http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf dosyasının html sürümüdür.
Google taradığı belgelerin otomatik olarak html sürümlerini oluşturur.

OLGU BİLDİRİMİ: BİR AKCİĞER ASPERGİLLOZU OLGUSUNUN MİKOLOJİ YÖNÜNDEN İZLENMESİ *

A. Serda KANTARCIOĞLU, Ayhan YÜCEL, İlkay KESKİNEL, Müzeyyen ERK

Background.- Aspergillosis, the infection caused by *Aspergillus* species, mostly occurs as pulmonary disease. Aspergilloma is the term given to the colonization of an intrthoracic cavity by *Aspergillus*, and the most frequent localization is in healed tuberculosis cavities.

In the present paper we report the two years clinical and laboratory co-operative follow up of a pulmonary aspergillosis caused by *Aspergillus niger* in a male patient with diabetes mellitus and former tuberculosis. Fungal elements were observed in three subsequent microscopical examination of sputum specimens and *A.niger* growth in culture. Pulmonary aspergillosis (aspergilloma) was diagnosed based on his clinical symptoms, radiographic features and laboratory data. The isolate was found *in vitro* susceptible against itraconazole (MIC 0.5 µg/ml). After administration of itraconazole therapy of 8 months patient's cough and hemoptysis has completely been prevented, furthermore no fungal elements were observed in and no growth obtained from sputum specimens that indicate the inactivity of the fungus. During subsequent periodical controls, only a few fungal elements were observed once and therefore a short term therapy was given again. The patient has still being followed up.

The present case report suggests that despite the patient seemed to respond to antifungal therapy having clinical and mycological improvement, should continuously be followed up in conservative treatment of pulmonary aspergillosis.

Kantarcıoğlu AS, Yücel A, Keskinel İ, Erk M. Case study: Mycological follow up of a pulmonary aspergillosis. Cerrahpaşa J Med 2003; 34: 194-203.

Aspergillus türlerinin insanda oluşturduğu aspergillozun en sık karşılaşılan yerleşim yeri akciğerlerdir. Akciğerdeki infeksiyon çok defa bronşlar ve bronşiyoler yolu ile *Aspergillus* konidyumlarının solunmasından meydana gelir. Akciğer aspergillozu genel olarak alerjik bronkopulmoner aspergilloz, hava boşluklarında invaziv olmayan *Aspergillus* kolonizasyonu ve invaziv as-

Bu yazıda, geçirilmiş tüberkülozlu bir hastada saptanan akciğer aspergillomasının mikoloji yönünden izlenmesi bildirilmektedir.

OLGU

Hasta: Ellidokuz yaşındaki erkek hasta 15 yaşında iken plörezi geçirmiş, 1971'den beri diyabet tanısıyla izlenmekte ve oral antidiyabetik kullanmakta olup Kasım 1996'dan itibaren

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

pergilloz şekillerinde oluşabilir. Hava boşluklarında *Aspergillus* türlerinin invaziv olmayan kolonizasyonu olan aspergillomada toraks içindeki bir kaviteyi veya genişlemiş bronş boşluğunu işgal eden büyük bir mantar kitlesi vardır. Konidyumlar kavitede biriktiğinde ve kavite duvarında çimlendiğinde oluşan sıkı hif yumağı, mantar topu (fungus ball) adı da verilen anamorf bir kitle oluşturur. [1,2]

Genellikle üst lobda, bir veya daha çok sayıda olabilen aspergillomanın en sık yerleştiği yer tüberkülozun iyileştikten sonra geri kalan kavernleridir. [1,2]

akciğer tüberkülozu nedeniyle yaklaşık iki yıl hastanemiz dışında tedavi görmüş; Ocak 1998 tarihinde çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) sol üst lobda gözlemlenen lezyon mantar topu olarak değerlendirilmiştir. Hastanın 70 paket/yıl sigara öyküsü mevcuttur. Ocak 1998'den sonra hasta takibe gelmemiştir. 10 Şubat 2000'de 1.5 aydır öksürük, kahverengi balgam çıkarma, 38°C'ye varan ateş, eforla ve derin inspiryum/öksürükle artan plöretik tipte göğüs ağrısı ve sol kolda ağrı, halsizlik ve gece terlemeleri yakınmalarıyla Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF) Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na başvurmuştur. Fizik muayenesinde sol ak-

* *Anahtar kelimeler:* Aspergillus niger, akciğer infeksiyonu, mantar topu, antifungallere duyarlılık deneyi; *Key words:* Aspergillus niger, lung infection, fungus ball, antifungal susceptibility testing; Dr. A. Serda Kantarcıoğlu, Prof. Dr. Ayhan Yücel, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul; Dr. İlkay Keskinel, Prof. Dr. Müzeyyen Erk: Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul; *Yazışma adresi (Address):* A.Serda Kantarcıoğlu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf

A

olan lenfadenopatiler ve sol intrapulmoner milimetrik lenfadenopati ile sol üst lobda hava bronkogramları ve hava-sıvı seviyeleri bulunan kaviter lezyonlar içeren parankimal konsolidasyon saptanmıştır (Şekil 2A) .

A

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

B

B

C

Şekil 1. Olgunun ilk başvurusunda, antifungal tedavi öncesi (A) ve tedavi sonrası dokuzuncu ayda çekilen (B) PA akciğer grafileri

ciğer alt alanda inspiratuar raller duyulduğu ve çomak parmağı mevcut olduğu belirlenmiştir. Postero-anterior (PA) akciğer grafisinde sol akciğer üst alanda homojen opasite (Şekil 1A) ve toraks BT'de sağ üst, alt paratrakeal, aorto-pulmoner, anterior prevasküler, subkarinal, orta diyafragmatik büyüğünün dar boyutu 12 mm

Şekil 2. Olgunun ilk başvurusunda, antifungal tedavi öncesi çekilen toraks BT'si (A); tedavinin dokuzuncu ayında çekilen toraks BT'sinde sol üst lobda 6x4 cm boyutunda içinde hareketle yer değiştiren mantar topu izlenen kaviter lezyon (B, C)

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

A

B

Şekil 3. Balgam örneğinden doğrudan, Gram boyası ile boyayarak yapılan mikroskop preparatında (A); Giemsa ile boyayarak yapılan mikroskop preparatında (B) gözlemlenen dallanan hifler (x 4800)

Başvuruda hastanın eritrosit sedimentasyon hızı: 131 mm/saat, hematokriti: %24.9, hemoglobin: 8.2 gr/dl, lökosit sayısı: 11.700/mm^3 olup kan biyokimyasında bir özellik bulunmamıştır.

Balgamda direkt metodla aside dirençli bakteri (ARB) negatif bulunmuş; Löwenstein besiyerine ekim yapılmış, üreme olmamıştır.

Bu arada CTF Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Derin Mikoz laboratuvarında balgam kültüründe *Aspergillus niger* ve *Candida albicans* üremesi üzerine balgam kültürü tekrarlanmış ve benzer üreme tekrarlanınca yapılan antifungal duyarlılık deneyi sonucuna göre amfoterisin B (ampB) ile tedaviye başlanmıştır. AmpB'nin MIC sonuçları yüksek olmakla beraber diğer antifungallerin sonuçlarına bakarak her iki köken için ortak ve daha düşük değeri ifade ettiğinden başlangıç tedavisi için amp B seçilmiştir. Ancak ilk dozun uygulanması sırasında hastada alerjik reaksiyon gelişmesi sonucunda 400 mg/gün itrakonazol tedavisine geçilmiştir. Hastanın, kronik bronşiti, diabeti ve solunum fonksiyonlarının yetersiz olması sebepleriyle morbidite ve mortalitenin yüksek olacağı düşünülerek ve kendisi de istemediğinden cerrahi girişimden vazgeçilmiştir.

A

B

C

Şekil 4. Örneğin ekildiği çeşitli besiyerlerinde gelişen ilk koloniler (A), *A. niger*; CDA besiyerindeki koloni (B); mikroskop için yapılan kültür preparatında gözlemlenen konidili başlar (Pamuk mavili laktofenol boyası) (x1900) (C)

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

Derin anemisi olan hasta, CTF Hematoloji Bilim Dalı ile yapılan konsültasyon sonucu, "kronik hastalık anemisi" olarak değerlendirilmiş ve kan transfüzyonlarıyla hematokriti % 31'e, hemoglobini 11.2 gr/dl'ye yükselmiştir. Yatışından itibaren kan şekerleri düzensiz ve yüksek seyreden hastaya almakta olduğu oral antidiyabetik kesilerek, insülin tedavisi verilmiştir.

Klinik ve radyolojik düzelme görülen hasta ayakta izlenmek üzere taburcu edilmiştir. Hasta 18 Şubat -02 Kasım 2000 arasında itrakonazol 400 mg/gün tedavisi almış, yatışı ve takipler sırasında hastanın üre, kreatinin ve transaminaz değerleri normal seyretmiştir. Tedavi sırasında kontrol balgam preparatlarda mantar görülmemiş ve kültürde üreme olmamıştır. Tedavinin dokuzuncu ayında, semptomu olmayan ve radyolojik regresyon saptanan (Şekil 1B, 2B ve 2C) hastanın takibi sırasında balgam preparatlarında mantar görülmediğinden ve kültürde üreme olmadığından ve üre/kreatinin ile alkalen fosfataz değerlerinde yükselme olduğundan itrakonazol tedavisi kesilmiştir.

13 Mart 2001'de yapılan kontrolde tüberküloz negatif olan hastanın üçer gün ara ile alınan üç balgam örneği çalışılmış, preparatlarda seyrek maya hücresi ve hif parçaları görülmüş, *Aspergillus* aramak üzere genel ve seçici besiyerlerine ekim yapılmış ve üreme olmamıştır. Direkt preparatlarda hif parçaları görülmesi dolayısıyla hasta klinik ve mikoloji yönünden izlenmeye alınmıştır.

02 Mayıs 2001'de incelenen balgamında ları ve hava-sıvı seviyeleri bulunan kaviter lezyonlar içeren parankimal konsolidasyon görülmüştür. Hasta; yeniden itrakonazol 400 mg/gün tedavisine başlanarak taburcu edilmiştir. Halen hastanın takip ve tedavisi devam etmektedir. Hasta belirli aralıklarla (üç ay) kliniğimize kontrola çağırılmakta, laboratuvar sonuçlarının pozitif olması durumunda İTZ tedavisine yeniden başlanmakta, mikroskop ve kültür bulguları negatifleşinceye kadar ilaca devam edilmektedir.

Mikoloji: Materyal; usulüne uygun olarak, üç farklı günde olmak üzere, her defasında art arda, ağzı sıkı kapaklı steril kaplara sabahları alınan ilk balgam örnekleridir.

Ayırım: Balgam örneklerinden Gram, EZN, metilen mavisi ve Giemsa ile boyalı yayma ve pamuk mavili laktofenol ve çini mürekkebi preparatları yapılmış; Sabouraud dekstroz agar (SDA), çukulata agar, brain heart infusion agar besiyerlerine ekilerek 25, 30, 37°C'lerde bekletilmiştir. Materyalin doğrudan mikroskopta incelenmesinde görülen mantar elemanlarına uygun maya ve küf kolonileri kültürden ayrılarak saflaştırılmıştır. Üreyen maya kolonilerine standart çimlenme borusu deneyi yapılmış ve Mısırunlu Tween 80 agar plağa çizgi şeklinde ekilerek 25°C'de bekletilip 24 ve 48 saat sonra incelenmiştir. Tanımın kesinleştirilmesi için fermentasyon ve asimilasyon profili incelenmiştir. İzole edilen küfün tür düzeyinde tanımı için Czapek Dox agar (CDA), Malt Extract agar (MEA) ve Patates dekstroz agar (PDA) besiyeri plaklarına üç ayrı nokta şeklin-

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

mantar elemanı görülmemiş; hastadan kan alınarak lateks aglütinasyon (LA) testi (Pasteurex Aspergillus, Sanofi Pasteur) yapılmış, negatif bulunmuştur. 25 Haziran 2001'de öksürük, sarı renkli balgam ve hemoptizileri gelişen hastadan kontrol için yeniden balgam örneği alınmış; direkt mikroskop incelenmesinde hif parçaları gözlemlenmiş, kültürde *A. niger* üremiştir. Hastadan yeniden kan alınmış ve LA negatif bulunmuştur. Hasta yeniden CTF Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na yatırılmıştır. Hastanın bu dönemdeki fizik muayenesinde sol akciğer üst orta alanda kaba raller saptanmıştır. Toraks BT'de sol üst lobda hava bronkogramde ekimleri yapılmış, kolonilerin makroskopik ve mikroskopik morfolojisi klasik mikoloji yöntemleri ile incelenmiş ve taksonomik literatür ile karşılaştırılmıştır. [3, 4]

Antifungal duyarlılık deneyi: Ayrılan maya ve küf kökenlerinin amfoterisin B (ampB), flukonazol (FKZ), itrakonazol (İTZ), ketakonazol (KTZ), mikonazol (MKZ), flusitozin (5-FC) ve terbinafin (TBF) karşısındaki duyarlılıkları sırasıyla National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) M27-A ve M38P referans makrodilüsyon yöntemleri ile belirlenmiştir. [5,6] Deneylerde ampB için Antibiotic Medium 3 (M-3) ve diğer antifungaller

için RPMI 1640 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Mo.) besiyerleri %2 glukoz katılıp 0.165 M morpholinepropanesulphonic acid (MOPS) ile tamponlanarak (pH 7.0±1) hazırlanıp kullanılmıştır. Son inokulum yoğunlukları maya kökeni için yaklaşık 0.5-2.5x10 ^{3} CFU/ml ve küf kökeni için yaklaşık 0.4-5x10 ^{4} CFU/ml olacak şekilde ve bulanıklığı spektrofotometrede 530 nm'de ayarlanmış (%80-82 transmittans) 0.5 McFarland baryum sülfat standardına göre ayarlandıktan sonra maya asıntıları 1:100 ve tekrar 1:20, konidyum asıntıları için 1:100 deney besiyeri ile seyreltilmiştir. *Candida albicans* ATCC 90028 ve *Paecilomyces variotii* ATCC 36257 kontrol kökeni olarak kullanılmıştır. Tüpler 35°C'de bekletilmiş ve ilk 24 saatten sonra ilaçsız gelişme kontrol tüpünde üreme gözlemlendiğinde MIC'ler görsel olarak okunmuştur. Maya kökenlerinin MIC değerlerden (Şekil 4B) yapılan mikroskop preparatlarında düz duvarlı kahverengimsi yarı şeffaf ışınsal ve dağılım gösteren konidyoforlar, toparlak veziküller halinde şeffafımsı kahverengi metulalar ve fiyalidler bulunan siyah konidili başlar ile toparlak veya toparlağa yakın, dikenli kahverengi konidyumlar (Şekil 4C) gözlemlenmiştir. Bu köken *A.niger* olarak tanımlanmıştır. Hastadan alınan ikinci ve üçüncü balgam örnekleri de aynı biçimde incelenerek tanımlar doğrulanmıştır.

Hasta antifungal tedavisi sırasında ve ilaçsız dönemde düzenli aralıklarla mikolojik yönden de kontrol edilmiştir. Her defasında kontrol balgamları yine farklı günlerde ard arda üçer kez olmak üzere alınarak yukarıdaki yöntemlerle incelenmiştir.

Antifungal duyarlılık deneyi sonuçları: MIC değerleri (µg/ml) *C.albicans* için ampB 4,

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

ri; tüm antifungaller için denenen mantarların gelişmesini tam baskılayan en düşük yoğunluk olarak referans yöntemde (M27-A) önerilen şekilde belirlenmiş, hiçbir deney serisinde süregelen bulanıklıkla karşılaşılmayarak MIC $_{80}$ değerinin kullanılmasına gerek duyulmamıştır. Küf kökenlerinin MIC değerleri; Amp B için denenen mantarın gelişmesini tam baskılayan ve 0 ile skorlanan en düşük yoğunluk olarak ve diğer antifungaller için pozitif gelişme kontrolünün bulanıklığına göre gelişmeyi %50 veya daha fazla baskılayan ve 2 ile skorlanan en düşük yoğunluk olarak referans yöntemde (M38-P) önerilen şekilde belirlenmiştir.

Tanım: Örneğin direkt preparatlarında maya hücreleri, psödohifler ve bol miktarda dallanan bölmeli kalın hifler gözlemlenmiş (Şekil 3A, B); kültürde *Aspergillus* ve maya kolonileri tüm plaklarda birlikte üremiştir (Şekil 4A). Üreyen mantarlar saflaştırılmış ve ileri incelemeye alınmıştır. Maya kolonileri 37°C'de insan serumunda 2 saat sonra çimlenme borusu geliştirmiş ve mısırunlu Tween 80 plaklarda klamidospor geliştirmiştir. Maya kökeni *Candida albicans* olarak tanımlanmıştır. Ayrılan küf kolonileri CDA, MEA ve PDA besiyerlerinde yüzeylerinin üst kısmı siyah renkli, tozlu ve tanecikli görünümde alt kısmı ile arkası sarımsı beyaz renkte olan bu mantar kolonilerinin sadece %5'inde mantar topu oluşturabilirler. [2]

Aspergillomanın nadir olarak *Mycobacteri-*[10]

FKZ >64, İTZ >16, KTZ >16, MKZ >16, 5-FC 32, TBF >128 ve *A.niger* için ampB 8, FKZ 64, İTZ 0.25, KTZ 8, MKZ 4, 5-FC >64, TBF >128 bulunmuştur.

TARTIŞMA

Aspergilloma toraks içindeki bir kavitenin *Aspergillus*'larla kolonize olmasını ifade eden terimdir; mantar topu olarak da adlandırılır. Mantar topu, konidyumlar kavitede biriktiğinde ve kavite duvarında çimlendiğinde oluşan sıkı hif yumağı anamorf bir kitle oluşturur ve proteinli bir matrikse gömülü olarak kavitenin dış sınırında yani hava yolunda bulunur. Akciğerinde kavite bulunan hastaların %10-15'inde oluşmaktadır. [7,8] Aspergilloma akciğerde önceden bulunan herhangi bir kavitede oluşabilir. Akciğerde kavite oluşumuyla sonlanan hastalıklar olarak tüberküloz, sarkoidoz, pnömokonyoz ve histoplazmoz örnek verilebilir. [1,2,7] Başlıca hazırlayıcı faktörler tüberküloz sekeli veya akciğer abseleri, bronşektazi, lemfoma, diabetes mellitus, kortikosteroidler, kanser kemoterapisi olarak sayılmaktadır. [9] Aspergilloma genellikle üst lobdadır, bir veya daha çok sayıda olabilir. *Aspergillus* dışındaki mantarlarla da mantar topu oluşabilir. *Mucorales* ve *Pseudallescheria boydii* gibi diğer mantarlar da olgula-

veya alerjisinin incelenmesi sırasında ortaya çıkar. [7] Laboratuvar tanımı pozitif balgam kültürü ile yapılır. [9]

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

um infeksiyonu veya akciğer kanseri ile birlikte geliştiği [11-15] veya akciğer kanserini taklit ettiği [16,17] olgular da bildirilmiştir. Diğer yandan; mantar topunun standart akciğer filmlerinde gözden kaçabileceği fakat bilgisayarlı tomografinin tümör ile infeksiyonu ayırd etmekte daha yararlı olduğu ve hemoptizi sebebiyle kontrol edilen hastalarda bilgisayarlı tomografinin gerekliliği vurgulanmıştır. [18,19] Bildirdiğimiz olguda akciğer BT'de mantar topu görüntüsü belirlenmiş ve pozitif kültür sonucu ile birlikte değerlendirilmiştir.

Akciğer aspergilloması süregelen bronşit belirtileri verebilir ve sık sık kanayabilir. En sık karşılaşılan belirtisi öksürük ve hemoptizidir. Hastalar çoğunlukla asemptomatiktir ve aspergilloma ekseri başka bir akciğer hastalığı

Pulmoner aspergilloma olgularının incelendiği retrospektif çalışmalarda [9,20-23] saptanan önemli karakteristikler Tablo 1'de özetlenmiştir. Bildirdiğimiz olguda da bulgularımız önceki verilerle uyumludur. Ayrıntılı olarak gözden geçirilecek olursa; söz gelimi Garros ve ark. [20] pulmoner aspergillomalı 31 hastayı retrospektif olarak incelemişler ve (i) en sık etkilenenlerin erkekler olduğunu (olguların %90'ı), (ii) daha sıklıkla 50-60 yaş arasındaki hastalarda teşhis edildiğini (iii) sıklıkla akciğer tüberkülozunu izlediğini (olguların %74'ü), (iv) hemoptizi insidansının yüksek olduğunu (hastaların %87'-si), (v) tomografinin olguların %77.4'ünün tanımında yardımcı olduğunu, oysa basit röntgenin yalnızca %38.7'sinde yararlı olduğunu,

Tablo I. Pulmoner aspergilloma olgularının retrospektif incelenmesinden elde edilen bir kısım bulgular (*Dikey sütunlardaki boşluklar ilgili literatürde bilgi bulunmamasından kaynaklanmıştır.)

Karakteristikler	Karşılaşma sıklığı (%) [Kaynak no] (olgu sayısı)		
Erkek cinsiyet	[20]* (n=31)	[22]* (n=44)	[23]* (n=61)
Akciğer tüberkülozunu izleme	90		85
Bronşektazi kavitelerine yerleşme	74	68.2	72
Hemoptizi		20.5	
Hemoptizi sebebiyle ölüm	87	88.6	
Tomografinin tanıya yardımı	9		
Röntgenin tanıya yardımı	77.4		67
Üst lobda yerleşim	38.7		
Solunum yolu çıkartılarında *Aspergillus*'ların bulunması	94	86.4	
Serum örneklerinde *Aspergillus* antijeni pozitifliği	55	58.9	39
Cerrahi girişim için uygun olmama	94.4	92.8	13
Mortalite	48		75
		6.8	31

(vi) aspergillomanın %94 üst lobda olduğunu, (vii) *Aspergillus*'ların solunum yolu çıkartılarının %55'inde bulunduğunu, (viii) %48'inin cerrahi girişim için kriterlerinin uygun olmadığını belirlemişlerdir. Bildirdiğimiz olguda da hasta 59 yaşında erkektir, akciğer tüberkülozu geçirmiş ve başarıyla tedavi edilmiştir, toraks tomografisinde sol üst lobda mantar topu göz-

lemlenmiş, balgam örneklerinde mikroskopta hifler görülmüş, kültürde *Aspergillus niger* üretilmiştir.

Aspergilloz etkeni olarak en sık karşılaşılan türler *A.fumigatus* ve *A.flavus* olarak bildirilmektedir. [2,7] *A.niger*'in etken olduğu bir kısım akciğer infeksiyonları [24-27] ve bunlar arasında aspergilloma olguları [28,29] da bildirilmiştir.

Bildirdiğimiz olguda hasta yaklaşık 8 ay itrakonazol 400 mg/gün tedavisi almış, ilaçsız dönemde düzenli aralıklarla kontrol edilmiş, incelenen balgam örneklerinde mantar elemanı görülmemiş ve üremiş; hastadan kan alınarak lateks aglütinasyon testi yapılmış ve negatif bulunmuştur. Literatürde de İTZ ile tedaviye yanıt alınmış aspergilloma olguları bildirilmiştir. [30-33] İTZ tedavisine başlanmadan önce tanım için ard arda farklı günlerde alınan üç balgam örneğinde her defasında bol miktarda mantar elemanı görülürken (Şekil 3A ve B) tedaviden sonraki (ilaçsız) dönemde bunların görülmemesine dayanılarak hastanın sık aralıklarla, klinik ve laboratuvar işbirliği ile kontrollerinin sürdürülmesi düşünülmüştür. Gerçekten de 25 Haziran 2001'de kontrol için yeniden balgam örneği alınmış; direkt mikroskop incelenmesinde hif parçaları gözlemlenmiş, kültürde *A. niger* üremiştir. Hastadan yeniden kan alınmış ve LA negatif bulunmuştur. Bu testte yalancı negatif sonuçların; hastalığı belgelendirilmiş olanların %8-10'unda görüldüğü ve bunun sebebinin bilinmediği; olasılıkla çeşitli *Aspergillus* kökenlerinde galaktomannan üretim yeteneğinin farklı düzeyde olması ile ilgili olabileceği öne sürülmektedir. [34, 35]

Aspergilloma için optimal tedavi stratejisi bilinmemektedir. [36] Aspergillomalı hastalarda cerrahi ile konservatif tedavinin karşılaştırıldızuk aspergillomalılardan daha yüksek mortaliteye sebep olduğu [21] bildirilmektedir. Bu karşılaştırmalı çalışmaların ortak sonucu; aspergilloma tedavisinde seçilecek yöntemin ve tedaviye yanıtın mantar topunun yaygınlığı ve hastanın klinik durumu ile bağlantılı olduğudur. [23,39] Hemoptizilerin yaşamı tehdit edici olup olmadığının tedaviyi öncelikle belirleyici olduğu; aspergillomanın cerrahi girişim ile çıkarılmasının kesin tedavi olduğu ancak anlamlı olarak yüksek morbidite ve mortalite sebebiyle sadece yüksek risk grubu hastalarda ilk seçenek olabileceği [36]; olasılık dahilinde cerrahi rezeksiyon ve antifungal tedavinin birlikte uygulanabileceği öne sürülmektedir. [39]

Aspergillomanın antifungallerle tedavisinde ise çeşitli yaklaşımlar kullanılmış; ketoconazol ile sistemik antifungal tedavinin etkili olmadığı buna karşın İTZ 200 mg/gün tedavisinin semptomatik olarak yararlı olduğu olgular bildirilmiş [2], bu ilacın mantar topunda ve akciğerdeki kavitede de biriktiği [30] saptanmış, biriken İTZ'nin mantarı inaktive ettiği bildirilmiş [33] ve oral ilaç kullanabilen hastalarda ilk seçenek olabileceği [36] önerilmiştir. Japonya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada [30] 49 aspergillomalı hastada İTZ tedavisine yanıt oranı %63.4 olarak belirlenmiş, İTZ'nin aspergillomanın boyutlarını küçülttüğü ve emniyetle kullanılabildiği gözlemlenmiştir. Akciğerdeki kaviteye tekrarla nistatin veya amfoterisin B verilmesi de bir kısım olgularda yarar sağlamış [36,40]; ancak kaviteler hava yollarıyla ilişkili olduğundan ilacın havaya karışarak kısmen kayba uğradığı, uygulamanın tekrarlarının zahmetli olduğu ve çoklu veya bilateral aspergillomada etkili olmadığı belirtilmiştir. [2] Konservatif tedavide güncel yaklaşımın lipozomal veya aerosol halindeki ampB veya İTZ kullanılması yönünde olduğu [36,41]

ğı bildirimlerde hastaların özelliklerine de bağlı olarak farklı yanıtlar alınmıştır. Erken çalışmalarda, ciddi hemoptizileri olan basit aspergillomalı hastalarda cerrahinin %84'ünde ve konservatif tedavinin %41'inde beş yıl hayatta kalmayı sağladığının gözlemlendiği bildirilmiştir. [37] Birden çok kaviteye yerleşmiş aspergillomada ise cerrahi girişimin beraberinde birçok komplikasyonu getirdiği [38]; tüberkülozu izleyen aspergillomalı hastalarda bağışıklığı bozulmuş olmayan hastalara göre daha iyi sonuçlar görülmektedir.

Klasik prosedür gereği tekrarlanan balgam kültürlerinde benzer üreme gözlemlenmiştir. Direkt preparatlarında seyrek maya hücresi gözlemlenmesi ve kültürde üremenin zayıf olması dolayısıyla, denenen tüm antifungallere yüksek MIC değerleri verdiği gözlemlenen *C. albicans* kökeninin bir flora üyesi veya önceki antibiyotik tedavilerinin teşvik ettiği bir kolonizasyon başlangıcı olabileceği düşünülmüştür. Antibiyotik etkisi kalktığında kolonizasyonun çözülebileceği olasılığından da hareketle tedavi aspergilloma etkeninin duyarlı olduğu itrakonazol (MIC 0.25 µg/ml) ile 400 mg/gün olarak planlanmıştır. Daha sonraki hiçbir kontrolda örneklerin doğrudan incelenmesinde maya hücresi görülmemiş, *Candida* üremesiyle karşılaşılmamıştır.

In vitro duyarlılık deneyinde *A. niger* izolatının majör antifungaller sayılan ampB, FKZ ve İTZ dışındaki antifungaller karşısındaki duyarlılığı da denenmiştir. Bunlardan KTZ'nin *Aspergillus*'lara hem etkili hem de etkisiz bulunduğuna ilişkin bildirimler bulunmaktadır. [42] Altta yatan hastalık veya ilaç yan etkileri dolayısıyla sistemik tedavinin güç olduğu hastalarda uzun süreli MKZ ile inhalasyon tedavisinin iyi tolere edilebildiği öne sürülmüştür. [43] Aspergilloma tedavisinde kaviteye MKZ verilmesiyle birlikte oral 5-FC kullanımının bir seçenek olabileceği yönünde bildirimler bulunmaktadır. [44] Ayrıca 5-FC'in aspergillozda ile tedaviden alınan bu yanıt üzerine *in vitro-in vivo* korelasyon sağlandığı düşünülmüştür.

Aspergillus cinsi mantarların yüksek üreme kabiliyetine sahip ve her türlü zorlayıcı koşullara dayanıklı, canlılığını sürdürebilen mikroorganizmalar oldukları bilinmektedir. Bu bildiri akciğer aspergillozunda klinik ve laboratuvar incelemeleriyle tedaviye yanıt alınmış gibi görünmesine karşın hastaların daha sonra da olası relapsların önlenebilmesi açısından ciddiyetle izlenmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmaktadır.

ÖZET

Aspergillus türlerinin insanda oluşturduğu aspergillozun en sık karşılaşılan yerleşim yeri akciğerlerdir. Aspergilloma intratorasik bir kavitenin *Aspergillus*'larla kolonize olmasını ifade eden terimdir ve sıklıkla yerleştiği yer tüberkülozun iyileştikten sonra geri kalan kavernleridir.

Bu yazıda, geçirilmiş tüberkülozlu diabetik

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

ampB'nin etkisini artırdığı öne sürülmektedir.[45] Terbinafinin de sık karşılaşılan patojen *Aspergillus* türlerine *in vitro* etkili olduğu[46] ve akciğer aspergillozunda klinik etkinliğinin gözlemlendiği[47-49] son zamanlarda bildirilmiştir. Bu bilgiler dikkate alınarak hastadan izole edilen kökenin yedi antifungal madde karşısında duyarlılığı saptanmıştır.

Aspergillus türlerinin bir kısım antifungallere *in vitro* duyarlılığını araştıran Moore ve ark.[50] deneye aldıkları *A.niger* kökenlerinin (n= 13) itrakonazol karşısındaki MIC aralığını 0.-4 µg/ml olarak bulmuşlar; Arıkan ve ark.[51] çalışmalarında denedikleri bu türden kökenlerin (n= 17) itrakonazol karşısındaki MIC aralığını 24 saat sonraki okumada 0.06-0.5 µg/ml ve 48 saatte 0.06-1 µg/ml olarak bildirmişlerdir. Hastadan ayırdığımız *A.niger* kökeninin *in vitro* duyarlılık deneyinde itrakonazol MIC değeri bu çalışmalarda bildirilenlere uygun bulunmuştur. Olgumuzda ayrılan köken *in vitro* deneylerde İTZ'ye duyarlı (MIC 0.5 µg/ml) bulunmuş ve bu ilaçla 8 aylık tedaviden sonra hastanın öksürük ve hemoptizisi tamamen kesilmiş; İTZ bir hastada *Aspergillus niger*'in etken olduğu bir akciğer aspergillozu olgusunun iki yıllık sürede klinik ve laboratuvar işbirliği ile izlenmesi bildirilmiştir. Art arda üç kez tekrarlanan balgamın mikolojik incelemesinde mantar elemanları görülmüş ve *A.niger* üretilmiş; klinik ve görüntüleme bulguları ile birleştirilerek akciğer aspergillozu (aspergilloma) tanısı konmuştur. Ayrılan köken *in vitro* antifungal duyarlılık deneyinde İTZ'ye duyarlı (MIC 0.5 µg/ml) bulunmuş ve bu ilaçla 8 aylık tedaviden sonra hastanın öksürük ve hemoptizisi tamamen kesilmiş; balgam örneklerinde de mantar elemanları görülmemiş ve üretmemiş, sonraki kontrollerden birinde tekrar az sayıda olarak görülmüş ve kısa süreli tedavi edilmiştir. Halen takip ve tedavisi devam etmektedir.

Bu bildiri akciğer aspergillozunda klinik ve laboratuvar incelemeleriyle tedaviye yanıt alınmış gibi görünmesine karşın hastaların daha sonra da izlenmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Unat EK, Yücel A. Tıp mikolojisi. Unat E, Yücel A, Altaş K, Samastı M (ed). *Aspergillus* türleri ve parazitlikleri. Unat'ın Tıp Parazitolojisi: İnsanın Ökaryonlu Parazitleri ve Bunlarla Bulaşan Hastalıkları'nda. Beşinci baskı. İstanbul, Cerrahpaşa Tıp Fak. Vakfı Yayınları 1995; 15: 822-830.

2. Denning DW. Chronic forms of pulmonary aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2001; 7 (Suppl 2): 25-31.

3. Raper KB, Fennell DI. *Aspergillus*. Baltimore, The

15. Nalepa P. A case of aspergilloma in a adenocarcinoma cavity in a patient history of pulmonary tuberculosis. Pneumonol Alergol Pol 1995; 63: 553-555.

16. Religioni J, Orlowski T, Bestry I, Langfort R. Aspergilloma of the lung imitating lung cancer. Pneumonol Alergol Pol 1999; 67: 371-374.

17. Bandoh S, Fujita L, Fukunaga I, Yokota K, Ueda I, Okada H, Takahara Y. Cavitary lung cancer with an aspergilloma-like shadow. Lung Cancer 1999; 26: 195-

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]

Williams and Wilkins Company, 1965.

4. Samson RA, Hoekstra ES, Frisvad JC, Filtenborg O. Introduction to foodborne fungi. 4th ed Centralbureau voor Schimmelcultures, The Netherlands 1995: 52-83.

5. National Committee for Clinical Laboratory Standards Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing for Yeasts. Approved Standard; Document M27-A National Committee for Clinical Laboratory Standards. Villanova, 1997.

6. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium-Forming Filamentous Fungi; Proposed Standard. Document M38-P. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, 1998.

7. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin Microbiol Rev 1999; 2: 310-350.

8. Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ, McGuinnes G, Naidich DP, Rom VN. Pulmonary aspergilloma and AIDS a comparison of HIV-infected and HIV negative individuals. Chest 1997; 111: 612-618.

9. Mariotta S, Giuffreda E, Tramontano F, Treggiari S, Ricci A, Schimid G. Therapeutic approach in pulmonary mycetoma. Analysis of 27 cases. Panminerva Med 2001; 3: 161-165.

10. Johnston ID. *Mycobacterium xenopi* infection and aspergilloma. Tubercle 1988; 2: 139-143.

11. Kita I, Kondo D, Nogimura H, Suzuki K, Kazui T. Resected early lung cancer with pulmonary aspergilloma. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 48: 540-541.

12. Tomioka H, Iwasaki H, Okumura N, Aoki M, Hashimoto K, Ohbayashi O. Undiagnosed lung cancer complicated by intracavitary aspergillosis. Nihon Kokyu Gakkai Zasshi 1999; 37: 78-82.

13. Hashiguchi K, Maesaki S, Sasaki E, Tomiyama I, Higashiyama I, Tomo t, Toshiro T, Kohno S. A rare case of lung adenocarcinoma in cavity wall of pulmonary aspergilloma. Nihon Kokyu Gakkai Zasshi 1999; 37: 658-661.

14. Ueda H, Motohiro A, Iwanaga T. Bronchogenic carcinoma following pulmonary aspergilloma. Thorac Cardiovasc Surg 1997; 45: 261-262.

198.

18. Denning DW, Radford SA, Oakley KL, Hall L, Johnson EM, Warnock DW. Correlation between *in vitro* susceptibility testing to itraconazole and *in vivo* outcome of *Aspergillus* infection. J Antimicrob Chemother 1997; 40: 401-414.

19. Adil A, Amraoui F, Kadiri R. Role of computed tomography in pulmonary aspergillosis. 20 cases.Presse Med 2001; 30: 621-625.

20. Garros Garay J, Ruiz de Gordejuela E, Vara Quadrado F. Pulmonary aspergillomas. Analysis of 31 patients. Arch Bronconeumol 1994; 30: 424-432.

21. Al-Kattan K, Ashour M, Hajjar W, Salah El Din M, Fouda M, Al Bakry M. Surgery for pulmonary aspergilloma in post-tuberculous vs. immuno-compromised patients. Eur J Cardiothorac Surg 2001; 20: 728-733.

22. Fiala P, Cernohorsky S, Toberny M, Patlejchova L, Petraskova K. Surgical treatment of pulmonary aspergilloma and its complications. Rozhl Chir 2000; 79: 528-533.

23. Kawamura S, Maesaki S, Tomono K, Tashiro T, Kohno S. Clinical evaluation of 61 patients with pulmonary aspergilloma. Intern Med 2000; 39: 209-212.

24. Hoshino H, Tagaki S, Kon H, Shibusa T, Takabatake H, Fujita A, Sekine I. Allergic bronchopulmonary aspergillosis due to Aspergillus niger bronchial asthma. Respiration 1999; 4: 369-372.

25. Nagai K, Sukoh N, Yamamoto H, Suzuki A, Inoue M, Watanabe N, Kuro H, Yamaguchi E. Pulmonary disease after massive inhalation of *Aspergillus niger*. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1998; 36: 551-555.

26. Niki I, Hashiguchi K, Tamada S, Yoshida K, Sugimura S, Nakajima M, Okimoto N, Soejima R. A case of *Aspergillus niger* pneumonia cured with an early diagnosis. Kansenshogaku Zasshi 1994; 68: 788-791.

27. Gemeinhardt H, Eckert H, Fischer P. Localized aspergillosis of the lung vaused by *Aspergillus niger*. Z Erkr Atmungsorgane 1982; 159: 289-294.

28. Korzeniowska –Kosela M, Halweg H, Bestry I, Podsiadlo B, Krakowka B. Pulmonary aspergilloma caused by *Aspergillus niger*. Pneumonol Pol 1990; 58: 328-333.

29. Nakagawa I, Shimazu K, Ebihara M, Amann K. A case of secondary invasive pulmonary aspergillosis originated from aspergilloma, successfully treated with itraconazole. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 1998; 36: 294-298.

30. Tsubura E. Multicenter clinical trial of itraconazole in the treatment of pulmonary aspergilloma. Pulmonary Aspergilloma Study Group. Kekkaku 1997; 72: 537-564.

31. Jennings TS, Hardin TC. Treatment of aspergillosis with itraconazole. Ann Pharmacoter 1993; 27: 1206-1211.

32. Noppen M, Claes I, Maillet B, Meysman M, Monsieur I, Vicken V. Three cases of bronchial stump aspergillosis: unusual clinical presentations and beneficial effect of oral itraconazole. Eur Respir J 1995; 8: 477-480.

33. Niwa H, Yamakawa I, Kondo K, Kiriyama M, Kondo S, Kani H, Masaoka A. A high concentration of itraconazole in an aspergilloma. Nşhon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1996; 34: 67-70.

34. d'Enfert C, Grillot R, Rath PM, Richardson M, Ruechel R, Ruhnke M, Schmidt A, Werveij P. Meetings 2000: Focus on *Aspergillus* and aspergillosis. Mycology Newsletter 2000; 1: 6-16.

35. Klont RR, Meis JFMG, Verveij P. Critical assessment of issues in the diagnosis of invazive aspergillosis. Clin Microbiol Infect 2001; 7: (Suppl 2): 32-37.

36. Stevens DA, Kan VL, Judson MA, Morrison VA, Dummer S, Denning DW, Bennett JE, Walsh TJ, Patterson TF, Pankey GA. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*, Infectious Diseases Society of America. Cin Infect Dis 2000; 30: 696-709.

37. Jewkes J, Kay PH, Paneth M, Citron KM. Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment. Thorax 1983; 38: 572-578.

38. Massard G, Roeslin N, Wihlm JM, Dumont P, Witz JP, Morand G. Surgical treatment of pulmonary and bronchial aspergilloma. Ann Chir 1993; 47: 147-151.

39. Mariotta S, Giuffredda E, Tramontano F, Treggiari S, Ricci A, Schmid G. Therapeutic approach in pulmonary mycetoma. Analysis of 27 patients. Panminerva Med 2001; 43: 161-165.

40. Munk PL, Veller AD, Rankin RN, Muller NL, Ahmad D. Intracavitary aspergilloma: transtoracic percutaneous injection of amphotericin gelatin solution. Radiology 1993; 1888: 821-823.

41. Daly P, Kavanagh K. Pulmonary aspergillosis: clinical presentation, diagnosis and therapy. Br J Biomed 2001; 58: 197-205.

42. Terrell CL. Antifungal agenrs. Part II. The azoles. Mayo Clin Proc 1999; 74: 78-100.

43. Mikami M, Nakamura S, Kawakami M. Intern Med 1993; 32: 247-250.

44. Hayashi I, Asano T, Ito G, Yamada Y. Study of serial bronchoalveolar lavage in patients with aspergilloma: cell reaction at the affected sites and penetration of miconazole and flucytosine into the lesion. Kansenshogaku Zasshi 1995; 69: 517-523.

45. Bennett JL. Antifungal agents. Mandell, Douglas, Bennett (eds). In: Principles and practise of infectious disease. 4 th ed. NewYork, Churchill Livingstone, 1995: 401-410.

46. Jessup CJ, Ryder NS, Ghannoum MA. An evaluation of the in vitro activity of terbinafine. Med Mycol 2000; 38: 155-159.

47. Pérez A. Terbinafine: broad new spectrum of indications in several subcutaneous and systemic and parasitic diseases. Mycoses 1999; 42: (Suppl:2): 11-114.

48. Schiraldi, G. F., M. D. Colombo, S. Harari, S. Lo Cicero, G. Ziglio, M. Ferrarese, D. Rossato D and E. Soresi. Terbinafine in the treatment of non-immunocompromised compassionate cases of bronchopulmonary aspergillosis. Mycoses 1996; 39: 5-12.

49. Schiraldi, G. F., S. Lo Cicero, M. D. Colombo, D. Rossato, M. Ferrarese, E. Soresi. Refractory pulmonary aspergillosis: compassionate trial with terbinafine. Br. J. Dermatol. 1996; 134 (Suppl 46): 25-29.

50. Moore CB, Walls CM, Denning DW. In vitro activities of terbinafine against *Aspergillus* species in comparison with those of itraconazole and amphotericin B. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 1882-1885.

51. Arıkan S, Lozano-Chiu M, Paetznick W, Nangia S, Rex JH. Microdilution susceptibility testing of amphotericin B, itraconazole, and voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* and *Fusarium* species. J Clin Microbiol 1999; 37: 3946-3951.

http://209.85.129.132/search?q=cache:http://www.ctf.edu.tr/dergi/online/2003v34/s4/034r1.pdf[20.07.2009 15:39:06]