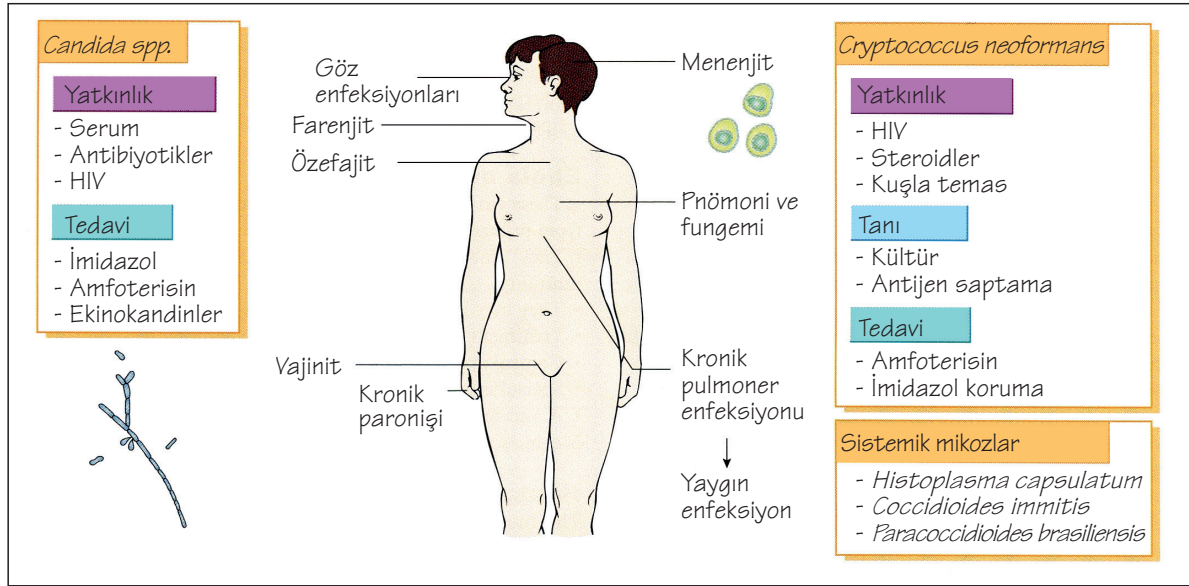


## 39 Maya Enfeksiyonları



Mantarlar (fungi), kütanöz dermatofit enfeksiyonundan ciddi immünsüprese hastada invazif enfeksiyonlara kadar değişen geniş çeşitlilikte hastalıklara neden olurlar. Maya benzeri morfolojiye (bakınız aşağısı) ya da filamentöz yapıya sahip olabilirler (bakınız Bölüm 40).

### Candida spp.

*Candida* spp. çevrede yaygın olarak bulunurlar. Deri, gastrointestinal sistem, kadın genital sisteminde normal kommensal popülasyonun parçasını oluştururlar. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı sonrası mantarların aşırı üremesi enfeksiyona yol açabilir. İmmün yetmezliği olan hastalar özellikle bu progresyona duyarlıdır. Enfeksiyonların çoğunun nedeni *Candida albicans*'tır. *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. pseudotropicalis* gibi diğer türlerle enfeksiyon immün sistemi baskılanmış hastalarda problemdir çünkü, bu türler terapi veya profilaksi amaçlı kullanılan antifungal ilaçlara karşı dirençli olabilirler.

### Patogenez

Bu organizmalar melanin, adhezinler ve hücre dışı lipazlar ve proteinalara sahip olsalar da, vücudu işgal etmek için sınırlı bir kapasiteye sahiptirler. Enfeksiyon, antibiyotiklerle normal bakteriyel floranın sağladığı doğal direnç değiştirdiği zaman veya ciddi bir bağışıklık fonksiyonu kaybı olduğunda ortaya çıkar.

### Klinik özellikler

*Candida* spp. mukozal yüzeylerde ağrılı, kaşıntılı peynirimsi, kremi plaklara neden olur. Bu plaklar kaldı-

rıldığında kanar. Deri ve tırnak yatağı enfeksiyonları sıktır. İmmün sistemi baskılanmış hastalarda farenjit ve özefajit şiddetli olabilir, kilo kaybına yol açan disfaji ile ilişkilidir ve AIDS tanımlayan enfeksiyondur. Sistemik yayılım nötropenik hastalarda sıktır. *Candida* spp. yoğun bakım ünitelerinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisini takiben sistemik veya kateter ilişkili enfeksiyona da neden olabilir.

### Laboratuvar tanısı

Tanı mikroskopi, kültür veya nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) ile konabilir. Her suşun önemine klinik resmin tamamı göz önünde bulundurularak karar verilir. Tür tayini biyokimyasal testler veya artan şekilde 18S rRNA gen sekanslaması ile yapılmaktadır.

### Antifungal duyarlılık

*Candida* spp., *C. lusitanae* hariç amfoterisine duyarlıdır. Genellikle imidazollere (ör. flukonazol) ve 5-flusitozin'e duyarlıdır.

### Cryptococcus neoformans

*Cryptococcus neoformans* hayvanlarda kommensal bir saprofitir. Güvercin dışkısının bileşimi üremesini artırır. Lenfomalı hastalarda, steroid veya sitotoksik tedavi görenlerde, güvercin meraklıları gibi yoğun teması olan kişilerde nadiren kronik lenfositik menenjitte neden olur. *Cryptococcus*, T hücre yetmezliği olan hastalarda önemli bir patojendir.

## Patogenez

Patogenez antifagositik kapsül, melanin üretimi ve çeşitli litik enzimlerin varlığına dayanır.

## Klinik özellikler

PNömoni ve fungemik şok görülse de enfeksiyon genellikle subakut menenjit olarak ortaya çıkar. AIDS'li hastalarda relapslar yaygındır ve yaşam boyu immüni-teyi baskılayıcı tedavi gereklidir.

## Laboratuvar tanısı

Enfeksiyonun tanısı, BOS'un Gram veya çini mürekkeple boyamasının mikroskopik olarak incelenmesi veya lateks aglütinasyonu ile kapsüller polisakkarit antijenin saptanması ile konur. Kültürde üreyebilir, üreyen kolonilerden biyokimyasal testler veya 18S rRNA sekanslaması ile identifikasyon yapılabilir.

## Tedavi

Lipozomal amfoterisin tedavi seçeneğidir ve flusitozin, flukonazol'de kullanılabilir.

## Pitriasis versicolor

*Malassezia furfur* derinin stratum korneum tabakasını enfekte ederek kahverengi, pullu maküllere neden olur.

AIDS hastalarında şiddetli dermatit gelişebilir. Antifungal ajanların topikal olarak uygulanması genellikle başarılı sonuçlar verir.

## Sistemik maya enfeksiyonları

Beş ana maya türü sistemik enfeksiyonla ilişkilidir: *Histoplasma capsulatum*, *H. capsulatum* var. *duboisii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* ve *Paracoccidioides brasiliensis*.

Bu organizmalar tanımlanmış coğrafi yayılıma sahiptirler: Güneybatı Amerika, Güney Amerika ve Afrika. Enfeksiyon solunum yolu ile alınır. Hücre-aracılı immünitesi zayıflamış hastalarda şiddetli hastalığa yol açabilirler.

## Klinik özellikler

Genellikle asemptomatik veya kendini sınırlayan bir enfeksiyon olmasına rağmen yenidoğanlarda veya immün sistemi baskılanmış hastalarda pulmoner veya kutanöz enfeksiyon yayılarak şiddetli hastalığa yol açabilir.

## Laboratuvar tanısı

Bu enfeksiyonların tanısı kan, balgam, BOS, idrar veya pü örneklerinin mikroskopisi ve kültürü ile konur. Organizmalar tehlikelidir ve özel güvenlik önlemlerinin olduğu merkezlerde ele alınmalıdır.

## Tedavi

Şiddetli hastalığı olanlar amfoterisin B ile tedavi edilebilir.

## Antifungal ilaçlar

### Azoller

Azol grubu bileşiklerin (klotrimazol, mikonazol, flukonazol ve itrakonazol), sitokrom P450 ve sterol 14 $\alpha$ -demetilazın faaliyetlerini inhibe edici etkileri vardır. Sterol 14 $\alpha$ -demetilaz enzimi, mantar zarına ergosterol yerine 14-metil sterolün birleşmesini sağlar. Uzun dönem tedavi süresince direnç gelişebilir.

Klotrimazol ve mikonazol, minör enfeksiyonlar için sık kullanılan topikal preparatlardır.

### Flukonazol

Flukonazol oral, topikal ve parenteral olarak uygulanabilir. Geniş dağılım hacmine sahiptir, kan beyin bariyerini geçer. Kandida ve kriptokoklara karşı etkili fakat filamentöz mantarlara etkisizdir. Kriptokok enfeksiyonlarının profilaksi ve tedavisinde, yüzeysel ve sistemik kandidiyazın tedavisinde kullanılmaktadır. İyi tolere edilmesine rağmen, karaciğer enzim anormalliklerine neden olabilir ve anlamlı ilaç etkileşimlerine sahiptir. Fenitoin, siklosporin ve oral hipoglisemik ilaçların serum düzeylerini artırır ve varfarin metabolizma hızını düşürür.

### İtrakonazol

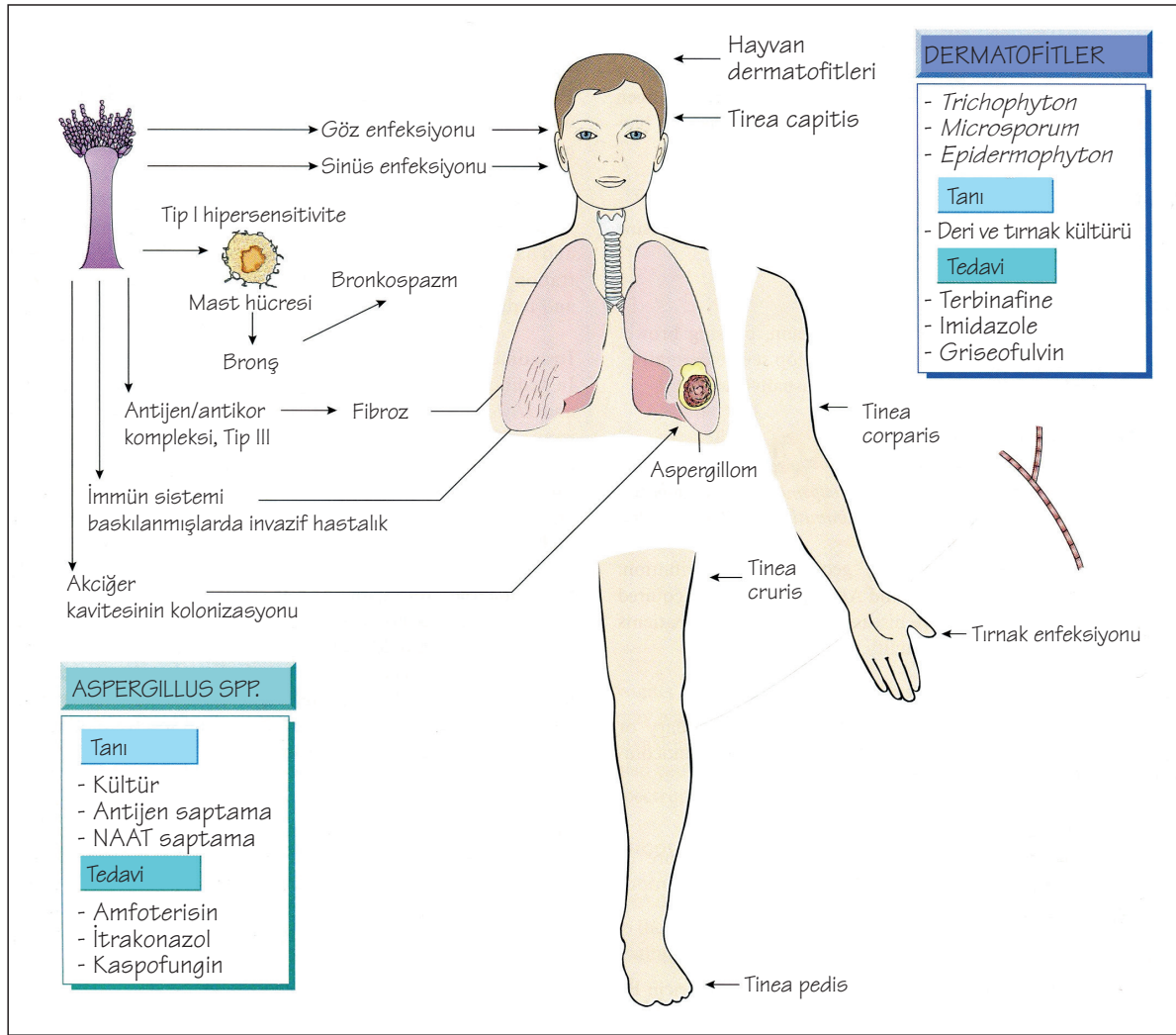
*Candida* spp., *C. neoformans* ve *Histoplasma* 'ya karşı etkili olmasının yanında, *Aspergillus* ve dermatofitleri de içeren filamentöz mantarlara karşı da etki gösterir. İnvazif kandidiyaz, kriptokokkoz, aspergilloz, yüzeysel mikoz ve pityriasis versicolor tedavilerinde endikedir. Direnç nadirdir. İyi absorbe edilir, oral yolla verilebilir, yüksek doku konsantrasyonlarına ulaşır.

### Vorikonazol ve posokonazol

Vorikonazol, çok sayıda maya ve *Aspergillus*'u da içeren küflere karşı aktif geniş spektrumlu triazoldür. Kanıtlanmış invazif *Aspergillus* enfeksiyonunun tedavisinde amfoterisinden daha yüksek başarı oranlarına sahip olduğu rapor edilmiştir fakat tedavi geçici görme kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Posokonazol, geniş spektrumlu aktiviteye sahiptir. Daha başka ilaçlar geliştirilmektedir.

### Flusitozin

Bu sentetik florinli pirimidin *Candida* spp., *C. neoformans* ve bazı küfleri inhibe eder. İlaç protein sentezini bozar. Ağızdan iyi emilir ve intravenöz olarak verilebilir. Yan etkiler arasında kemik iliği baskılanması, trombositopeni ve anormal karaciğer fonksiyon testleri sayılabilir. Direnç, monoterapi ile hızla gelişir.



### Aspergillus spp.

*Aspergillus* spp. her yerde, serbest yaşayan, saprofitik organizmalardır; *A. fumigatus*, *A. niger*, *A. flavus* ve *A. terreus*, insan enfeksiyonu ile ilişkilidir.

#### Patoloji ve Klinik özellikler

*Aspergillus* sporlarının inhalasyonu ateş, dispne ve progresif akciğer fibrozunun (çiftçi akciğeri) eşlik ettiği Tip III hipersensitivite reaksiyonlarını provoke edebilir. *Aspergillus* kolonizasyonu aralıklı hava yolu tıkanıklığına (bronkopulmoner alerjik aspergilloz) neden olan Tip I hipersensitivite reaksiyonunu provoke edebilir. İyileşmiş tüberküloz kavileri veya bronşektazileri *Aspergillus* ile kolonize olup "fungus topu" aspergillom'u oluşturabilir. Nötropenik hastada *Aspergillus* enfeksiyonu tipik olarak akciğerde başlar ve ölümcül yaygın (dissemine) hastalık bunu takip eder. Paranasal sinüs, deri, santral sinir sistemi ve göz

nadiren enfekte olmakla birlikte genellikle kötü prognozudur.

#### Laboratuvar tanısı

Balgam kültürünün sınırlı değeri vardır. Bronkoalveolar lavaj örneğinden izolasyon tanı koydurmasına (%98 özgüllük) rağmen duyarlılığı düşüktür. Antikor saptanması bronkopulmoner aspergilloz ve çiftçi akciğerinin tanısını doğrulayabilir fakat immün sistemi baskılanmış hastalar nadiren antikor yanıtı oluştururlar. Enzim immün assay (EIA) ile galaktomannan'ın tespitinde seri örneklerin kullanılması faydalıdır. Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) tanıda tamamlayıcı olarak faydalıdır.

#### Tedavi ve önleme

Bronkopulmoner aspergilloz, havayolu tıkanıklığının bronkodilatatör ve steroidle tedavisini gerektirmektedir. İnvazif aspergilloz amfoterisin B ile tedavi

gerektirir. İtrakonazol *Aspergillus*'a karşı etkilidir, vorikonazol pulmoner aspergillozda sonuçları iyileştirir. Pulmoner enfeksiyonun bazı vakalarında cerrahi faydalı olabilir. Çiftçi akciğeri olan hastalar daha fazla temastan kaçınmalıdır. Nötropenik hastalar filtrelenmiş hava içeren odalara alınmalı ve enfeksiyon agresif olarak tedavi edilmelidir (bakınız Bölüm 41).

## Diğer enfeksiyonlar

*Mucor*, *Rhizopus* ve *Absidia* ciddi immün supresyonu olan hastaları enfekte edebilir. Sinüs enfeksiyonu gözlere ve beyne yayılabilir. Pulmoner enfeksiyon yayılarak komplike olabilir. Bu enfeksiyonların tedavisi zordur, prognozu kötüdür.

## Dermatofitler

Dermatofitozlar üç farklı cinste filamentöz mantarları içerirler: *Epidermophyton*, *Microsporum* ve *Trichophyton*. Dermatofitler rezervlerine ve konak tercihlerine göre de sınıflandırılırlar: Antropofilik (başlıca insan patojenidirler); zoofilik (başlıca hayvanları enfekte ederler) ve geofilik (toprakta bulunur, insan ve hayvanları enfekte edebilirler). Antropofilik türler yakın temasla bulaşır (ör. aileiçi ve kapalı toplumlarda). Geofilik türlerin bulaşıcılığı nadirdir. Hayvanlarla yakın temas zoofilik enfeksiyona neden olabilir (ör. evcil hayvan besleyenlerde, çiftçilerde ve veterinerlerde).

## Klinik özellikler

Dermatofit enfeksiyonları saçkıran (ringworm) formunda kaşıntılı, kırmızı, pullu, yama tarzı lezyonlar şeklinde kendini gösterebilir. Lezyonlar ortası iyileşmiş soluk bir hale bırakarak dışa doğru yayılırlar, kronik tırnak enfeksiyonu renk değişikliği ve kalınlaşmaya neden olur, kafa derisi enfeksiyonu ise sıkça saç kaybı ve skar oluşumu ile ilişkilidir. Klinik tanı sınıflandırması enfeksiyon yeri baz alınarak yapılır (ör. tinea capitis baş ve kafa derisinde, tinea corporis gövdedeki lezyonlar). Lezyonlar nadiren ağrılıdır fakat zoofilik türler püstüler veya inflame şişlikle (kerion) seyreden yoğun enflamatuvar reaksiyonlara neden olurlar.

## Laboratuvar tanısı

Wood lambası ile incelendiğinde deri ve saç enfeksiyonlarını enfekte eden bazı türler karakteristik floresan özellik gösterebilirler. Deri kazıntısı, tırnak çekimi ve saç örnekleri kuru şekilde laboratuvara gönderilmelidir. Potasyum hidrosit ile hazırlanmış preparatların mikroskopla incelenmesi ile tipik dallanan hifalar gösterilebilir. Dermatofitlerin 30°C'de Sabouraud dekstroz agarda üremesi 4 haftayı bulabilir. İdentifikasyon koloni morfolojisi, mikroskop görüntüsü (lak-

tofenol mavisi ile), biyokimyasal testler ve 18S rRNA gen sekanslamasına dayanır.

## Tedavi

Dermatofit enfeksiyonları imidazoller (ör. mikonazol, klotrimazol, tiokonazol veya amorolfın) ile topikal olarak tedavi edilebilir. Bazı enfeksiyonlar birkaç haftalık oral terbinafin tedavisi gerektirmektedir.

## Antifungal ilaçlar

### Terbinafin

Terbinafin hücre duvarında anormal, toksik sterollerin birikimine yol açan skualen epoksidazı inhibe eder. Lokal tedavinin başarısız olduğu yüzeysel dermatofit enfeksiyonlarının oral tedavisinde endikedir. Bildirilmiş istenmeyen olaylar Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz ve hepatotoksisiteyi içerir. Deri enfeksiyonları için 6 hafta, tırnak enfeksiyonları için 3 ay veya daha uzun süre tedaviye devam edilmelidir.

### Griseofulvin

Griseofulvin fungal mitozu inhibe eder sadece dermatofitlere karşı etkilidir. Oral yolla verilir, stratum korneum veya tırnağa girerek yeni deri veya tırnağın mantarla invazyonunu inhibe eder. Tedaviye enfekte olmayan doku gelişene kadar devam edilmelidir. Günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

### Polienler

İki polien siklik makrolid klinik kullanımdadır; nistatin ve amfoterisin B. Hemen hemen tüm mantar türlerine karşı etkilidirler. Polien, fungal zar üzerindeki ergosterole bağlanarak hücreiçi içeriğinin sızmasına ve hücre ölümüne neden olan gözeneklerin (pore) oluşmasına neden olur. Direnç nadiren görülür.

Nistatin topikal tedavi ve immün sistemi baskılanmış hastalarda fungal enfeksiyonları önlemek için kullanılmaktadır. Dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde bir değeri yoktur. Amfoterisin parenteral olarak uygulanır, lipozomal formülasyonlar konvansiyonel formların toksisitesinin üstesinden gelerek daha yüksek dozların güvenle uygulanmasını sağlamıştır.

### Ekinokandinler

Ekinokandinler, çoğu patojenik mantarın hücre duvarında bulunan bir homopolisakkarit olan 1,3 $\beta$ -glukan sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Hem *Candida* hem de *Aspergillus*'a karşı etkilidirler. Bu sınıftaki yeni ajanlar klinik kullanıma girmiştir (ör. kaspofungin), iyi tolere edilen tedavisi güç enfeksiyonlar için yararlı alternatif tedavi seçeneği sunmaktadır.