

İnvaziv Aspergillus İnfeksiyonları Ve Tedavisi

Ayper Somer

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Doç. Dr.

Aspergillus doğada yaygın olarak bulunan bir küf mantarı olmasına karşın infeksiyon ajanı önem kazanması yakın zamanda, modern tıbbın gelişimi ile geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımının ve daha etkili immun süpressif tedavilerin sonucunda olmuştur. Tüm dünyada inhalan küf sporlarının %0.1-22'si Aspergillus'dur. Hastalık yapan türler Aspergillus fumigatus, A.flavus, A.niger ve A.terreus'dur. Diğer Aspergillus türlerinin hastalık etkeni olmaları nadirdir. Aspergillus sporları havada sıklıkla saptanabilir, kurumaya dirençlidir ve kolayca yayılır. Aspergillus konidiya'ları ile temas sonrası balgamda günlerce saptanabilir. Sağlıklı insanların orofarenks ve gastrointestinal sistem floralarından izole edilebilmektedir.

Hastane salgınları havalandırma borularının kuş pislikleri ile kontaminasyonu, hastane pencerelerine komşu yol yapımı ve hastane yenilenmesi işlemleri sırasında havayolu ile kontaminasyon sonucu gelişmektedir. Bu tür salgınların kontrolü immun kompromize hastaların onarım alanlarından uzaklaştırılması, odaları yüksek frekanslı havalandırma filtreleri ile donatmak ve laminar hava akımı ile izolasyon sağlamakla olasıdır. HEPA filtreli odalarda risk azaltılmakla birlikte yok edilemez.

Patogenez: Aspergillus infeksiyonlarına karşı konakçı savunması antikor oluşumundan çok fagositoz ile olmaktadır. Konidiyalar infeksiyonu başlatan inhale partiküller olduğundan makrofajlar ve nötrofiller mantarı konidiya safhasında hızla öldürerek ilk savunma hattını oluştururlar. Nötrofiller sadece konidiyalar RES'den kaçarsa ve miçel oluşumuna başlarsa devreye girerler. İnvaziv aspergilloz infeksiyonlarının immun sistemi sağlam olan bireylerde görülmesi son derece nadir bir durumdur. Makrofaj ve nötrofillerin sayısının azaldığı veya fonksiyonun bozulduğu durumlarda Aspergillus infeksiyonlarına karşı yatkınlık artar.

AİDS'li hastalarda aspergilloz göreceli olarak nadirdir, bu durum savunmada hücrel immunitenin ön planda olmadığını göstermektedir. İnvaziv aspergilloz ancak ileri AIDS vakalarında görülür ve sıklıkla nötropeni, kortikosteroid tedavisi veya intravenöz uyuşturucu kullanımı gibi hastalıktan bağımsız faktörlere bağlıdır. Aspergillus kronik granülomatöz hastalık vakalarındaki mantar infeksiyonlarının önemli bir kısmından sorumludur. Tablo 1'de invaziv aspergilloz infeksiyonlarına zemin hazırlayan durumlar özetlenmiştir. Özellikle kemik iliği nakli sonrası hastaların %5-11'inde invaziv aspergilloz geliştiği ve bunun gecikmiş engraftman, GVHD ve graft rejeksiyonu ile birlikte olduğu bildirilmektedir. İnvaziv aspergilloz atak hızının CMV infeksiyonu geçirmiş organ nakillerinde ve antirejeksiyon tedavisi alanlarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Yenidoğan döneminde aspergilloz son derece nadirdir ve sıklıkla disseminasyon gösterir. Yenidoğanlarda invaziv aspergilloz için risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik veya steroid kullanımı, premaritite, kronik granülomatöz hastalık ve nekrotizan enterokolitir.

İmmünsüprese hastalarda Aspergillus kan damarlarını invaze eder ve olay infarkt ve nekroz ile sonuçlanır. Ayrıca hematojen yolla tüm vücuda yayılır. Etkilenmiş organların incelenmesinde yaygın septalı dichotomous dallanmalı hifler saptanır. Karşıt olarak kronik granülomatöz hastalıkta vasküler invazyona bağlı gelişen hematojen yayılım nadirdir ve bu vakalarda tipik olarak izole pnömoni ve/veya yakın komşulukla civar organlara yayılma olabilir. Çocuklarda nadir olarak görülen yaygın nodüler pnömoni varlığı kronik granülomatöz hastalık ve aspergilloz tanısı için bir anahtar olmalıdır.

İnvaziv Aspergilloza Bağlı Klinik Tablolar

Aspergillus sporlar oluşturur ve solunum yolu ile inhale edilir; bu nedenle infeksiyonların büyük kısmı sinüs ve alt solunum yollarını ilgilendirir. Aspergillus türlerine bağlı bir çok saprofitik ve patolojik durumlar tanımlanmıştır (Tablo 2).

Kulak infeksiyonları: Otomikozis dış kulak yolunun mantar infeksiyonu olup tropikal ve subtropikal bölgelerde siktir ve genellikle kulaklarını düzenli olarak geleneksel giysilerle örten gruplarda yaygındır. En sık etken A.niger'dir ve timpanik membrana yakın bölgeden başlayan siyah bir spor kitlesi giderek tüm kanalı doldurur. Kulak ağrısı, kulak akıntısı ve işitme kaybı şeklinde bulgu verir. İmmun süprese vakalarda hastalık nadiren invaziv otitis eksterna ile sonuçlanır. Debrilerin temizlenmesi ve kronik otitis eksternanın tedavisi yeterlidir. Topikal antifungal tedavi de başarılıdır.

Burun ve sinüs infeksiyonları: Aspergillus burun ve paranasal sinüslerin en sık rastlanan fungal infeksiyonudur. İndolent sinüs aspergillozu lokal olarak predispozan faktör yokluğunda özellikle ılık ve nemli iklimlerde veya diş hastalıklarında görülebilir. Hastalarda tipik kronik sinüzit bulguları yani rinore, burun tıkanıklığı ve sinüslerde doluluk hissi vardır. Radyografik incelemelerde kemikte erozyon olmaksızın sinüs opasifikasyonu saptanır. Bazen bu bulguları olan hastalarda maksiller veya etmoid sinüste bir kitle (aspergilloma) vardır. Noninvaziv sinüs aspergillozu olan bu vakalarda lokal cerrahi ve drenaj genellikle hastalığın tam iyileşmesini sağlar. Karşıt olarak, invaziv sinüs aspergillozu immünsüprese bireylerde gelişir ve genellikle fulminan seyirlidir. En sık rastlanan semptomlar ateş, burun tıkanıklığı, kanlı burun akıntısı, periorbital şişlik ve yüz ağrısıdır. İnfeksiyon sıklıkla anteriore yayılır, burundan fasiyal deriye doğru ilerler ve ardında siyah renkli nekrotik bir doku bırakır. Direkt grafide ve sinüs bilgisayarlı tomografisinde (BT) genellikle tek taraflı, birden çok sinüsün tutulumu ve kemik erozyonu görülür. Endoskopik incelemede mukoza nekrozu görülür. İnvaziv sinüs hastalığı sinüs duvarlarını harabiyete uğratarak orbitaya ve oradan da kafa içinde ön fossaya yayılma potansiyeli taşır. Aynı zamanda dissemine hastalık için lokal odak oluşturabilir. Mortalitesi yüksek bir durumdur. Nötropeni varlığı sinüs aspergillozunda bulgu ve yakınmaları baskılayabileceğinden bu vakalarda tanıda agresif yaklaşımlar (BT, erken biyopsi) yüksek olan mortalite oranlarının azaltılmasında önemlidir.

Göz infeksiyonları: Orbita ve içeriğinin tutulumu sıklıkla sinüs infeksiyonunun, travmatik keratit veya postoperatif endoftalmitin sekonder lokal yayılımı sonucu gelişmektedir. Mikotik keratit ılıman iklimli ve gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Travma en sık saptanan predispozan faktördür ve Aspergillus böyle durumlarda en sık saptanan fungal patojendir. Medikal veya cerrahi tedaviye

yön vermek için korneanın kazınarak fungal kültür alınması gerekmektedir. Aspergillus endoftalmiti hızla gelişen ağrı, periorbital ödem, fotofobi, kemozis ve ciddi görme kaybı ile karakterizedir. Oftalmoskopik incelemede konfluan, sarımtırak maküler infiltrat saptanır. Nadir olarak dissemine hastalıkta da endoftalmit gelişebilir. Dissemine Aspergillus infeksiyonu olan vakaların postmortem incelemesinde %8 vakada göz tutulumu bulguları saptanmıştır. Bilateral retinal infarkt gelişimi de bildirilmiştir.

Akciğer infeksiyonları: Aspergillus infeksiyonlarının %90'ında pulmoner tutulum vardır ve bunların %70'inde de infeksiyonun tek lokalizasyonu akciğerlerdir.

Non invazif pulmoner aspergillozis: Altta yatan hastalığı olmayan normal bireylerde de nadiren primer pulmoner aspergillozis gelişebilir. Bu durum genellikle masif A.fumigatus inhalasyonu sonucu gelişir. Kronik ve sessizdir; ancak nadiren fulminan ve fatal seyirli de olabilir. Akciğer grafilerinde diffüz veya lokalize kaviter veya infiltratif lezyonlar görülebilir.

Allerjik bronkopulmoner aspergillozda semptomlar mantara konakçının immun yanıtı sonucu gerçekleşir. Mantar astım veya kistik fibrozlu hastanın koyu yapışkan mukusunda hapis olmuştur. Tanı kriterleri belirlenmiş olup ve tedavide steroid kullanılmaktadır.

Aspergilloma, A.fumigatus'a bağlı gelişen ve en sık rastlanan pulmoner aspergilloz formudur. Patolojik lezyon bir miçetomadır. Bu yapı iyi drene olmayan akciğer alanında büyüyen ve bronşiyal ağaçla ilişkisi olan miçel topudur. Tüberküloz ve özellikle uzun süreli

Tablo 1. Invazif Aspergillus Infeksiyonu İçin Risk Faktörleri.

- 1) Kortikosteroid tedavisi
- 2) Uzun süreli nötropeni (> 10 gün)
- 3) Sitotoksik kemoterapi
- 4) Geniş spektrumlu antibiyoterapi
- 5) Relapslı akut lösemi
- 6) Akut organ reddi
- 7) Kemik iliği ve diğer transplantasyon hastaları
- 8) Nötrofil fonksiyon bozukları (Kronik granülomatöz hastalık)
- 9) İntravenöz uyuşturucu kullananlar
- 10) Alkolikler
- 11) Yenidoğanlar
- 12) Daibet, kronik hepatit ve yaygın yanıklı hastalar
- 13) AIDS hastaları

Tablo 2. Çocuklarda Aspergillozun Klinik Spektrumu.

I- Normal Konaktaki Infeksiyonlar

- A- Allerjik Hastalıklar
 - 1- Astım
 - 2- Saprotik bronkopulmoner aspergilloz
 - 3- Ekstresek allerjik alveolit
 - 4- Allerjik bronkopulmoner aspergilloz
- B- Yüzeysel İnfeksiyonlar
 - 1- Deri infeksiyonları (Onikomikozis)
 - 2- Otomikozis
 - 3- Sinüzit
 - 4- Trakeobronşit
- C- İnvazif infeksiyonlar
 - 1- Tek organ
 - 2- Dissemine

II- Doku Hasarı veya Yabancı Cisme Bağlı Gelişen İnfeksiyonlar

- A- Keratit ve endoftalmit
- B- Yanık yarası infeksiyonu
- C- Osteomyelit
- D- Prostetik kapak endokarditi
- E- Vasküler greft infeksiyonu
- F- Aspergilloma
- G- Ampiyem ve plevral aspergilloz
- H- Peritonit

III. İmmun Kompromize Vakalarda İnfeksiyon

- A- Primer deri aspergillozu
- B- Sino-orbital infeksiyon
- C- Pulmoner aspergilloz
 - 1- İnvazif trakeobronşit
 - 2- Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz
 - 3- Akut invazif pulmoner aspergilloz
- D- Santral sinir sistemi aspergillozu
- E- Dissemine aspergilloz

antitüberkülo tedavi alan hastalar aspergilloma oluşumu için en önemli predispozan durumdur. Tüberkülozlu hastalarda %2 sıklıkla görülen bu durum 2.5 cm ve üzerinde residüel kaviteleri olan hastalarda %20 sıklıktadır. Aspergillomanın klinik bulguları hemoptizi, produktif öksürük, çomak parmak, ateş ve lezyon alanında lokalize seslerdir. Nadiren fatal hemoptizi olabilir. Karakteristik radyolojik bulgular apikal pulmoner hava menisküs işaretidir. Tedavi hastaya göre ayarlanır. Ağır hemoptizisi olan vakalarda cerrahi rezeksiyon gerekmektedir. Bazı vakalarda spontan düzelme bildirilmektedir.

İnvazif pulmoner aspergilloz (İPA) invazif aspergillozun en sık görülen klinik tipidir. İnvazif pulmoner aspergilloz hematolojik maligniteleri olan immun süprese hastalarda giderek artan oranda bir mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir seride invazif aspergillozu olan çocukların %90'ında hematolojik malignite vardır ve %70'inin granülosit sayısı 500/mm³'ün altındadır. Kemik iliği nakli sonrası gelişen vakalarda ise mortalite çok daha yüksektir. Nötropeni, bu hastalığın gelişiminde en önemli faktördür. Uzun süre nötropenik olan ve bu nedenle geniş spektrumlu antibiyotik alan çocuklarda yeni pulmoner infiltratların yaklaşık %50'si fungal pnömoniye işaret eder ve en sık nedenler Candida veya Aspergillus'dur. Aspergillus'un kan damarlarını invaze etme özelliği hastalığın çeşitli pulmoner varyasyonlarına neden olur. Bunlar nekrotizan bronkopnömoni, tromboz, tek taraflı yama tarzında pulmoner hemorajik infarktlar, hemorajik konsolidasyonlar, kavite, kavite içinde tek veya multipl abseler, granuloma veya lobar infiltratlar şeklinde olabilir. Ayrıca daha nadir olarak psödomembranlı nekrotizan bronşit, invazif trakeit, trakeözofageal fistül ve plevral aspergilloz da bildirilmektedir. Klinik olarak başlangıcı sinsidir, genellikle ilk semptom ateştir. Bunu öksürük ve dispne izler. Özellikle hemorajik pulmoner infarkt vakalarında hemoptizi ve plevral göğüs ağrısı görülebilir. Fizik incelemede lokal bulgu olmayabilir veya solunum sıkıntısı ve konsolidasyon bulguları saptanır.

İnvazif akciğer hastalığı nötropenik hastalarda dissemine hastalık için en önemli kaynaktır. HIV enfeksiyonu olan hastalarda disseminasyon nadirdir. Kronik granüloematöz hastalıkta pulmoner aspergilloz sık görülen enfeksiyonlardan biridir. Ancak disseminasyon pek görülmemesine rağmen akciğerdeki lezyonun göğüs duvarı, vertebralar, kostalar, spinal aralık ve mediasten gibi komşu dokulara yayılımı sıktır.

Akciğer grafisinde erken bulgular tek veya multipl nodüller lezyonlardır. Bu lezyonlar akciğer grafisi normal olan vakaların BT'lerinde de gösterilebilir. Bazı vakalarda nodüller lezyonlar pulmoner infarktın bulgusu olan yama tarzı lezyonlara ilerleyebilir. Diğerlerinde ise bu lezyon lobar pnömoni veya diffüz unilateral veya bilateral infiltratlara ilerleyebilir. İnfeksiyonun kısmen de olsa kontrol altına alındığı vakalarda fungus topu içeren kalın duvarlı kaviteler gelişebilir. Klinik ve akciğer grafisi bulguları pulmoner aspergillozu düşündürse de kesin tanı çok zor konur. Vakaların ancak %10-30'unda balgam kültüründe organizma üretilir. Bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj sıvısı kültürü ile bu oran sadece %40'lara yükseltilebilir. Biyopsi materyallerinde mikroorganizma histopatolojik olarak gösterilebilse de ancak %40 vakada kültür pozitif sonuç verir. Bununla birlikte şüpheli bir vakada solunum sekresyonlarında Aspergillus ürettiğinde bu hastanın enfekte olduğunu veya yakında enfeksiyon bulgularının ortaya çıkacağını gösterir.

Kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz; yavaş ilerleyen, kavitasyon ve aspergilloma oluşumuna neden olan bir durumdur. Hastalar kronik hastadır; ateş, tartı kaybı, öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları vardır.

Pleurit ve ampiyem: Plevral ampiyem daha önce hasara uğramış akciğer dokusunda nadiren gelişebilir. İnfeksiyon sıklıkla kroniktir; tartı kaybı, halsizlik, öksürük ve anemi bulguları vardır. Bu enfeksiyonların büyük kısmı polimikrobiyaldir ve lokal olarak harabiye-te neden olarak yoğun fibrozis veya kavitasyon ile sonuçlanır. Erken dekortikasyon ve intravenöz antifungal tedavi şarttır ancak bazı vakalarda pnömonektomi gerekmektedir.

Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları: Sinoorbital enfeksiyonun komşuluk yoluyla yayılımı veya immünsüprese hastalarda dissemine enfeksiyon sonucu gelişir. Vakaların büyük kısmında tanı hasta kaybedildikten sonra konmaktadır. Bir çalışmada karaciğer nakli yapılan vakaların %20'sinde otopside serebral aspergilloz saptanmıştır. Semptomatik hastalar genellikle hemorajik infarktlara sekonder gelişen nörolojik bulguları olan vakalardır. MSS invazyonunun BT bulguları vasküler oklüzyon, infarkt ve apsedir. Serebrum, se-rebellum veya beyin sapı tutulabilir. Tek veya birden fazla odak oluşur. Patolojik olarak beş tip lezyon tarif edilmiştir. Menenjit, me-

Tablo 3. Aspergillus Türlerine Etkin Antifungal Ajanlar.

| İlaç sınıfı, ilaç adı | Uygulama yolu |
|---|------------------|
| Polienler | |
| Amfoterisin B deoksikolat (Fungizone®)* | İntravenöz |
| Amfoterisin B lipid kompleks (Abelcet®)* | İntravenöz |
| Amfoterisin B kolloidal form (Amphocil®, Amphotec®) | İntravenöz |
| Liposomal amfoterisin B (Ambisome®)* | İntravenöz |
| Lipozomal nistatin (Nyotran®) | İntravenöz |
| Triazol | |
| Itrakonazol (Itraspor®)* | Oral, İntravenöz |
| Vorikonazol (Vfend®)* | İntravenöz |
| Posakonazol (SCH 56592) | Oral |
| Ravukonazol (BMS-207147;ER-30346) | Oral |
| Ekinokandin | |
| Kasposfungin (Cancidas®)* | İntravenöz |
| Anidulafungin (VER-002; LY303366) | İntravenöz |
| Mikafungin (FK463) | İntravenöz |

*Ülkemizde kullanımda olan ilaçlar.

ningoensefalit, tek beyin apsesi, multipl beyin apsesi ve tek granüloma. BOS incelemesi MSS aspergillozunun tanısında yardımcı değildir; çünkü meninks infeksiyonu nadirdir ve diffüz olmadığından etken nadiren üretilebilir. MSS tutulumu baş ağrısı, hemiparezi, kraniyal sinir paralizileri ve konvülsiyon gibi fokal nörolojik belirtiler ile ortaya çıkar. Hızla herniasyon gelişebilir. Kanıtlanmış veya şüpheli invaziv aspergilloz olan bir hastada aniden ortaya çıkan nörolojik bulgular olduğunda MSS aspergillozu düşünülmelidir. Spinal kord tutulumu veya spinal epidural apse vertebra osteomyelitinin yayılması veya dissemine hastalıkla ilişkili olarak gelişebilir. Bu olgularda miyelopati semptomları ortaya çıkar.

Aspergillus osteomyeliti sıklıkla immun süprese hastalarda gelişir, bununla birlikte immunolojik olarak normal adolesanlarda travmatik tibial osteomyelit de bildirilmiştir. Vakaların büyük kısmında kemik akciğer veya komşu deride var olan bir lezyon aracılığı ile infekte olur. Nadiren hematogen yayılım sırasında da gelişebilir. Kronik granümatöz hastalıkta vertebra ve kosta tutulumu sıktır. Radyolojik bulgular nonspesifik olduğundan cerrahi biyopsi ve kültür tanıyı kesinleştirir.

Deri aspergillozu immunsüprese çocuklarda invaziv aspergillozun sık görülen bir biçimidir. Deri hastalığı direkt inokülasyon (int-ravenöz kateter takılma bölgesi, kol ve bacağa konan tespit tahtalarının oluşturduğu travma bölgesi, yanık yarası veya pişik bölgesi) veya daha sıklıkla hematogen yayım sonrasında gelişebilir. Deri lezyonları başlangıçta temas yerinde gelişen hassas eritematöz plaklar şeklindedir. Daha sonra bu lezyonlar morumsu papül veya plaklara ve hemorajik büllere dönüşür ve sonunda ortasında nekroz olan purpurik ülsere dek ilerler. Eskar dokusu gelişir ve lezyonlar ektima gangrenoza olarak adlandırılır. Enfeksiyon komşuluk yolu ile tendonlara ilerler ve tedavide geniş debridmanlar gerekebilir. Tanı için erken deri biyopsisi şarttır. Ağır nötropeni olan bir çok çocukta kütanöz aspergilloz dissemine aspergillozun bir işaretidir ve kötü prognoz işaretidir. Prematüre bebeklerde de primer deri aspergillozu gelişebilmektedir.

Aspergillus endokarditi sıklıkla açık kalp cerrahisi sırasında havadan mantarın bulaşması sonucu oluşan mortalitesi ve morbiditesi çok yüksek olan bir hastalıktır. Kalp cerrahisi sonrası persiste eden ateş, tromboemboli bulguları ve tüketim koagülopatisi şeklinde bulgu verir. Periferik kan kültürleri nadiren pozitifdir. Ekokardiyografide intrakardiyak veya intraaortik vejetasyonlar ve mikotik anevrizmalar saptanabilir. Endokardit şeklinde bulgu veren izole kardiyak aspergilloz ve kalp tamponadına neden olan perikard aspergillozu nadir görülen diğer kardiyak tutulum biçimleridir.

Genitoüriner sistem aspergillozu sıklıkla hematogen yayılım veya assendan infeksiyon sonucu gelişir. Böbrekte büyük tromboz alanları, kortikal nekroz ve papiller nekroz ortaya çıkar. Ateş, titreme, yan ağrısı ve hematüri oluşur. Nadiren pelvis içinde yumaklar (miçetoma) oluşur ve bunlar idrarla atılabilir. Renal hasara rağmen idrar kültürü negatif olabilir.

Nadir görülen diğer tutulumlar. Multipl dalak aspergillomasi, devamlı periton diyalizi uygulanan hastalarda peritonitis, mikotik aorta anevrizması, primer lenf düğümü granümatöz aspergillozu, sindirim sistemi aspergillozu, tiroid, testis ve adrenal bez aspergillozu nadiren görülen diğer tutulumlardır.

Dissemine aspergilloz iki veya daha fazla komşu olmayan organın tutulmasıdır ve klinik aspergillozun en ağır formudur. Lösemi veya KIT vakalarının yaklaşık %30-40'ında major organ infeksiyonunu izleyerek disseminasyon bildirilmiştir. Sıklıkla akciğer veya sinüs aspergillozu primer odaklıdır. Vakaların %60'ında MSS, %40'ında ise GİS tutulur. Ayrıca karaciğer, dalak, deri, göz, kalp ve genitoüriner sistem tutulumlarından biri veya bir kaç eşik edebilir. Ağır ve uzun süreli nötropeni olan hastalarda görülür. Dissemine infeksiyon gelişen vakaların %5'inde deri lezyonları da vardır.

İnvazif Aspergillus İnfeksiyonlarının Tedavisi

Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite %100 iken amfoterisin B tedavisi alan vakalarda bu oran %34'e inmiştir. Major organ tutulumunda veya dissemine vakalarda mortalite %20-100 arasındadır. MSS tutulumu olan, disseminasyon gösteren veya valvüler infeksiyonlarda tedavi yanıtları çok azdır.

İnvazif aspergilloz vakalarında laboratuvar sonuçlarının tanıyı kesinleştirilmesi beklenmeden tedavi başlatılmalıdır. Bu vakalarda tedavi başarısı erken tanı, erken agresif sistemik antifungal tedavi ve immun fonksiyonların düzeltilmesine bağlıdır. İnvazif aspergilloz tedavisinde altın standart ilaç 1958 yılında onaylanan amfoterisin B'dir. Ancak son yıllarda geliştirilen eski antifungal ajanların yeni formülasyonları (siklodekstrin-itrakonazol, lipozomal nistatin ve PEG amfoterisin B) ve tamamen yeni grup ilaçlar ile tedavi yaklaşımları da değişmiştir. Ayrıca kombinasyon antifungal tedavileri ve konağın immun yanıtını düzeltmeye yönelik tedaviler (sitotoksin tedavileri vb) de gündeme gelmiştir (Tablo 3). Antifungal ajanların etkinliğini belirleyen bir çok etmen vardır: fungal virulans, ilaçların farmakokinetiği, infeksiyon alanına ulaşabilme yetenekleri, intrinsek veya edinsel fungal direnç ve konağın immun durumu arasındaki etkileşimler gibi. Aspergillus türleri arasında antifungal ajanlara direnç giderek yaygınlaşmaktadır. Antifungal ilaç seçiminde en önemli aşama ise fungisidal veya fungostatik ajanların belirlenmesidir. Örneğin nötropenik vakalarda seçilecek antifungal ajanın fungisidal olması hastanın yaşaması açısından çok önemlidir.

Poliyom grubu ilaçlardan en eskisi olan amfoterisin B deoksikolat invazif aspergilloz tedavisinde onaylanmış standart ilaçtır ve geliştirilen yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bu ilaçla karşılaştırılarak belirlenmektedir. Lipofilik olan bu ajan fungal membranda yer alan ergosterole bağlanır ve bu bağlanma sonrası membran permeabilitesi artar. Önemli katyonların kaybı sonucu hücre ölümüne neden olur. İnvazif aspergillozda önerilen tedavi dozu 1-1.5 mg/kg/gündür ve tedavinin optimal süresi kesin değildir. Genellikle tedavinin sonlandırılması belli bir kümülatif doza ulaşmaktan çok altta yatan hastalığın durumu, aspergillozun yaygınlığı, nötropenin düzelmesi, immünoşüpresyonun derecesi ve organ veya kemik iliği nakli sonrası greft fonksiyonlarının normale dönmesi gibi bir çok faktöre bağlıdır. İdeal olarak aspergilloza bağlı gelişen klinik ve radyolojik bulgular tamamen düzelmelidir ve kültürler tamamen negatifleştikten sonra tedavi kesilmelidir. Başarılı tedavi için ilk 2 hafta yüksek doz verilmesi, bu aşamada başarı sağlanmazsa başka bir antifungale geçilmesi önerilmektedir. Amfoterisin B fungal ergosterolün yanı sıra normal hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden akut ve kronik toksisite sıktır. Vakaların %80'inde infüzyona bağlı toksisite veya nefrotoksisite gelişmektedir. İlaç kesildikten sonra böbrek fonksiyonları normale dönmektedir.

Konvansiyonel amfoterisin B'ye bağlı toksisiteyi azaltmak amacı ile yeni antifungal ajanlar geliştirilmiştir. Amfoterisin B'nin lipid ve lipozumlu formülasyonları konvansiyonel amfoterisin B tedavisine refrakter veya tolere edemeyen vakalarda kullanılmaktadır. Ço-

cuklarda bu ilaçlarla deneyim giderek artmaktadır. Lipid formülasyonlu bu ajanlar konvansiyonel amfoterisin B'ye oranla daha az nefrotoksiktir, infüzyona bağlı reaksiyonlar daha nadirdir ve daha yüksek dozlara ulaşabilmektedir. Bu ilaçların dozları da farklılık göstermektedir. Amfoterisin B lipid kompleks; 5 mg/kg/gün, amfoterisin B kolloidal form; 3-5 mg/kg/gün, liposomal amfoterisin B; 1-5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır. Her 3 preparat da konvansiyonel amfoterisin B ile eşdeğer etkinliğe sahip olup invazif aspergilloz tedavisinde kullanılabilir.

İlk kuşak triazol preparatlarından flukonazol Aspergillus türlerine etkisizdir, itrakonazolün ise biyoyararlanımı düzensizdir. Oral ve ya IV itrakonazol amfoterisin B tedavisine yanıtız veya bu tedaviyi alamayan pulmoner veya ekstrapulmoner aspergilloz vakalarında kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır. Bu tedavinin etkinliği kontrolsüz klinik çalışmalarda gösterilmiş olsa da immun kompromize vakalarda uzun tedavi sürelerine rağmen relapslar bildirilmektedir. Yeni azol preparatlarından vorikonazolün Aspergillus'a hem fungisidal etkinlik gösterir. Antifungal sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek ergosterol biyosentezini durdurur. En önemli yan etkisi vakaların %33'ünde gelişen görme bozukluğudur. Çocuklarda önerilen doz 4-6 mg/kg/doz günde 2 kezdir. İnvazif aspergillozlu 42 çocukta yapılan bir çalışmada vorikonazolün iyi tolere edildiği ve %43 oranında tedavi başarısı sağladığı gösterilmiştir. Amfoterisin B ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada ise 392 vakada vorikonazol ile başarı %53 iken amfoterisin B ile bu oran %32 idi. Bu sonuçlar ile vorikonazol Mayıs 2002'de FDA tarafından invazif aspergillozda inisyel tedavi olarak onaylanmıştır.

Ekinokandin grubundan kaspofungin asetat IV günde tek doz kullanılan ve sadece mantar hücre duvarında yer alan 1,3- β -glukan sentaz enzimini inhibe ederek fungisidal etki gösteren bir ilaçtır. Şubat 2001'de FDA tarafından diğer tedavilere yanıtız veya tolere edemeyen invazif aspergilloz vakalarında kullanımı onaylanmıştır. ABD'nde yapılan bir çalışmada primer ilaçla tedaviye yanıt alınmayan 45 invazif aspergilloz vakasında kaspofungin tedavisine klinik yanıt %41 olarak saptanmıştır.

Kombinasyon tedavisi konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Azol ve ekinokandinler hücrenin farklı bölgelerini (hücre membranı ve hücre duvarı) hedeflediklerinden vorikonazol ve kaspofungin kombinasyonu bazı vakalarda uygulanmaktadır.

Cerrahi tedavi: Aspergillus sinüziti, serebral miçetoma, infekte prostetik valv ve lokalize pulmoner infeksiyon varlığında cerrahi olarak infekte dokuların eksizyonu başarı sağlamaktadır. Bazı klinisyenler kemik iliği transplant vakalarında gelişen invazif pulmoner aspergilloz vakalarında antifungal tedavi ile birlikte pulmoner lezyonların erken ve tam rezeksiyonunun başarı şansını arttırdığını ileri sürmektedirler.

Destek tedavi: Nötropenik vakaların tedavisinde hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı aspergilloz vakalarının destek tedavisi açısından önemlidir. Lipozomal amfoterisin B ve granülosit koloni stimülan faktörün beraber kullanımı cerrahi yapılan ve yapılmayan invazif pulmoner aspergillozu olan malignite vakalarında başarı sağlamıştır. Kronik granümatöz hastalık vakalarında IFN- γ kullanımının invazif aspergilloz gelişimini azalttığı ve invazif vakalarda da antifungal tedavi ile birlikte kullanıldığında klinik başarının arttığı bildirilmektedir. Kronik granümatöz hastalık vakalarında granülosit transfüzyonlarının başarılı olduğu konusunda birkaç vaka sunumu olmakla birlikte bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur.

Korunma: İnvazif aspergillus infeksiyonlarında mortalite ve morbidite çok yüksek olduğundan immünsüprese veya nötropenik bireylerin Aspergillus sporları ile temas etmesinin önlenmesi hastalıktan korunmada önemlidir. Bu nedenle yüksek riskli hastaların yapım ve yıkım yapılan bölgelerden uzak tutulması, HEPA filtresi içeren izole odalarda tutulmaları, bu odalardan bitki ve çiçek bulundurulmaması önerilir. Aerosolize bakır-8-kinolinolat, nontoksik antifungal toz, salgın kontrolünde kullanılabilir. Amfoterisin B toksitesi nedeniyle antifungal profilaksi tartışmalıdır. Nötropenik hastalarda amfoterisin B nazal spreyi sinüs ve solunum yolu kolonizasyonunu önlemede yararlıdır. Aerosol aracılığı ile ortama verilen amfoterisin B partikülleri profilaktik olarak kullanılabilir. Profilaktik itrakonazol nazal amfoterisin B ile birlikte veya tek başına kullanılmış ve kronik granümatöz hastalık vakalarında fatal aspergilloz gelişimini önlemiştir.

Kaynaklar

1. Aronoff SC. Aspergillus. In: Behrman RE, Kliegman, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics, 17th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2004: 1016-8.
2. Blum MD, Wiedermann BL. Aspergillus infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5th ed. Philadelphia: Saunders Co, 2004: 2550-60.
3. Boon AP, Adams DH, McMaster P. Cerebral aspergilliosis in liver transplantation. J Clin Pathol 1990; 43: 114-8.
4. Groll AH, Jaeger G, Allendorf A, et al. Invasive pulmonary aspergilliosis in a critically ill neonate: Case report and review of invasive aspergilliosis during the first 3 months of life. Clin Infect Dis 1998; 27: 437-52.
5. Hajjeh RA, Warnock DW. Aspergillus species. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 1213-20.
6. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergilliosis. N Eng J Med 2002; 347: 408-15.
7. Manuel RJ, Kibbler CC. The epidemiology and prevention of invasive aspergilliosis. J Hosp Infect 1998; 39: 95-109.
8. Robinson MR, Fine HF, Ross ML, et al. Sino-orbital-cerebral aspergilliosis in immunocompromised pediatric patients. Pediatr Infect Dis 2000; 19: 1197-203.
9. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergilliosis. Clin Infect Dis 2003; 37 (Suppl 3): 157-87.
10. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by Aspergillus. Clin Infect Dis 2000; 30: 696-709.
11. VandenBerghe MFQ, Verweij PE, Voss A. Epidemiology of nosocomial fungal infections: Invasive aspergilliosis and the environment. Diagn Microbiol Infect Dis 1999; 34: 221-7.
12. Wald A, Leisenring W, van Burik J, et al. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis 1997; 175: 1459-66.
13. Walsh TJ, Hiemenz JW, Siebel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis 1998; 26: 1383-96.
14. Walsh TJ, Lutsar I, Driscoll T, et al. Voriconazole in the treatment of aspergilliosis, scedosporiosis and other invasive fungal infections in children. Pediatr Infect Dis J 2002; 21: 240-8.
15. Young RC, Bennett JE, Vogel CL, et al. Aspergilliosis: The spectrum of disease in 98 patients. Medicine (Baltimore) 1970; 49: 147-73.