajjeh RA. The epidemiology of epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1164-1170.
 28. Grudeva-Popova J, Goranov S. Mucocutaneous infections in hematological malignancies. *Folia Med* 1999; 41: 40-44.
 29. Kennedy WA, Laurier C, Gautrin D, Ghezze H, Pare M, Malo JL, Contandriopoulos AP. Occurrence and risk factors of oral candidiasis treated with oral antifungals in seniors using inhaled steroids. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 696-701.
 30. Land G, McCracken AW. Fungal Infections in the Compromised Host. *Handbook of Applied Mycology'de*. Eds. Arora DK, Ajello L, Mukerji KG. NewYork; Marcel Dekker, Inc. 1991: 75-115.
 31. Pfaller MA. Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 8-13.
 32. Jabra-Rizk MA, Baqui aama, Kelley JI, Falkler WA, Merz WG, Meiller TF. Identification of *Candida dubliniensis* in a prospective study in the United States. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 321-326.
 33. Muller FM, Groll AH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of fungal infections in children infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Pediatr* 1999; 58: 187-199.
 34. Nunez M, Peacock JE Jr, Chin R Jr. Pulmonary cryptococcosis in the immunocompetent host. Therapy with oral fluconazole: a report of four cases and a review of the literature. *Chest* 2000; 118: 527-534.
 35. Agrawal A, Brown WS, McKenzie S. Cryptococcal arthritis in an immunocompetent host. *JSC Med Assoc* 2000; 96: 297-299.
 36. Prendiville S, Bielamowicz SA, Hawrych A, Deeb ZE. Isolated cryptococcal sphenoid sinusitis with septicemia, meningitis, and subsequent skull base osteomyelitis in an immunocompetent patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 277-279.
 37. Patel P, Ramanathan J, Kayser M, Baran J Jr. Primary cutaneous cryptococcosis of the nose in an immunocompetent woman. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 344-345.
 38. Fernandes O de F, Costa TR, Costa MR, Soares AJ, Pereira AJ, Silva MR. *Cryptococcus neoformans* isolated from patients with AIDS. *Rev Soc Bras Med Trop* 2000; 33: 75-78.
 39. Yücel A. Kriptokok ve diğer maya formundaki mantarlar. *İnfeksiyon Hastalıkları'nda*. 2nci Baskı. Ed. Wilke A, Söyletir G, Doğanay M. 2001 (Baskıda).
 40. Chen S, Sorrel T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, Marriot D, Pfeiffer T, Parr D, Byth K. Epidemiology and host- and variety- dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 499-508.
 41. Graybill JR. Prevention of systemic mycoses in patients who are not neutropenic: should We Do It? Can We Do It? *Braz J Infect Dis* 2000; 4: 108-112.
 42. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: Seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 345-353.
 43. Rabkin JM, Oroloff SL, Corless CL, Benner KG, Flora KD, Rosen HR, Olyaei AJ. Association of fungal infection and increased mortality in liver transplant recipients. *Am J Surg* 2000; 179: 426-430.
 44. Dunn DL, Simmons RL. Opportunistic Infections After Renal Transplant. *Infections in Surgery. Preventing Complications in Practice'de*. New York 1990: 5-8.
 45. Jost L, Jost L, Nogues M, Davalos M, Turin M, Manes F, Leiguarda R). Neurological complications of renal transplant. *Medicina* 2000; 60: 161-164.
 46. Huang JW, Huang KY, Wu KD, Peng YS, Tsai TJ, Hsieh BS. Clinical features of and risk factors for fungal peritonitis in peritoneal dialysis patients. *J Formos Med Assoc* 2000; 99: 544-548.
 47. Chadeganipour M, Shadzi S, Dehghan P, Bijary J. The incidence of opportunistic fungi in patients suspected of tuberculosis. *Mycosis* 2000; 43: 269-272.
 48. Franquet T, Muller NL, Gimenez A, Domingo P, Plaza V, Bordes R. Semiinvazive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease: radiologic and pathologic findings in

- nine patients. *AJR Am J Rontgenol* 2000; 174: 51-56.
49. Capone D, Wanke B, Monteiro PC, Lazera MS, de Noronha AG, Valle AC, Moreno AM, Londero AT. Chronic pulmonary histoplasmosis in the state of Rio de Janeiro, Brazil. 1999; 145: 75-79.
 50. Saubolle MA. Fungal pneumonias. *Semin Respir Infect* 2000; 15: 162-177.
 51. Yamazaki T, Kume H, Murase S, Yamashita E, Arisa M. Epidemiology of visceral mycoses: Analysis of data in Annual of the Pathological Autopsy cases in Japan. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1732-1738.
 52. Imwidthaya P. Systemic fungal infections in Thailand. *J Med Vet Mycol* 1994; 32: 395-399.
 53. Guiot HFL, Fibbe WE, van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: Implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 525-532.
 54. Karthaus M, Doellmann T, Klimasch T, Elser C, Rosenthal C, Ganser A, Heil G. Intensive intravenous amphotericin B for prophylaxis of systemic fungal infections. Results of a prospective controlled pilot study in acute leukemia patients. *Chemotherapy* 2000; 46: 293-302.
 55. Schwartz S, Behre G, Heinemann V, Wandt H, Schilling E, Arning M, Trittin A, Kern WV, Boenisch O, Bosse D, Lenz K, Ludwig WD, Hiddemann W, Siegert W, Beyer J. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* 1999; 93: 3654-3661.
 56. Walsh TJ, Seibel NL, Arndt C, Harris RE, Dinubile MJ, Reboli A, Hiemo J, Chanock SJ. Amphotericin B lipid complex in pediatric patients with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 702-708.
 57. Lortholary O, Dupont B. Antifungal prophylaxis during neutropenia and immunodeficiency. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10: 477-504.
 58. Kern W, Behre G, Rudolf T, Kerkhoff A, Grote-Metke A, Eimermacher I, Kubica U, Wormann B, Buchner T, Hiddemann W. Failure of flucanazole prophylaxis to reduce mortality or the requirement of systemic amphotericin B therapy during treatment for refractory acute myeloid leukemia.: results of a prospective randomized phase III study. German AML Cooperative Group. *Cancer* 1998; 83: 291-301.
 59. Bohme A, Karthaus M, Hoelzer D. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients with hematologic malignancies: is there a real benefit? *Chemotherapy* 1999; 45: 224-232.
 60. Barnes RA. Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy Report. Therapy of deep fungal infection in haematological malignancy. *J. Antimicrob Chemother* 1997; 40: 779-788.
 61. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
 62. National Committee for Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts; Proposed Standard. Document M27-P. National Committee for Laboratory Standards. Villanova, 1992.
 63. National Committee for Laboratory Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts;. Tentative Standard. Document M27-T National Committee for Laboratory Standards. Villanova, 1995.
 64. National Committee for Laboratory Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts. Approved Standard; Document M27-A National Committee for Laboratory Standards. Villanova, 1997.
 65. National Committee for Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium-Forming Filamentous Fungi; Proposed Standard. Document M38-P. National Committee for Laboratory Standards. Wayne, 1998.
 66. Espinel-Ingroff A, Barchiesi F, Hazen KC, Martinez-Suarez V, Scalise G. Standardization of antifungal susceptibility testing and clinical relevance. *Med Mycol* 1998; 36: 68-78.
 67. Espinel-Ingroff A. Clinical utility of in vitro antifungal susceptibility testing. *Rev Esp Quimioter* 2000; 13: 161-166.
 68. Ghannoum M. Susceptibility testing of fungi: Current status of correlation of in vitro data with clinical outcome. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 489-495.
 69. Yücel A. Mikozların tedavisi: Antifungal ilaçlar. Yücel A, Tabak F, Öztürk R, Mert A. (ed). *Günümüzde Antimikrobik Tedavi'de. İstanbul Bulaşıcı Hastalıklarla Savaş Derneği Yayın no: 12. İstanbul, 1998: 117-142.*
 70. Del Favero A. Management of fungal infections in neutropenic patients: more doubts than certainties? *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 135-137.
 71. Aşcıoğlu S, de Pauw BE, Meis JFMG. Prophylaxis and treatment of fungal infections associated with haematological malignancies. *Int J*

- Antimicrob Agents 2000; 15: 159-168.
72. Herbrecht R, Neuville S, Letscher-Bru V, Natarajan-Ame S, Lortholary O. Fungal infections in patients with neutropenia: challenges in prophylaxis and treatment. *Drugs Aging* 2000; 17: 339-351.
73. Andriole TV. Current and future antifungal therapy: new targets for antifungal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 317-321.
74. Bastert J, Schaller M, Korting HC, Evans EGV. Current and future approaches to antimycotic treatment in the era of resistant fungi and immunocompromised hosts. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 81-91.