
Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde solunum yolu örneklerinde *Aspergillus* spp. izolasyonları

Şaban GÜRCAN¹, Muzaffer DEMİR², Gündeniz ALTIAY³, Melek TIKVEŞLİ¹, Haluk KILIÇ¹, Metin OTKUN¹

¹ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

² Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı,

³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne.

ÖZET

Trakya Üniversitesi Hastanesi'nde solunum yolu örneklerinde Aspergillus spp. izolasyonları

Ocak 2002-Mayıs 2006 döneminde Trakya Üniversitesi Hastanesi Mikoloji Laboratuvarı'na gelen solunum yolu örneklerinden izole edilen *Aspergillus* spp. kökenleri ve olası aspergilloz tanısı konan hastaların özellikleri irdelendi. Bu dönemlerde 85 hastaya ait 137 bronkoalveoler lavaj, 95 balgam, dokuz trakeal aspirat, üç akciğer biyopsisi ve bir bronş biyopsisi örneği mikolojik olarak incelendi. Örnekler beyin kalp infüzyonlu kanlı agar ve Sabouraud dekstroz agara ekimler yapılarak 25°C ve 35°C'de inkübe edildi. Direkt preparat hazırlanarak Gram ve Giemsa boyama ile lökositler ve mantar elemanlarının varlığı araştırıldı. Klinik bulgu ile birlikte radyolojik olarak akciğerde infiltrasyon veya mantar topu görünümü olan, aspergilloza eğilim yaratan faktörlerden en az birine sahip olan ve alınan alt solunum yolları örneklerinde *Aspergillus* spp. üreyen hastalarda herhangi bir mantar dışı infeksiyon varlığı delili yoksa olgu aspergilloz olarak tanımlandı. *Aspergillus* spp. üreyen 22 hastanın 13'ü göğüs hastalıkları, altısı hematoloji, ikisi beyin cerrahisi, biri de onkoloji kliniklerinde yatmaktaydı. Üremelerin yedisi aspergillozun bir bulgusu olarak değerlendirildi. Üç hastada *Aspergillus fumigatus* ürerken, ikişer hastada *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger* izole edildi. Direkt mikroskopide sadece bir örnekte mantar elemanına rastlanabildi. Beşi erkek, ikisi kadın olan ve yaşları 15-60 arasında değişen olguların altısında altta yatan hastalık akut lösemi, birinde akciğer kanseriydi. Beş olgu nötropenik iken, birinde lökosit sayısı normal, birinde de yüksekti. Bir olguda akciğerde kavite ve akciğer radyolojisinde mantar topu görünümü vardı. Olguların hepsinin tedavisinde klasik amfoterisin B kullanılırken ikisinde kaspofungin, birinde itrakonazol ile tedaviye devam edilmişti. Üç olgu izolasyon tarihinden sonraki dört hafta içinde öldü. Hastanemizde kemik iliği ve organ nakli yapılmadığından olgu sayımız yüksek değildir.

Anahtar Kelimeler: İnvasiv pulmoner aspergilloz, *Aspergillus* spp., solunum yolu infeksiyonları.

Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Şaban GÜRCAN, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, EDİRNE - TÜRKİYE

e-mail: sabangurcan@trakya.edu.tr

SUMMARY***Aspergillus spp. isolations from respiratory tract samples in Trakya University Hospital***Şaban GÜRCAN¹, Muzaffer DEMİR², Gündeniz ALTIAY³, Melek TIKVEŞLİ¹, Haluk KILIÇ¹, Metin OTKUN¹¹ Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey,² Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey,³ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey.

The characteristics of cases diagnosed as aspergillosis and *Aspergillus spp.* strains isolated from the respiratory tract samples in Mycology Laboratory of Trakya University Hospital between January 2002 and May 2006 were investigated. In this period, 137 bronchoalveolar lavages, 95 sputum, nine tracheal aspirates, three lung biopsies and one bronchial biopsy of 85 patients were processed. The samples were incubated in 25°C and 35°C media by culturing on brain heart infusion agar with blood and Sabouraud dextrose agar. Presence of leucocytes and fungal structures were searched in the smear stained by Gram and Giemsa. The patient was defined as probable aspergillosis case, if he/she patient had clinical findings, lung infiltration or fungus ball radiologically, at least one risk factor predisposing to aspergillosis and isolation of *Aspergillus spp.* in lower respiratory tract samples without finding of other nonmycotic infection. Of 22 patients isolated *Aspergillus spp.*, 13, six, two, one were internalized in chest diseases, haematology, neurosurgery and oncology clinics, respectively. Seven positive cultures were considered as findings of aspergillosis. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus* and *Aspergillus niger* were isolated in three, two, and two patients, respectively. Fungal structures were detected in only one sample in the direct microscopical examination. Ages of seven patients, five were males and two were females, were between 15 and 60. Predisposing risk factors were acute leukemia in six patients and lung cancer in one patient. Five patients were neutropenic and one was neutrophilic. Fungus ball was detected in radiological imaging of one patient, had a pulmonary cavitory lesion. Conventional amphotericin B was used in their therapies. Antifungal agents were switched to caspofungin and itraconazole in two and one patients, respectively. Three patients died in four weeks after isolation of *Aspergillus spp.* Aspergillosis cases were not high in our hospital because of absence of transplantation center for bone marrow or solid organ.

Key Words: Invasive pulmonary aspergillosis, *Aspergillus spp.*, respiratory tract infections.

Aspergillus küfleri çevrede yaygın bir şekilde bulunabildiği gibi, hastane ortamında da bolca bulunur ve bunların solunum yolu ile teması kaçınılmazdır (1,2). Bağışıklığı tam kimselerde solunumla alınan konidiler doğal dirençle ilgili mekanizmalarla zararsız hale getirilir (3). Ancak bağışıklık sistemiyle ilgili sorunları olan özel konaklarda ciddi infeksiyonlara yol açar (4). Hatta çevresinde inşaat alanı olan kanserli hasta ve transplant alıcılarının bulunduğu hastane ünitelerinde nozokomiyal aspergilloz salgınları da bildirilmiştir (2).

Aspergillus türlerinin insanda oluşturduğu aspergillozun en sık karşılaşılan yerleşim yeri akciğerlerdir. Akciğer aspergillozu genel olarak allerjik bronkopulmoner aspergilloz, hava boşluklarında invaziv olmayan *Aspergillus* kolonizasyo-

nu, tüberkülozlu veya sarkoidozlu hastalardaki daha önceden oluşmuş kavitelere aspergilloma (mantar topu) ve invaziv aspergilloz şekillerinde oluşabilir (5).

Aspergillus türlerinin doğada yaygın bulunması kültür işlemleri sırasında laboratuvar bulaşlarına neden olduğundan ve bu küfler insan solunum yolları florasında da yer alabildiğinden, kültürde üreyen *Aspergillus* izolatlarının yorumunda zorluklarla karşılaşmıştır. Değerlendirmeyi kolaylaştırabilmek için uluslararası bir çalışma grubu oluşturularak invaziv fungal infeksiyonlar "kanıtlanmış-kesin", "yüksek olasılıklı (probable)" ve "düşük olasılıklı (possible)" olarak tanımlanmıştır (6). Bu tanımlarda konak faktörleri, mikrobiyolojik ve klinik kriterler esas alınmıştır. Tek başına *Aspergillus spp.* izolasyonunun aspergilloz

tanısında hiçbir anlamının olmadığı, invaziv fungal infeksiyonlara eğilim yaratan konak faktörlerinin yanında klinik bulguların da varlığının eşlik etmesi halinde invaziv fungal infeksiyonun bir bulgusu olarak değerlendirilebileceği konusunda konsensus sağlanmıştır. Ancak steril şartlarda alınan doku veya ince iğne aspirasyon örneklerindeki üreme veya histopatolojik olarak mantar elemanlarına rastlanması kesin invaziv fungal infeksiyon tanısı koydurur (6).

İnvaziv aspergillozun laboratuvar tanısı için alt solunum yolu örneklerinin kültürü ve/veya patolojik incelemesi yapılmaktadır. Kullanılan hasta örnekleri genellikle balgam veya bronkoalveoler lavaj (BAL) örnekleri olmakla beraber duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğundan infeksiyon sebebi tespit edilemediğinde bazen akciğer biyopsisi gibi daha invaziv işlemlerle alınan örneklerde de mantar elemanlarının kültür ve mikroskopik incelemelerle varlığı araştırılmaktadır. Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve *Aspergillus* antijenleri aranması gibi daha hızlı, özgül ve spesifik tanı yöntemleri de kullanılmaya başlanmıştır. Ayrıca, son bahsedilen yöntemler invaziv girişimlere duyulan ihtiyacı da azaltmıştır (7). Günümüzde invaziv aspergilloz tanısının yanı sıra olguların takibinde de daha çok önem kazanmaya başlayan BAL, beyin omurilik sıvısı ve kanda *Aspergillus* antijeni varlığının araştırılması da uluslararası mantar çalışma grubu tarafından mikrobiyolojik bir kriter olarak kabul edilmiştir (6).

Hastaneye kabul edilen hastalara oranlandığında invaziv pulmoner aspergilloz insidansı 0.17-0.40 oranlarında bildirilmiştir (8). Bu çalışmada son beş yıl içinde hastanemiz mikoloji laboratuvarına gelen solunum yolu örneklerinde izole edilen *Aspergillus* spp. kökenleri ve aspergilloz tanısı konan hastaların özellikleri irdelendi.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2002-Mayıs 2006 döneminde Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji Laboratuvarı'na gelen solunum yolu örnekleri incelendi. Örnekler beyin kalp infüzyonlu kanlı agar ve Sabouraud dekstroza agara ekimler yapılarak 25°C ve 35°C'de inkübe edildi. Direkt preparat

hazırlanarak Gram ve Giemsa boyama ile lökositler, epitel ve mantar elemanlarının varlığı araştırıldı. Küf mantarı üreyen örneklerin koloni görünüşleri, laktofenollü pamuk mavisi ile hazırlanan preparatlardaki hif ve spor yapılarının mikroskopik görünüşleri ve 25°C, 35°C ve 44°C'de üreme hızlarına göre isimlendirme yapıldı. Balgam kültüründe üreme olan ve orofarenkste herhangi bir mantar infeksiyonu bulgusu olmayan hastalardan kültür tekrarı önerildi. Üreyen *Aspergillus* kökenlerinin antifungal duyarlılıklarına bakılmadı.

Hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, klinik belirtileri, radyolojik bulguları ve aldığı tedaviler hazırlanan bir anket formuna kaydedildi. Gram ve Giemsa ile boyanmış preparat 100 kat mikroskop büyütmesiyle incelendiğinde her alanda ortalama epitel sayısı 10'dan fazla ve lökosit sayısı 25'ten az ise ve mantar elemanlarına rastlanmadıysa kültürde üreyen *Aspergillus* spp. "kolonizasyon veya bulaş" olarak tanımlandı. En az bir konak faktörüne sahip olan hastalarda infeksiyon bulunan bölgede bir mikrobiyolojik kriter ve bir majör (veya iki minör) klinik kriter varsa olgu "olası aspergilloz" kabul edildi (Tablo 1) (6). Bu kriterlere ek olarak etrafında veya hastane içinde inşaat olan bir hastanede bulunma öyküsü de soruşturuldu (2,5,9,10).

BÜLGÜLAR

Çalışma döneminde 85 hastaya ait 137 BAL, 95 balgam, dokuz trakeal aspirat, üç akciğer biyopsisi ve bir bronş biyopsisi olmak üzere 245 solunum yolu örneği incelendi. *Aspergillus* spp. üreyen 22 hastanın 13'ü göğüs hastalıkları, altısı hematoloji, ikisi beyin cerrahisi, biri de onkolojide yatmaktaydı. Üremelerin 15'i kolonizasyon/bulaş, ateş, öksürük, dispne ve göğüs ağrısı gibi klinik bulguları olan yedi hastadaki izolasyon invaziv aspergillozun bir bulgusu olarak kabul edildi (Tablo 2). Üç hastada *Aspergillus fumigatus* ürerken, ikişer hastada *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus niger* izole edildi. Direkt mikroskopide sadece bir örnekte mantar elemanına rastlanabildi.

Beşi erkek, ikisi kadın olan ve yaşları 15-60 arasında değişen olguların altısında alta yatan hastalık akut lösemi, birinde akciğer kanseri idi. Yo-

Tablo 1. İnvaziv fungal infeksiyon tanısı için kabul edilen konak faktörleri, mikrobiyolojik ve klinik kriterler*.

Kriter tipleri	Kriterler
Konak faktörleri	Nötropeni (< 500 nötrofil/mm ³ , > 10 gün) Yüksek riskli hastalarda uygun geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen 96 saatten uzun süren ateş Son 60 gün içinde 10 günden uzun süren nötropenik atağı olanlar, son 30 gün içinde immünsüpresif ilaç kullananlar, önceki nötropenik atak sırasında kesin veya olası invaziv fungal infeksiyon geçirenler veya semptomatik AIDS hastalığı bulunanlarda > 38°C veya < 36°C vücut ısısı Graft versus host hastalığı belirti ve bulguları Son 60 gün içinde 3 haftadan uzun süre kortikosteroid kullanımı
Mikrobiyoloji	Balgam veya bronkoalveoler lavaj örneğinden <i>Aspergillus</i> spp. izolasyonu Steril alt solunum yolları, balgam veya bronkoalveoler lavaj örneklerinde sitolojik/direkt mikroskopik incelemede mantar elemanlarına rastlanması
Klinik	Alt solunum yolları infeksiyonları ile ilgili
Majör	Bilgisayarlı tomografi incelemesinde halo belirtisi, hilal belirtisi, konsolidasyon alanında kavite şeklinde yeni ortaya çıkan infiltrasyonlar
Minör	Alt solunum yolu infeksiyonları belirtileri (öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, dispne); fizik muayenede plevral sürtünme sesi; majör kriterde belirtilenlerden farklı yeni infiltrasyonlar, plevral efüzyon

* 6 no'lu kaynaktan alınmıştır.

ğün bakım ünitesinde yatan hiç olası aspergilloz olgusu yoktu. Beş olguda kandaki nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında iken birinde normal, birinde de yüksekti. Bir olguda akciğerde kavite ve akciğer radyolojisinde mantar topu görünümü vardı. Hiçbir hastada etrafında veya hastane içinde inşaat olan bir hastanede bulunma öyküsü alınmadı.

Olguların hepsinin tedavisinde klasik amfoterisin B kullanılırken, ikisinde kaspofungin, birinde itakonazol ile tedaviye devam edilmişti. Üç olgu izolasyon tarihinden sonraki dört hafta içinde öldü. Ölen olguların hiçbirisine otopsi veya biyopsi işlemi yapılmadı.

TARTIŞMA

Aspergillus türleri insanlarda akciğer infeksiyonlarının yanı sıra endokardit, paranazal sinüs granülomu, keratit, endoftalmite, otomikoz, menenjit, osteomyelit ve onikomikoz gibi çok çeşitli infeksiyonlara yol açabilir (3,11,12). Akciğer infeksiyonları ise tüberküloz veya akciğer kanseri ile birlikte gelişebildiği gibi akciğer kanserini de taklit edebilir (5,13). İnvaziv aspergilloz olgularıyla ilgili yapılan bir anket çalışmasında olguların %87'sinin akciğer tutulumu olduğu belirlenmiştir (14). Tüberküloz, sarkoidoz, pnömokon-

yoz ve histoplazmoz gibi hastalıkların neden olduğu akciğer kavitelerinde aspergillomaya (mantar topu) da neden olabilir (5). Hastanemizde de en çok saptanan klinik form akciğer tutulumu olduğundan solunum örneklerini incelediğimiz bu çalışmada bir olguda da akciğerde kavite olduğu ve üç yıl önce de aspergilloma tanısı konduğu tespit edilmiştir.

İnvaziv pulmoner aspergillozun tanısı zordur. Balgam kültürleri negatif olabileceği gibi kültürde *Aspergillus* spp. üremesi de her yerde bulunabilen bu küflerin etken kabul edilmesini gerektirmez (4,15). Kesin tanı için yapılması gereken işlemlerin yapılamadığı duyarlı konakta radyolojik lezyonların yanında en az iki balgam kültüründe üreme veya BAL örneğinde bir üreme olası aspergilloz tanısı için yeterli görülmüştür (4). Yoğun bakım ünitelerinde yatan entübe hastalarda bazen örnek alım kolaylığı açısından alt solunum yolları infeksiyonlarının laboratuvar tanısı için bizim serimizde de görüldüğü gibi trakeal aspirat örnekleme de yapılabilmektedir. Laboratuvarımızda incelenen örneklerin yarısından fazlası BAL örneğiydi ve sunduğumuz olgularda üreyen mantarların beşi BAL örneğinde üredi. Ancak iki olguda etken balgamdan izole edildi. BAL örneğinde bir üreme anlamlı olabilirken, balgamdan

Tablo 2. Olası aspergilloz tanısı konan hastaların özellikleri.

Hasta no	Servis	Yaş	Cins	Alttı yatan hastalık/kanda nötrofil sayısı	Akciğer radyolojisi	Örnek	Üreyen mantar	Örnek alındığı antimikrobialler	Tedavi/gün	Sonuç*
1	Hematoloji	15	Kadın	T-ALL/düşük	<i>Aspergillus</i> topu	BAL, balgam	<i>A. flavus</i>	CAZ, AN, MEM, klaritromisin	AmB/70, itra/60	lyileşti
2	Hematoloji	38	Kadın	AML/düşük	İnfiltrasyon	BAL	<i>A. fumigatus</i>	TEC, CAZ, AN, TzP, IPM	AmB/5, kasp/41	lyileşti
3	Hematoloji	40	Erkek	AML/düşük	İnfiltrasyon	BAL	<i>A. fumigatus</i>	IPM, AN	AmB/15	15. günde eksitus
4	Hematoloji	48	Erkek	AML/yüksek	İnfiltrasyon	BAL	<i>A. niger</i>	-	AmB/27, kasp/60	lyileşti
5	Hematoloji	53	Erkek	AML/düşük	İnfiltrasyon	Balgam	<i>A. flavus</i>	AmB, MEM, TEC	AmB/7	7. günde eksitus
6	Hematoloji	59	Erkek	Miyelodisplastik sendrom/düşük	İnfiltrasyon	BAL	<i>A. fumigatus</i>	MEM, AN, seftriakson	AmB/20	lyileşti
7	Onkoloji	66	Erkek	Akciğer kanseri/normal	İnfiltrasyon	Balgam	<i>A. niger</i>	MEM	AmB/15	25. günde eksitus

* Eksitus tarihleri örnek alınmadan sonraki gün sayısı olarak yazılmıştır.

AML: Akut miyeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, BAL: Bronkoalveolar lavaj, CAZ: Seftrazidim, AN: Amikasin, MEM: Meropenem, AmB: Amfoterisin B, itra: İtrakonazol, kasp: Kaspofungin TEC: Teikoplanin, TzP: Piperasilin-tazobaktam, IPM: İmipenem.

daha fazla sayıda izolasyon yapılması için istenen yeni örnekler klinisyenler tarafından tekrar gönderilmediğinden, değerlendirme bu iki hasta için tek örnekle yapılabildi. Her ne kadar çift balgam örneğinde aynı etkeni üretmek değerli bir bulgu olsa da "EORTC/Mycology Study Group" tarafından yapılan tanımlarda balgam örneği sayısı ile ilgili bir rakam belirtilmediğinden tek balgam örneğinden yapılan izolasyonlar da mikrobiyolojik kriter olarak kabul edilmiştir (Tablo 1) (6).

İnvaziv aspergilloz tanısında genellikle klinik, radyolojik ve histopatolojik bulgular önemlidir (16). Kültürün duyarlılık ve özgüllüğünün düşük ve çevresel kontaminasyon olasılığının olmasından dolayı ancak invaziv işlemlerle steril şartlarda alındığında değerlidir (4,10,15,17). Akciğer biyopsisi gibi doku örneklerinin duyarlılık ve özgüllüğü daha yüksek olmasına rağmen, bu örneklerin alınması ve buradan etkenin histopatolojik olarak gösterilmesi veya kültürde üretilmesi genellikle postmortem tanı için kullanılmaktadır (1,4). Tanı için en çok kullanılan örnekler hastanemizdeki uygulama gibi BAL ve balgam incelemesidir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Allam ve arkadaşları da *Aspergillus* spp. izole edilen pulmoner örneklerden ancak üçte birinin klinikle uyumlu olduğunu belirtmiştir (8). Kültürün duyarlılık ve özgüllüğündeki düşüklüklere rağmen etkenin üretilmesi, antifungal duyarlılık çalışmalarına imkan vermesi açısından önemlidir. Ancak işlemin karmaşıklığı, yöntemlerin henüz tam olarak standardize edilememiş olması ve bazı sistemik antifungal-lerin in vitro antifungal aktivitesinin daha düşük saptanması gibi nedenlerle rutin uygulamada küf mantarları için antifungal duyarlılık testlerinin yapılması önerilmez (18). Hastanemizde izole edilen *Aspergillus* türlerine klinisyenler tarafından istek yapılmadığından antifungal duyarlılık testleri yapılmamıştır.

Son zamanlarda BAL örneğinde kültürün hız, duyarlılık ve özgüllük sorunundan dolayı yeni arayışlar gündeme gelmiştir. Bu örneklerde *Aspergillus* antijeni aranması ve PCR gibi yeni ve hızlı sonuç alınabilen mikrobiyolojik yöntemlerle duyarlılık ve özgüllük sorununda önemli iyileşmeler sağlanmıştır (19). Hastalık tanımların-

da da yer alan antijen arama testinin yakın zaman içinde hastanemizde de rutin hizmete sokulması planlanmaktadır (6,19).

İnvaziv aspergilloza en sıklıkla sebep olduğu bildirilen türler *A. fumigatus* başta olmak üzere *A. flavus*, *A. niger*, *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus nidulans*'tır (3,20). Kantarcıoğlu ve arkadaşları, derin mikoz şüpheli hastalardan alınarak gönderilen çeşitli materyallerden izole edilen *Aspergillus* türlerinin dağılımını *A. flavus* %33, *A. niger* %25, *A. fumigatus* %17 ve *A. versicolor* %8 olarak belirtmiştir (3). Hastanemizde etken olarak kabul edilen türler üç hastada *A. fumigatus*, ikişer hastada ise *A. flavus* ve *A. niger* idi. *A. niger*'in nadiren akciğer invaziv aspergillozuna neden olabildiği bildirilmesine rağmen bizim olgularımızın ikisinde izole edilmesi dikkat çekici bir durumdur (5,20).

Akciğer invaziv aspergillozu genellikle hematolojik maligniteli, uzun süreli steroid veya immünsüpresif tedavi alanlarda ve AIDS'li hastalarda görülmektedir (9,15). Bizim olgularımızın büyük çoğunluğunda saptanan nötropeni diğer yazarlar tarafından da en önemli risk faktörü olarak kabul edilir (8,10,17). Kemik iliği, akciğer, böbrek, karaciğer ve diğer organ nakillerinden sonra da risk atar (1,10,11,17,20). Hastanemizde organ nakillerinin yapılmaması olgu sayımızın beş yıla yakın dönemde yediyle sınırlı olmasında en önemli etken olarak gözükmemektedir. Bunların dışında inşaat çalışmasının olduğu bölgelerde bulunanlar, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bulunanlar, akciğerde tüberküloz, sarkoidoz, pnömokonyoz ve histoplazmoz gibi hastalıklara bağlı kavitesi olanlarda da aspergilloz eğiliminin arttığı belirtilmiştir (2,5,21). Nitekim bir olgumuzda akciğerde kavite bulunması ve olgunun üç yıl önce de aspergilloz tanısı alması bu riski çarpıcı şekilde ortaya koymaktadır.

İnvaziv aspergilloz immünkompromize hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (20). Allam ve arkadaşları invaziv pulmoner aspergilloz tanısı koydukları 50 hastanın yarıdan fazlasının fatal seyrettiğini ve bazılarının antifungal tedavi almadıklarından ancak postmortem tanı konabildiğini, antifungal tedavi alanların da %44'ünün kaybedilmesinin engellenemediğini

belirtmektedir (8). Bu 50 hastanın %78'inin erkek olması da dikkat çekici bir bulgudur. Organ nakillerinden sonra gelişen invaziv aspergillozlarda özellikle karaciğer nakledilen olgularda %100'e varan ölüm oranları bildirilmektedir (10,22). Sunduğumuz yedi olgunun beşinin erkek olması ve üçünün altı hafta içinde kaybedilmesi, erkek cinsiyet ve mortalite riskinin yüksekliğini vurgulamaktadır. Olgular, etkenlerin üretildiği örneklerin alımından sonraki dört hafta içinde öldüklerinden ve bu süre içinde kanıtlanmış başka bir infeksiyon sebebi saptanamadığından ölüm aspergilloza bağlanmış, ancak otopsi veya postmortem akciğer biyopsisi işlemi uygulanmadığından ölümün aspergilloza bağlı olduğuyla ilgili kesin kanıt elde edilememiştir.

İnvaziv pulmoner aspergilloz olgularının tedavisinde klasik amfoterisin B, 1958 yılından 1992 yılına kadarki dönemde tek altın standart tedavi seçeneği iken, 1992 yılından sonra azol grubu antifungal ajanlardan itrakonazol de tedavi için onay almıştır (23). Daha sonraki yıllarda ilaçların yan etkilerini azaltmak, oral kullanım olanağı sağlamak gibi amaçlarla lipozomal amfoterisin B, vorikonazol, kaspofungin ve mikafungin gibi yeni antifungaller geliştirilerek seçenekler artırılmıştır (5,9,13,23). Yapılan duyarlılık testlerinde *Aspergillus* türlerinin genellikle amfoterisin B ve itrakonazol için düşük minimum inhibitör konsantrasyonu değerlerine sahip olduğu saptanmıştır (5,24). Klasik tedaviye yanıt vermeyen olgularda kaspofungin kullanımı önerilmiş, hatta amfoterisin B veya itrakonazolün vorikonazolle kombinasyonları da tedavi protokollerinde yer almıştır (23). Hastanemizdeki tüm olgularda klasik amfoterisinle tedaviye başlanmış olup, ikisinde kaspofungin, birinde itrakonazol ile tedaviye devam edilmiştir. Ancak yeterli süre amfoterisin B tedavisini tamamlayamayan üç olgu kaybedilmiştir.

Hastanemizde kemik iliği ve organ nakli yapılmadığından olgu sayımız yüksek değildir. Ancak invaziv pulmoner aspergillozlu hastaların önemli bir kısmında postmortem tanı konabildiği, tanı konanların da hepsinde kültürde izolasyon şansının olmadığı göz önüne alınacak olursa kemik iliği ve organ nakli gibi riskli hasta grubunun sayıca az olduğu bir merkezde mikrobiyolojik ola-

rak dokümanite yedi olgunun bulunması hastanemizde önemli sayılabilecek bir aspergilloz sıklığını ifade edebilir. Mortalite oranı yüksek olduğundan şüpheli olgularda aspergillozu düşünmek ve uygun tedaviye başlamak mortalite oranını azaltabilir.

KAYNAKLAR

1. Nicod LP, Pache JC, Howarth N. Fungal infections in transplant recipients. *Eur Respir J* 2001; 17: 133-40.
2. Yenerel MN, Beşışık SK, Sanwara İ ve ark. Yoğun kemoterapi ünitesinde eşzamanda ortaya çıkan dört invazif pulmoner aspergilloz olgusu. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 41-4.
3. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. *Aspergillus* cinsi mantarlar ve invaziv aspergilloz: Mikoloji, patogenezi, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003; 34: 140-57.
4. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: A review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 859-68.
5. Kantarcıoğlu S, Yücel A, Keskinel İ, Erk M. Olgu bildiri mi: Bir akciğer aspergilloz olgusunun mikoloji yönünden izlenmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003; 34: 194-203.
6. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
7. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, et al. *Aspergillus galactomannan* enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol* 2006; 42: 5517-22.
8. Allam MF, Serrano Del CA, Az-Molina C, Fernandez-Crehuet NR. Invasive pulmonary aspergillosis: Retrospective case record review. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 35-8.
9. Uçan ES, Oğuz VA, Güngör Ö ve ark. Vorikonazol ile tedavi edilen dirençli pulmoner ve serebral aspergilloz olgusu. *Tuberk Toraks* 2006; 54: 75-9.
10. Oner-Eyuboglu F, Karacan O, Akcay S, et al. Invasive pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients: A four-year review. *Transplant Proc* 2003; 35: 2689-91.
11. Xess I, Mohanty S, Jain N, Banerjee U. Prevalence of *Aspergillus* species in clinical samples isolated in an Indian tertiary care hospital. *Indian J Med Sci* 2004; 58: 513-9.
12. Schwartz S, Thiel E. Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses* 1997; 40(Suppl 2): 21-4.
13. Büyükkşirin M, Polat G, Usalan A ve ark. Endobronşiyal aspergillozis ile gizli akciğer kanseri ve topikal amfoterisin B ile oral itraconazolün etkinliği. *Toraks Dergisi* 2005; 6: 267-70.
14. Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillosis in haematological patients: Diagnosis and therapeutic outcome. EORTC Invasive Fungal Infections Cooperative Group. *J Infect* 1998; 37: 173-80.
15. Polat G, Urpek G, Yılmaz U, et al. Successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent host. *Respirology* 2005; 10: 393-5.
16. Pegues CF, Daar ES, Murthy AR. The epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis at a large teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22: 370-4.
17. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, et al. Invasive aspergillosis. Clinical features of 35 proven cases at a single institution. *Medicine (Baltimore)* 1998; 77: 188-94.
18. Carrillo-Munoz AJ, Quindos G, Ruesga M, et al. In vitro antifungal susceptibility testing of filamentous fungi with sensititre yeast one. *Mycoses* 2006; 49: 293-7.
19. Hohenthal U, Itala M, Salonen J, et al. Bronchoalveolar lavage in immunocompromised patients with haematological malignancy—value of new microbiological methods. *Eur J Haematol* 2005; 74: 203-11.
20. Vaideeswar P, Prasad S, Deshpande JR, Pandit SP. Invasive pulmonary aspergillosis: A study of 39 cases at autopsy. *J Postgrad Med* 2004; 50: 21-6.
21. Uçan ES, Sevinç C, Kurtar N ve ark. Ülseratif kolitin bronşiektazi, bronşiyolitisi obliterans ve invazif pulmoner aspergilloz ile seyreden ilerleyici akciğer tutulumu. *Toraks Dergisi* 2006; 2: 44-9.
22. Usta M, Kahvecioğlu S, Akdag I, et al. *Aspergillus pneumonia* in renal transplant recipients at a medical center in Turkey. *Transplant Proc* 2004; 36: 2703-7.
23. Abuhammour W, Hasan RA. Treatment of invasive aspergillosis in children with hematologic malignancies. *Indian J Pediatr* 2004; 71: 837-43.
24. Chryssanthou E. In vitro susceptibility of respiratory isolates of *Aspergillus* species to itraconazole and amphotericin B acquired resistance to itraconazole. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 509-12.