

## AKCİĞER ENFEKSİYONLARI

**Akciğer Abseleri.** Akciğer absesi, akciğer parankimi içerisinde enfeksiyöz bir ajan tarafından oluşturulmuş nekrotik bir alanı işaret eder. En az 2cm çapında soliter veya dominant bir kavitedeki doku harabiyetini belirtir. Daha nadir olarak, multipl ve küçük (<2cm) kaviteler mevcut olabilir. Bu durumda enfeksiyon, nekrotizan pnömoni olarak adlandırılır. Altı aydan uzun süre mevcut olan bir abse kronik olarak değerlendirilir.

Etiyolojisine göre (Tablo.19-17) akciğer abseleri primer ve sekonder olarak sınıflandırılır. Primer akciğer abseleri, immünsuprese hastalarda virulansı yüksek mikroorganizmaların nekrotizan bir pulmoner bir enfeksiyon geliştirmesi sonucu veya orofaringeal ve gastrointestinal sekresyonlarını aspire etmeye predispozan faktörleri olan hastalarda meydana gelir. Sekonder akciğer abseleri, kısmi bronşial obstrüksiyon, akciğer enfarktı, komşu süpüratif enfeksiyon (subfrenik veya karaciğer absesi) gibi altta yatan başka bir sebep nedeniyle ortaya çıkarlar.

**Patogenez.** Akciğer abseleri, nekrotizan mikroorganizmaların alt havayollarını, aerosolize partiküller, orofaringeal sekresyonların aspirasyonu ve uzak bölgelerden hematogen yayılım ile enfekte etmesi sonucu oluşur. Komşu bölgelerden direkt invazyon ile oluşum daha nadirdir. Çoğu akciğer absesinin nedeni aspirasyona sekonder süpüratif bakteriyel enfeksiyonlardır. Pulmoner aspirasyon için risk faktörleri: ileri yaş, bilinç bulanıklığı yaratan durumlar, baskılanmış öksürük refleksi, disfonksiyonel özafajiyel motilite, laringofaringeal reflü hastalığı ve santral nörolojik hasarlardır (örneğin inme). Aspirasyon anında orofaringeal floranın bileşenleri etyolojideki mikroorganizmayı belirler. Midedeki asit sekresyonunu engelleyen proton pompa inhibitörlerinin kullanımındaki artışla birlikte, orofaringeal flora

değişime uğramıştır ve aspirasyon sonrası bakteriyel akciğer enfeksiyonu oluşum riski artmış bulunmaktadır. Sekonder akciğer abseleri genellikle obstruksiyon yaratan bir bronşial karsinomun distalinde meydana gelir. Enfekte kistler ve büller gerçek abseler olarak değerlendirilmezler.

**Mikrobiyoloji.** Normal orofaringeal sekresyonlar içinde aeroblara (yaklaşık  $1 \times 10^7$  organizma/mL) göre çok daha fazla Streptokok türü ve anaerob mikroorganizma (yaklaşık  $1 \times 10^8$  organizma/mL) barındırır. Aspirasyon sonrası pnömoni, abse olsun veya olmasın, polimikrobiyaldir. Akciğer abselerinden alınan örneklerden yapılan kültürlerde ortalama 2-4 organizmaya dair yüksek miktarlarda üreme kaydedilmiştir. Tümüne bakıldığında, bu enfeksiyonların en azından %50'si sadece anaerob, %25'i anaerob ve aerob karışık ve %25'inden daha azı sadece aerob mikroorganizmalar tarafından oluşturulmuştur. Nazokomial pnömonide, sorumlu organizmaların %60-70'i, Klebsiella pneumonia, Haemophilus influenza, Proteus türleri, Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Enterobacter cloacae ve Eikenella corrodens'i de içeren gram negatif bakterilerdir. İmmüsuprese hastalarda, yaygın patojenler kadar Salmonella türleri, Legionella türleri, Pneumocystis carini, atipik mikobakteriler ve mantarlar gibi daha düşük virülanslı ve fırsatçı organizmalar da abselere neden olabilir.

**Klinik Özellikler ve Tanı.** Prodüktif öksürük, ateş yüksekliği ( $>38,9^{\circ}\text{C}$ ), üşüme titreme, lökositoz ( $>15,000$  hücre/ $\text{mm}^3$ ), kilo kaybı, yorgunluk, keyifsizlik, plöretik göğüs ağrısı, dispne tipik prezentasyon şeklidir. Akciğer abseleri, haftalar hatta aylar süren öksürük, keyifsizlik, düşük dereceli ateş yüksekliği, gece terlemeleri, lökositoz ve anemi gibi daha uzun süren ve müphem semptomlarla da kendini gösterebilir. Aspirasyon pnömonisi sonrası,

kavitasyon oluşumu için 1-2 hafta gerekir. Bu hastaların %40 - %75'inde çok kötü kokulu balgam çıkarımı olur. Masif hemoptizi, akciğerin diğer alanlarına endobronşial yayılım, plevral boşluğa rüptür ve pnömotoraks gelişimi, günümüzde kullanılan modern antibiyotikler sayesinde nadir olmakla birlikte septik şok ve akabinde solunum yetmezliği gibi pek çok komplikasyona sebep olabilir. Mortalite oranları %5-10 arasında olmakla beraber, immünsuprese hastalarda oran %9'dan %25'e kadar değişebilmektedir.

Akciğer grafileri akciğer absesinin tanısında yapılması gereken ilk tetkiktir (Şekil 19-30). Kendisine göre daha ince bir membranla çevrili bir kaviteye sahip bir dansite veya kitle olarak karşımıza çıkar. Abse içerisinde hava sıvı seviyesi görülmesi trakeabronşial ağaçla bağlantısına işaret eder. Toraks BT, akciğer grafilerinin endobronşial obstrüksiyonları ve/veya bağlantılı kitle ve diğer patolojik anomalileri tanımlamada yetersiz kaldığı durumlarda, tanıyı netleştirmede kullanılır. Kavitasyona neden olan akciğer kanserleri genellikle akciğer abseleri ile karıştırılır. Ayrıca tanıda ayrıca, loküle veya interlobar ampiyem, enfekte akciğer kistleri veya büller, tüberküloz, bronşektazi, mantar enfeksiyonları ve non-enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklar (örneğin Wegener Granülamatozisi) yer alır.

İdeal olan antibiyoterapiye başlanması öncesinde sorumlu bakterinin tanımlanmasıdır. Bronkoskopi, tümör veya yabancı cisim nedeniyle endobronşial obstrüksiyonu ekarte etmek amacıyla mutlaka uygulanmalıdır. Bronkoalveolar lavaj kontamine olmayan kültür alınmasında ideal yöntemdir. Kültür için örnekler, perkütan, ultrason veya BT eşliğinde transtorasik İİA ile de temin edilebilir. Rutin balgam kültürleri üst havayollarından kontaminasyon nedeniyle genellikle yeteri kadar faydalı olmamaktadır.

Aktinomikoz ve nokardioz nadir olmakla birlikte akciğer abselerinde karşımıza çıkan enfeksiyon etkenleridir ve tanıları zor konulur. Başka klinik semptomları sıkça taklit etmeleri nedeniyle, cerrahın kaviter lezyonların ayırıcı tanısında bu etkenleri de aklında bulundurması

önemlidir. Aktinomikoz, normal bir orofaringeal flora üyesi olarak, aspirasyon sonrası ciddi akciğer parankim hasarına neden olabilir. Aktinomikoz tipik olarak, aspirasyon sonrası akut pnömoni tablosu ile başlar. Semptomları, pulmoner tüberkülozu taklit eder; kronik öksürük, gece terlemeleri, kilo kaybı ve hemoptizidir. Devam eden enfeksiyon, kronik inflamasyon ve fibrozise zemin hazırlar ve akciğer dokusunun harabiyetinin bir sonucu olarak kavitasyon gelişir. Tedavi edilmezse, enfeksiyon çevre dokuları hasarlamaya devam eder ki bu da, karşı akciğer, interlobar fissürler, plevral kavite, göğüs duvarı ve mediasten gibi çevre dokularla fistül oluşumuna neden olur. Aktinomikozlar arasında *Actinomyces israelii* en sık karşılaşılan etkindir. Nokardiozlar, genellikle immünsuprese hastalarda (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) veya kanserli hastalarda) fırsatçı enfeksiyonlara neden olan, nadir rastlanan ve hem lokal hem sistemik bulgulara yol açan etkenlerdir. En yaygın tutulum yeri akciğerlerdir ve %90'i *Nocardia asteroides* tarafından oluşturulur. Öte yandan, bir çalışmada *Nocardia farcinica*, yüksek virülansa sahip bir tür olarak bildirilmiştir. Aktinomikozu benzer şekilde, enfeksiyon, kilo kaybı, yorgunluk, öksürük ve hemoptizi ile gider ve yavaş progresyon gösterir. Nekrotizan pnömoni ve kavitasyon oluşumu veya yavaş büyüyen lenf nodları ile ortaya çıkan akut bir akciğer enfeksiyonu sık karşılaşılan bir prezentasyondur. Bazı durumlarda ampiyem gelişebilir.

**Abselerin Yönetimi.** Tedavinin ana ögesi sorumlu mikroorganizmaya yönelik antibiyotik tedavidir. Nekrotizan Pnömoni ve akciğer abseleri için antibiyoterapi süresi 3 hafta ila 12 hafta arasında değişmektedir. Kaviter lezyon iyileşene veya seri akciğer grafilerinde düzelme izlenene kadar tedaviye devam etmek en iyisidir. Hasta afebril olana ve sürekli enteral beslenmeye geçilene kadar parenteral tedavi uygulanması önerilmektedir. Daha sonra idame tedavi için oral tedaviye geçilebilir. Aspirasyona sekonder toplumdan kazanılmış enfeksiyonlarda, en yaygın etkenler orofaringeal streptokoklar ve anaeroblardır. Penisilin G,

ampisilin ve amoksisilin ana tedavi seçenekleridir, ancak bir beta-laktam inhibitörü veya metronidazolün, sıklığı giderek artan ve beta-laktam üreten gram negatif anaeroblara da kapsamak adına tedaviye eklenmesi uygun olacaktır. Hastane enfeksiyonlarında, Stafilococcus aureus ve aerobik gram negatif basiller orofaringeal floranın sık karşılaşılan etkenleridir. Piperasilin veya tikarsilin bir beta-laktam inhibitörü ile kullanımı bu patojenlerin ortadan kaldırılmasında kullanılabilir. Drenaj trakeabronşial ağaç içerisine genellikle spontan olduğundan, akciğer abselerinde cerrahi drenaj uygulanmamaktadır. Müdahale için endikasyonlar Tablo.19-18'de verilmiştir. Aktinomikoz ve nokardiozda drenaj ve rezeksiyon yapılması gerekebilir. Kültürde üreme geç gerçekleştiği için tanı konması gecikir ve bu nedenle enfeksiyonun çevre dokuları invaze etmesi sık görülür. Tanımlandıktan sonra, rezeksiyon, drenaj ve debritlemeyle birlikte uzun süreli antibiyotik kullanımı (aylar hatta yıllar) gereklidir. Aktinomikozlar için çoğu penisilin türevleri etkin olmakla birlikte, enfeksiyonların polimikrobik doğası gereği geniş spektrumlu parenteral antibiyotik kullanımı önerilmektedir. Nokardia türleri, öte yandan, ciddi değişkenlik gösterir; doğru antibiyotik seçimi için kültür antibiyogram sonuçlarının mutlaka elde edilmesi gerekmektedir. Nokardial enfeksiyonların değerlendirilmesinde, özellikle beyin olmak üzere malign yayılımların göz önünde bulundurulması ve dissemine sistemik yayılımın erken dönemde ve sıkça görüldüğünün unutulmaması gerekmektedir.

Tüp torakostomi, perkütan drenaj veya cerrahi kavernostomi ile eksternal drenaj gerçekleştirilebilir. Girişimsel radyoloji imkanları ve tedavi eden hekimin tercihleri doğrultusunda, tüp torakostomi veya radyoloji rehberliğinde kataterizasyon seçilebilir. Akciğer absesi hastalarının %10'undan daha azında cerrahi rezeksiyon gerekli hale gelir. Lobektomi, akciğer abselerinde kanama veya pnömotoraks durumunda yapılır. İntraoperatif karşı akciğer korunması adına çift lümenli tüplerle entubasyon, bronşial bloker kullanımı veya

kontralateral ana kök entubasyonu uygulanmalıdır. Cerrahi tedavi %90 başarılıdır. Mortalite oranı %1-13'tür.

**Bronşiektazi.** Bronşiektazi, bronşların kalıcı ve patolojik olarak dilatasyonu ve bronş duvarının kalınlaşması olarak tanımlanmaktadır. Tipik olarak orta boyuttaki hava yollarını tutan bronşiektazi, belli bir bronş segmentini etkileyebileceği gibi diffüz olarak tüm bronş ağacını da tutabilir. Amerika'da 10,000'de 1'den daha düşük bir oranla nadir görülen bir antite olmakla birlikte, insidansı yıllar içerisinde artmaktadır ve günümüzde non-kistik fibrozis ilişkili bronşiektazinin 75 yaş üstü popülasyonda her 10,000 kişiden 27,5'ini etkilediği tahmin edilmektedir.

**Patogenez.** Bronşiektazi gelişimi kongenital veya kazanılmış hastalıklara bağlı olabilir. Bronşiektazi gelişiminde rol oynayan ana konjenital patolojiler, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi ve immunoglobulin yetmezlikleridir (örneğin selektif IgA yetmezliği). Kongenital patolojiler diffüz bronşial tutulumu neden olma eğilimindedirler. Kazanılmış nedenler enfeksiyöz ve inflamatuvar olmak üzere iki büyük başlık altında toplanabilir. Kanser nedeniyle bronşial obstrüksiyon, inhale edilen cisimler, ekstrensek hava yolu basısı, yoğunlaşmış balgam; lokal enfeksiyonlara ortam hazırlar ve komşu orta boyutlu havayollarını hasarlandırır. Nekrotizan bakteriyel pnömoni, pertusis, kızamık pnömonisi, pek çok influenza veya varisella pnömonisi, diffüz pnömonik süreçler nedeniyle yaygın bronşiektaziye neden olabilir. Kronik granülomatöz hastalıklar, immün yetmezlik hastalıkları ve hipersensitivite bozuklukları da diffüz bronşiektazi yapabilir.

Bronşiektazinin enfeksiyöz olmayan nedenlerinden biri olan amonyak gibi toksik gazların inhalasyonu, havayollarında harabiyet yaratarak şiddetli inflamatuvar süreçler yaratır. Alerjik

bronkopulmoner aspergilloz, Sjögren's Sendromu ve  $\alpha$ -1 antitripsin eksikliği, bronşiektaziye eşlik ettiği tahmin edilen diğer immünolojik patolojilerdir.

Ek olarak, son çalışmalarda, gastroözafageal reflü hastalığı, asit baskılanması ve nontüberküloz mikobakteriyel enfeksiyonlarla bronşiektazi arasında bağlantı olabileceği öne sürülmektedir. Bu bağlantının, asitin baskılandığı şartlarda gastrik kolonize sekresyonların kronik aspirasyonundan ileri geldiği düşünülmektedir. Kanıtlanmış olmamakla birlikte gastroözafageal reflü hastalığının bronşiektazi patogenezinde rolü olduğu öne sürülmektedir.

Bronşiektazinin tüm nedenlerinin ardında yatan patolojik süreç, bakteriyel kolonizasyon ve kronik enfeksiyona izin verecek olan havayolu savunma sistemlerindeki bozulma veya immünolojik mekanizmalardaki yetmezliktir. Karşılaşılan en yaygın mikroorganizmalar Haemophilus türleri (%55), Pseudomonas türleri (%26) ve Streptococcus pneumonia (%12)'dir. Hem bakteriyel organizmalar hem de bakterilerin proteolitik ve oksidatif moleküller üretmesini engellemek için ortaya çıkan inflamatuvar hücreler, progresif olarak havayollarının musküler ve elastik tabakalarını hasarlandırır; bu tabakalar daha sonra fibröz doku ile onarılır. Bu nedenle kronik havayolu inflamasyonu bronşiektazi için temelde gereken patolojidir. Dilate havayolları genelde koyu kıvamlı pürülan materyal ile, daha distal havayolları ise genelde sekresyonlar veya fibröz doku ile oblitere olur. Bronş duvar vaskülarizasyonu artar, bronşial arterler hipertrofiye uğrar ve bronşial ve pulmoner arteriyel dolaşım arasında anormal anastomozlar oluşur.

Patolojik morfolojisine göre üç çeşit bronşiektazi mevcuttur: **silindirik** – uniform dilate bronşlar; **variköz** – düzenli ve boncuk boncuk dilate bir bronş paterni; **sakküler (kistik)** – periferik balonvari bronşial dilatasyon. Sakküler tip, enfeksiyon veya obstrüksiyon sonrası en sık görülen tiptir (Şekil 19-31).

**Klinik ve Tanı.** Tipik semptomları, günlük ısrarcı öksürük ve pürülan balgam çıkarılmasıdır; günlük balgam üretim miktarı (10mL ile 150mL arası) hastalığın şiddeti ile koreledir. Bazı hastalar asemptomatik olabilir ve nonproduktif kuru öksürükle gelebilirler (kuru bronşiektazi). Bu gibi hastalarda üst loblar da tutulmaya meyillidir. Klinik olarak, progresif bulgular ve solunum sıkıntısı ile kendini gösterir. İlerleyen dinlenme ihtiyacı ve efor dispnesi progresif havayolu obstrüksiyonunun bir sonucudur. Viral veya bakteriyel patojenler nedeniyle akut alevlenmeler görülebilir. Kanama diyatezi, kronik inflamasyon nedeniyle kırılğan hale gelen havayolu mukozasının hemoptizi ile giderek daha da dayanıksız hale gelmesine dayandırılabilir. Masif kanamalar, hipertrofiye olmuş bronşiyal arterlerin erozyonu sonucu ortaya çıkar.

Hem hafif hem şiddetli bronşiektaziler toraks BT ile gösterilmektedir. BT bronşiyal mimarinin yüksek çözünürlüklü, detaylı ve kesitsel bir planını ortaya koyabilmektedir. Akciğer grafileri, daha az duyarlı olmakla birlikte, akciğerlerde hiperinflasyon, bronşiektatik kistler ve dilate kalın duvarlı bronşioollerin hilustan periferde doğru ışımsal uzanımlarının yarattığı tren rayı görünümüleri gibi karakteristik bir takım bulguları göz önüne serebilir. Balgam kültürü yapılarak belirli patojenler tanımlanabilir. Balgamda aside dirençli basil yayma ve kültürleri, bu durumlarda yaygın olan nontüberküloz mikobakterilerin varlığının değerlendirilmesi açısından uygulanabilir. Spirometre, havayolu obstrüksiyonunun şiddetini belirlemede ve enfeksiyon kaynağının araştırılmasında kullanılabilir.

**Bronşiektazinin Tedavi Yönetimi.** Standart tedavi, havayolu temizliğini, hava akımı sınırlılıklarının giderilmesi için bronkodilatör kullanımını ve mümkün olduğunca altta yatan reversibl hastalıkların tedavisini içerir. Vibrasyon, perküsyon ve postural drenaj üzerine kurulu olan göğüs fizyoterapisi geniş bir çevrede kabul görmekte birlikte randomize çalışmalar etkinlik konusunda yetersizlikler bildirmektedir. Akut alevlenmeler, kültür ve



duyarlılık profillerine göre şekillendirilmiş geniş spektrumlu intravenöz antibiyotikler ile iki üç hafta süreyle tedavi edilir ve sonrasında oral tedaviye geçilir. Böylece daha uzun vadede remisyon sağlanır.

Makrolid grubu antibiyotiklerin, balgam üretimini azalttığı, nötrofil adhezyonunu, reaktif oksijen türevlerinin oluşumunu ve sitokin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca Pseudomonas migrasyonunu engellemekte, biyofilm yapısını bozmakta ve virulan faktörlerin üretilmesine engel olmaktadır. Makrolid tedavisi etkili olmakla birlikte, makrolidlerin nontüberküloz mikobakteriler üzerinde ve bronşektazili hastaların profilaksisinde belirgin etkiye sahip olduğu; uygunsuz kullanımının nontüberküloz mikroorganizmalara karşı çoklu ilaç direnci yaratabileceği unutulmamalıdır. Tobramisin ve kolistin gibi inhale antibiyotiklerin kullanımı da, bakteriden arınma oranlarındaki artış ve bronşiektazi ilişkili akciğer fonksiyonlarındaki düşüşteki azalma nedeniyle önerilmektedir. Ancak bu tedavi protokolünün klinik yararları henüz geniş çaplı randomize çalışmalar ile kanıtlanmış değildir.

Antibiyotiklere ek olarak, günlük hipertonic salin nebulizasyonunun etkili olduğu görünmektedir. Akciğer fonksiyonlarını ve yaşam kalitesini karşılaştıran güncel bir randomize çalışmada; izotonik saline oranla %7'lik normal salin kullanımının istatistiksel olarak FEV1'de %15 ve zorlu vital kapasitede %11'lik belirgin bir artış sağladığı (izotonik saline olan sonuçlar sırası ile %1,8 ve %0,7) gösterilmiştir. Salinle birlikte antibiyotik kullanımında ve acil servis başvurularında belirgin düşüş kaydedilmiştir, buna bakarak denilebilir ki, hipertonic salin kullanımı balgam hacmini azaltarak, mukosilier temizlenmeye yardım ederek ve akciğer fonksiyonlarındaki gerilemeyi durdurarak akut alevlenmelerin önüne geçmekte ve yaşam kalitesinin artırılmasında akılcı bir eklenti olarak karşımıza çıkmaktadır. DNAaz ve N-asetil sistein gibi mukolitiklerin, kistik fibrozisle birlikte olmayan bronşiektazilerde kullanımını inceleyen çalışmalarda, bu ajanlar ile ya değişim görülmemiş ya da akciğer

durumunun kötüleştiği fark edilmiştir. Ancak kesin yargılara varılabilmesi için kistik fibrozis olmayan gruplarda ileri çalışmalar gerekmektedir.

Lokalize bronşiektatik bir segmentin veya lobun, mümkün olan maksimum fonksiyonel akciğer parankimi korunarak rezeke edilmesi, maksimum tedaviye rağmen refrakter semptomları olan hastalarda fayda sağlayabilir. Cerrahi öncesi, multifokal hastalık veya altta yatan düzeltilemeyecek predizpozan faktörlerin varlığı (örneğin, siliyer disknezi) ekarte edilmelidir. Bronşiektazi nedeniyle son evre akciğer hastalığı olan hastalar bilateral akciğer nakli için adaydırlar. Belirgin hemoptizisi olan hastalarda cerrahi rezeksiyon endikasyonu olmakla birlikte ilk tercih bronşiyal arter embolizasyonudur. Kronik aspirasyon öyküsü mevcut olan hastalarda antireflü cerrahisinin fayda sağlayabileceği düşünülmele birlikte ileri çalışmalar gerekmektedir. Unutulmamalıdır ki, normal popülasyona göre altta yatan ciddi pulmoner disfonksiyonu olan hastalarda, antireflü cerrahisinde, perioperatif yan etkilerin ortaya çıkma riski çok daha yüksektir. Postoperatif risklerin minimize edilmesi adına, cerrahi rezeksiyonlar, göğüs hastalıkları uzmanlarının da direkt dahil olması ile çok deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirilmelidir.

## **MİKOBAKTERİAL ENFEKSİYONLAR**

**Epidemiyoloji.** Tüberküloz dünya popülasyonunun neredeyse üçte birini etkileyen dünya çapında bir sorundur. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre 2011 senesinde dünyada, tüberküloz için 8,3-9 milyon yeni vaka ve 12 milyon (10 – 13 milyon) prevalans tahmin edilmektedir. Amerika'da 2011'de sadece 10,521 yeni tüberküloz vakası Dünya Sağlık Örgütü'ne bildirilmiştir. HIV enfeksiyonları aktif tüberküloz gelişimi için en güçlü risk faktörüdür. Yaşlılar, azınlıklar ve mülteciler enfeksiyonun klinik olarak en yaygın görüldüğü popülasyonlar olmakla birlikte, yaş, cinsiyet veya ırk enfeksiyon gelişimi açısından risk teşkil

etmemektedir. Şehir merkezlerindeki büyük kliniklerde, en yüksek sayılar, evsizler, mahkumlar ve madde bağımlıları arasından bildirilmektedir. İmmüsuprese hastalarda tüberküloz enfeksiyonunun insidansı daha da artmakta ve pulmoner tutulumun ötesinde beklenmedik sistemik bulgularla kendini göstermektedir. Geçmiş dekatlara nazaran günümüzde, medikal tedaviye yanıtı olmayan çoklu ilaç direnci olan tüberkülozlu hastalarda ve seçilmiş nontüberküloz mikobakteriyal enfeksiyonu olan hastalarda, cerrahi rezeksiyon seçeneklerine daha sık ihtiyaç duyulmaktadır.

**Mikrobiyoloji.** Mikobakteri türleri zorunlu aropturlar. Yavaş büyüme hızları ile hücre içi parazitler olarak yaşamlarını sürdürürler. Belirleyici özellikleri aside dirençli olmalarıdır. Bu, boyama sonrasında bir asit-alkol karışımı ile renginin açılmasına dayanma gücünü anlatmaktadır. Myobacterium tuberculosis bu tür içerisindeki yüksek virülanslı bir basildir ve insanlarda, özellikle akciğerlerde, invaziv enfeksiyon yapma yetisi mevcuttur. M. tuberculosis, daha önce sensitize olmamış bir evsahibinde ilk defa enfeksiyona neden olduysa primer; daha önce enfeksiyon geçirmiş bir kişide reaktive olduysa sekonder veya postprimer olarak adlandırılır.

Antibiyotiklerin uygunsuz kullanımı ve multifaktoriyal etkileşimlerden ötürü, ilk basamak antimikobakteriyal tedavi ajanlarından en az ikisine (izoniazid ve rifampin) dirençli olarak tanımlanan, çoklu ilaç direnci olan tüberküloz organizmaları (ÇİDTB) ortaya çıkmıştır. Amerika'da 2011'de yeni ortaya çıkan tüberküloz vakalarının yaklaşık %1,4'ü ve yeniden tedaviye alınan vakaların yaklaşık %7,6'sının ÇİDTB kökenli olduğu tahmin edilmektedir. Bunlara ek olarak, izoniazid, rifampin, tüm florokinolonlar ve enjektabl ikinci basamak tedavi ajanlarından en azından birine (örneğin, kapreomisin, amikasin, kanamisin) dirençli olan "Yaygın İlaç Dirençli Tüberküloz Organizmaları" tanımlanmıştır. Tüm ÇİDTB vakalarının %9'u yaygın ilaç dirençli tüberküloz organizmaları olarak tahmin edilmektedir.

Non-Tüberküloz Mikobakteriler (NTM) arasından önemli olanları, Mycobacterium kansaii, M. avium, M. intercellulare complex (MAC) ve M. fortuitum'dur. M. kansaii enfeksiyonu insidansı, en yüksek olarak orta batı Amerika şehirlerindeki orta yaşlı, iyi sosyoekonomik düzeydeki erkeklerde görülmektedir. MAC organizmaları, yaşlı ve immunsuprese kişilerde enfeksiyona yol açabilecek önemli etkenlerdir. M. fortuitum enfeksiyonları ise, altta yatan düşünlük yaratıcı şiddetli hastalık durumlarında yaygın görülen komplikasyonlardır. Bu organizmalardan hiçbirisi M. tuberculosis kadar bulaşıcı değildir.

**Patogenez ve Patoloji.** Bulaşın ana mekanizması canlı mikobakterilerin havayolu ile inhalasyonudur. Primer hastalığın üç evresi tanımlanmıştır. İlk evrede, basilleri yutan alveolar makrofajlar enfekte olur. İkinci evrede, 7. ve 21. günler arasında, mikroorganizmalar enfekte olan alveolar makrofajlar içerisinde çoğalırken hasta tipik olarak asemptomatiktir. Üçüncü evre, hücre aracılı bağışıklık sisteminin (CD4+ Yardımcı T Hücreleri) aktivasyonu ve gecikmiş tip hipersensitivite ile karakterizedir. Aktive makrofajlar bakterilerin öldürülmesi konusunda artmış bir kapasiteye ulaşırlar. Makrofaj ölümü artar ve granüloma oluşumu ile sonuçlanır. Granülomlar patolojik incelemelerde karakteristik lezyon olarak karşımıza çıkarlar.

Tüberküloz granülomları, kan kökenli makrofajlar, dejenere olmuş makrofajlar ve epitel hücreleri ve çok çekirdekli dev hücreler (Langerhans Hücreli olarak da bilinen, çekirdeği periferik yerleşimli olan birleşmiş makrofajlar)'dan meydana gelir. Çevrenin düşük oksijen konsantrasyonu, makrofaj fonksiyonlarını ve basil büyümesini inhibe eder; akabinde santral kazeifikasyona uğrayan makrofajlar ölürler. Ghon kompleksi, primer enfeksiyonunun tek kanıtı olan küçük tek bir akciğer lezyonudur. Primer enfeksiyon, genellikle akciğerlerin orta zonunda periferik kısımlarda yerleşim gösterir.

Reaktivasyon tüberkülozu, hidrolitik enzimler kazeumu sıvılaştırdıktan sonra ortaya çıkar. Tipik olarak, üst lobların apikal ve posterior segmentleri ve alt lobların superior segmentleri tutulur. Ödem, hemoraji ve tek çekirdekli hücre infiltrasyonu görülür. Tüberküloz kavitesi başka bakteriler, mantar ve mayalar tarafından sekonder olarak enfekte de olabilir ki tamamı doku yıkımını şiddetlendirir.

NTM organizmaları tarafından gerçekleştirilen enfeksiyonlardaki patolojik değişiklikler de hem immünsuprese bireylerde hem de daha önceden akciğerleri hasarlanmış hastalarda, M. tuberculosis ve M. intracellulare complex tarafından oluşturulan değişikliklere benzerdir. Kazeöz nekroz yaygın değildir ve mikobakterilerle dolu doku makrofajlarının yaptığı kümelerle karakterizedir. İmmün system hücreleri alveol duvarları ve interstisyumda hapsolmüştür ve düşük bir granülamatöz cevap oluşturur. Kaviter lezyonlar sık olmamakla birlikte, nodüllere rastlanabilir.

**Klinik Tablo ve Tanı.** Enfeksiyonun klinik olarak karşımıza çıkış şekli ve semptomların oluşumu, primer enfeksiyonun yeri, hastalığın evresi, hücre aracılı bağışıklığın derecesi gibi pek çok faktörden etkilenir. Tüberkülozlu hastaların yaklaşık %80-90'ı akciğer semptomları ile gelirler. Bu hastaların %85-90'ında involusyon ve iyileşme gerçekleşerek hastalık dormant (uyuyan) faza geçer ve bu faz ömür boyu devam edebilir. Tüberküloz enfeksiyonunun tek kanıtı, tüberkülin testinde pozitif cilt reaksiyonu veya akciğer grafilerinde görülen Ghon kompleksi olabilir. Primer enfeksiyon sonrasındaki ilk 2 sene içerisinde, enfekte hastaların yaklaşık %10-15'nde reaktivasyon görülebilir. %80 vakada reaktivasyon akciğerlerde gerçekleşir; reaktivasyonun görüldüğü diğer yerler, lenf nodları, plevra ve kas iskelet sistemidir.

Primer enfeksiyon sonrasında, akciğer tüberkülozu sıklıkla asemptomatiktir. Düşük dereceli ateş yüksekliği, keyifsizlik ve kilo kaybı gibi sistemik bulgular mevcut olabilir ancak fark

edilmeyebilir. Tüberküloz kavitesi oluştuktan sonra prodüktif öksürük ortaya çıkabilir. Lokal eksudatif lezyonlar, lokal fibrotik lezyonlar, kavitasyon, bronşiyal duvar tutulumları, akut tüberküloid pnömoni, bronşiektazi, bronkostenoz ve tüberküloz granülomları gibi pek çok radyografik bulguya bu evrede rastanabilir. Hemoptizi; bronşiektazi veya kavitasyonla ilişkili vasküler malformasyonlarda gelişen erozyonlar gibi komplikasyonlar sonucunda gelişebilir. Ekstrapulmoner tutulum, akciğer lezyonlarından hematojen veya lenfatik yayılım sonucudur. Sonuçta tüm organlar enfekte olabilir ve tüberkülozun çok yönlü tablolarına neden olabilir. Plevra, göğüs duvarı ve mediastinal organların hepsi tutulabilir. İmmüsuprese hastaların üçte birinden fazlasında hepatomegali, diyare, splenomegali ve abdominal ağrı ile giden dissemine (yaygın) hastalık gelişir.

Tüberkülozun kesin tanısı için, hastanın vücut sıvıları veya tutulan dokularda mikobakterinin gösterilmesi gerekmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar ve komplike olmayan vakalarda ihtimallerin ekartasyonu için saflaştırılmış protein türevleri ile cilt testi kullanılabilir. Akciğer tüberkülozunda, balgam incelemeleri ucuz ve yüksek tanısal değerdedir. Bronkoskopi ile alveolar lavaj incelemesi, yüksek tanısal doğruluğa sahiptir ve tanı konulmasında faydalı olacaktır. Toraks BT, parankimal hastalık mevcudiyetinin gösterilmesi ve derecelendirilmesinde kullanılabilir.

**Hastalığın Yönetimi.** Medikal tedavi, akciğer tüberkülozunun primer tedavi yöntemidir ve genellikle sorumlu mikobakteriyal patojen tam anlamıyla tanımlanmadan dahi tedaviye başlanır. Tek ajan kullanıldığında nihayetinde oluşacak ilaç direncini engellemek adına tedavi iki veya daha fazla ajanın aynı anda kullanıldığı rutin kombinasyonlar şeklinde düzenlenir. Güncel bir tedavi algoritması Şekil 19-32’de verilmiştir. Genellikle tedavi 18 ay sürer. M. kansaii ile enfekte hastalarda sonuçlar %70-80 başarı oranları ile tatmin edicidir. Cerrahi müdahale, nadiren, tedaviye cevap vermeyen %20-30’luk bir hasta popülasyonunda gerekli

hale gelir. Aksine, *M. intercellulare complex* ile enfekte vakalar, dörtlü kombinasyonlardan oluşan medikal tedaviye bile düşük yanıt verirler ve eninde sonunda cerrahi müdahale gerekir. Tümüne bakıldığında, balgam cevabı NTM ile enfekte hastaların sadece %50-80'inde gerçekleşir ve vakaların %20'sinde relaps görülür.

Amerika'da cerrahi girişim en sık olarak, *ÇİDTB* organizmaları ile enfekte, akciğerleri hasarlanmış ve kalın duvarlı ısrarcı kavitasyonları olan vakalarda uygulanır. Mikobakteriyal pulmoner enfeksiyonlarda cerrahi müdahale için endikasyonlar Tablo.19-19'da sunulmuştur. Mikobakteriyal enfeksiyonlarda cerrahi girişimlerin ana kuralı, enfeksiyonun görüldüğü tüm bölgeler çıkarılırken, tutulum olmayan tüm noktaların korunmasının sağlanmasıdır. Dağılmış nodüler lezyonlar, düşük mikobakteri yükleri nedeniyle intakt bırakılabilirler. Antimikobakteriyal medikal tedaviye preoperatif 3 ay ve postoperatif 12 – 24 ay devam edilmesi önerilmektedir. Bütün olarak değerlendirildiklerinde, cerrahi için uygun adaylar olarak addedilen hastaların %90'dan fazlasında, uygun medikal ve cerrahi tedavi ile kür elde edilebilmektedir.

**Akciğerin Mantar Enfeksiyonları.** Yeni fırsatçı mantarların ortaya çıkması ile pulmoner fungal enfeksiyon insidanslarında belirgin yükseliş kaydedildi. Bu yükseliş, mantarlarla enfekte olmaya daha meyilli olan immunsuprese popülasyondaki (örneğin, organ nakil hastaları, kemoterapi alan kanser hastaları, HIV ile enfekte bireyler, çok genç ve yaşlı kişiler) artışa atfedildi. Klinik olarak belirgin şekilde karşımıza çıkan türler: *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Candida* ve *Mucor*'dur. Risk altındaki diğer popülasyonlar: malnutrisyonlu kişiler, şiddetli düşünlük durumları, diabetik veya hematolojik patolojileri olan kişilerdir. Yüksek doz antibiyoterapi alan hastalar da tehdit altındadır. Öte yandan, kendisi primer enfeksiyon kaynağı olan, sağlıklı bireylerde de enfeksiyona neden olabilecek, gerçek patojen

mantarlar da mevcuttur. Amerika'da endemik enfeksiyona neden olmuş bazı türler: Histoplazma, Coccidioides ve Blastomyces'dir.

Vucüt sıvılarında veya dokularda organizmaların doğrudan görülmesi ya da tercihen kültürlerde üretilmesi kesin tanı sağlar. Mantar spesifik antikorlar için serolojik testlerin yapılması da faydalıdır. Yeni bulunan birkaç antifungal ajanın, hayatı tehdit eden pek çok mantar enfeksiyonuna karşı etkili ve eski ajanlara oranla daha az toksik olduğu kanıtlanmıştır. Bunlara ek olarak, göğüs cerrahisi de pulmoner mikozlarda etkili bir tedavi yöntemidir.

**Aspergillozis.** Aspergillus bir cins olarak altında en çok türü barındıran ve Amerika'da invaziv mikozlar arasında en yüksek mortaliteye neden olan etkidir. Tipik olarak akut biçimde ortaya çıkar, hayatı tehdit edicidir ve nötropeni, kronik steroid tedavisi ve sitotoksik kemoterapi zemininde görülür. Ayrıca, bu durumlardan hiçbiri olmasa dahi, genel yoğun bakım ünitelerinde, altta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan, postoperatif, siroz ve alkolizmden muzdarip, postinfluenza hastalar gibi kritik durumdaki hastalarda da ortaya çıkabilir. Klinik belirti veren hastalıklara neden olan en yaygın türler: A. fumigatus, A. flavus, A. niger ve A. terreus'tur. Aspergillus, septalı hifaları olan, saprofitik ve filamantöz mantarlardır. Salınan sporlar (2,5-3 µm çapında) tehdit altındaki hastalar tarafından kolayca inhale edilebilir. Boyutları mikronlarla ölçülecek kadar küçük olmaları nedeniyle distal boranşlara ve alveollere ulaşabilirler.

Aspergillozis aşağıdaki üç klinik sendromdan biri olarak karşımıza çıkabilir: Aspergillus hipersensitivitesi, Aspergilloma veya İnvaziv pulmoner aspergillozis. Hastanın bağışıklık sisteminin durumuna göre bu üç sendromun birlikte görülmesi mümkün olabilir. Aspergillus hipersensitivitesi kendini; produktif öksürük, ateş yüksekliği, hışıltılı solunum, pulmoner infiltrasyon, eozinofili ve Aspergillus duyarlı IgE antikorları seviyesinin yükselmesi ile gösterir. Aspergilloma (mantar topu), mevcut olan intrapulmoner kavitelelerin, hifa yumakları,



fibrin ve inflamatuvar hücreler tarafından kolonize edilmesi ile meydana gelir. Genel olarak değerlendirildiğinde, aspergilloma, yuvarlak veya oval, kolay dağılan, gri (veya kırmızı, kahverengi ve hatta sarı), nekrotik görünümde bir kitledir (Şekil.19-33). Bu form, noninvaziv pulmoner aspergillozisin en sık karşılaşılan formudur. En yaygın semptomlar: hemoptizi, kronik ve produktif öksürük, parmaklarda çomaklaşma, keyifsizlik ve kilo kaybıdır. Akciğer grafilerinde görülen, yuvarlak radyopak bir lezyonun üzerinde izlenen kresentrik radyolusens (Monad işareti) tanı konmasında yol gösterici olur.

Hastalığın doğal öyküsü kişiler arası ciddi farklılıklar gösterdiği için, tedavi bireyseldir. Kötü prognozla ilişkili faktörler: altta yatan şiddetli bir akciğer hastalığı, izleminde aspergilloma(lar)ın boyut ve sayısında artış, immunsupresyon veya HIV enfeksiyonu, akciğer nakli öyküsü, kronik pulmoner sarkoidoz ve artan Aspergillus spesifik IgG titreleridir. Asemptomatik hastalar tedavisiz izlenebilir. Antifungal medikal tedavinin, aspergillomların düşük vaskülarizasyonu ve kanlanma azlığından dolayı faydaları kısıtlıdır. AmfoterisinB, ilk tercih ilaç olmakla birlikte, vorikanazol de günümüzde aspergillozis tedavisinde kullanılmaktadır. Daha az yan etkiye neden olmakta ve eşit etkiyi sağlamaktadır. Hemoptizi, hastalığın komşu bronşiyal arterlerde erozyona neden olduğunun habercisidir ve müdahale gerektirir. İlimli hemoptizi durumlarında (örneğin kan bulaşmış balgam çıkarımı) ileriki basamak tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi safhasında öksürüğün baskılanması önem arz etmektedir.

Bronşiyal arter embolizasyonu, masif hemoptizide ilk seçenek ve belki de kesin tedavidir. Bu tedavi yöntemi özellikle altta yatan çok şiddetli bir akciğer hastalığı olan ve çok küçük bir akciğer rezeksiyonunu dahi tolere edemeyecek hastalarda değerlendirilmelidir. Cerrahi müdahale seçeneği, rekürren hemoptizilerde özellikle bronşiyal arter embolizasyonu sonrasında, kronik öksürük ve sistemik bulgular varlığında, mantar topu etrafında progresif infiltrasyon gelişiminde ve bilinmeyen nedenle pulmoner kitle varlığında gündeme gelmelidir.

Cerrahi operasyon endikasyonu konulduğunda, cerrah, uygulanacak prosedürün amaç ve yararları konusunda bilinçli davranmalıdır. Bu hastalık altta yatan ciddi akciğer patolojileri olan kişilerde ortaya çıktığı için, cerrahisinde, tutulmuş tüm alanların çıkarılmasının yanı sıra sağlam akciğer dokusunun olabildiğince korunarak yapılması da önemlidir. Mümkün olduğunca sınırlı rezeksiyon uygulanmalıdır. Rezeksiyon sonrası o hemitorakstaki postrezeksiyonel boşluğun, plevral bir kılıf, pnömoperiton, kalan akciğerin dekortikasyonu, bir omentum flebinin veya bir adelenin intratorasik rotasyonu veya torakoplasti kullanılarak doldurulması önerilmektedir. Uzun dönem hasta takibi, cerrahi sonrası rekürrens oranlarının yaklaşık %7 olması itibariyle gerekli görülmektedir.

İnvaziv pulmoner aspergillozis, tipik olarak hücresel bağışıklık disfonksiyonu olan, polimorfonükleer lökositleri defektif olan immunsuprese bireyleri etkiler. Akciğer parankiminin ve damarların nekrotizan bronkopnömoni ile invazyonu sonrası durum, tromboz, hemoraji ve akabinde disseminasyon ile komplike olabilir. Nötropeni durumunda hastalarda antibiyoterapiye yanıtız ateş yüksekliği görülür. Ayrıca plöretik göğüs ağrısı, öksürük, dispne ve hemoptizi ile karşılaşılabilir. BT'deki karakteristik bulguları: kaviter lezyonlar ve halo işaretidir. Varikonazol tedavisi derhal ve agresif uygulanmalıdır. Nötropeni, tedavisi mümkünse en kısa zamanda ortadan kaldırılmalıdır. Mortalite oranları; kemik iliği nakli yapılmış kişilerde %93-100 arası, böbrek nakli yapılmış kişilerde %38 bulunmakla birlikte böbrek nakillilerde 12 haftalık vorikonazol tedavisi ile oranlar %60 kadar bir iyileşme göstermektedir. Yüksek riskli toplumlarda BT ile tarama gibi tanı ve tedavide ortaya çıkan gelişmeler ve yeni triazol ve ekinokandin türevlerinin ortaya çıkması ile bu hasta popülasyonlarında erken tanı ve tedaviye yanıt oranları giderek yükselmektedir. Kontrol edilemeyen hastalığa yol açabilecek nötropeni durumlarında hematopoetik büyüme faktörlerinin kullanımı ek bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Medikal tedavinin düşük başarısı nedeniyle enfektif odağın cerrahi olarak çıkarılması da bazı gruplarca

savunulmaktadır. Tedavi, mikrobiyolojik temizlenme sağlanıncaya, klinik semptomlar ortadan kalkıncaya ve radyografik olarak hastalığın çözüldüğü görülünceye kadar devam eder. Ek olarak, hasta artık immunsuprese olmamalıdır. Eğer immunsupresyona yol açacak ilaç kullanımının devamı gerekli ise, antifungal tedaviye de rekürren invaziv hastalık riski açısından devam edilmelidir.

**Kriptokokkoz.** Kriptokokkoz; yuvarlak (çapı 5-20µm), tomurcuklanan ve bazı durumlarda etrafını saran karakteristik geniş jelöz kapsüle sahip bir maya olan *Cryptococcus neoformans* tarafından oluşturulan subakut ve kronik bir enfeksiyondur. Kriptokoklar, tipik olarak güvercin dışkısıyla kontamine olmuş toprak ve tozda bulunurlar. İn hale edildiğinde, bu patojenler, primer olarak akciğerleri ve santral sinir sistemini etkileyen ölümcül olmayan bir enfeksiyona neden olurlar. Günümüzde, HIV ile enfekte popülasyonda görülen dördüncü en yaygın fırsatçı enfeksiyon etkenidir. Bu popülasyonun %6-10'unu etkiler. Enfekte hastalarda, akciğerlerde dört temel patolojik süreç izlenir: granülomlar, granülamatöz pnömoni, diffüz alveolar veya interstisyel tutulum, ve alveol ve akciğer damarları içerisinde mantar proliferasyonu. Semptomlar, radyografik bulgularda olduğu gibi belirgin özellik taşımamaktadır. Kriptokoklar, balgamdan, bronşial yıkama materyallerinden, akciğerin perkütan iğne aspirasyonlarından ve serebrospinal sıvıdan ayrıştırılabilir. Eğer hastalık şüphesi mevcutsa, serum kriptokok antijen titreleri çalışılmalıdır. Sonuçların pozitif gelmesi veya hastada ısrarcı ateş görülmesi, progresyona işaret edecek belirtilen varlığı, fizyolojik bozulma veya disseminasyon durumlarında acilen tedaviye başlanmalıdır. Amfoterisin B ve azoller dahil olmak üzere pek çok antifungal ajan kriptokoklara karşı etkilidir. Antifungal ajanlar arasında seçim ve tedavinin süresi hastalığın şiddetine bağlıdır. Immunsuprese kişilerde tedavi süresi daha uzun tutulmalıdır.

**Kandidiazis.** Kandida organizmaları pek çok sağlıklı bireyin orofarinksini kolonize eden, oval, tomurcuklanan (misel yapıları olsun ya da olmasın) hücrelerdir. Bu türe ait mantarlar, laboratuvarları ve hastaneleri yaygın olarak kontamine ederler. Genellikle, *Candida albicans*, oral ve bronşial mukozayı, diğer anatomik yapıların yanı sıra enfekte eder. Diğer potansiyel patojen kandida türleri: *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei*'dir. Geçmişte, *C. albicans* invaziv kandida enfeksiyonlarının en yaygın sebebi olarak kabul edilirdi. Ancak, yeni vakalarda, diğer kandida türlerinin, özellikle *C. glabrata* ve *C. krusei*'nin prevalansının giderek arttığı ve tüm vakaların %40-50'sinden sorumlu olduğu bildirilmektedir. Bu türler flukanazole görece daha dayanıklıdır ve türler arasındaki bu kayma, geniş ölçekli antifungal tedavi uygulamalarına dayandırılmaktadır.

Günümüzde Kandida enfeksiyonlarının insidansı yükselmiş olup ve artık sadece immunsuprese kişilerle sınırlı değildir. İnsidanstaki artış aşağıda belirtilen risk faktörlerinden herhangi birini taşıyan hastalar için geçerlidir: uzun süre boyunca kritik hastalığı olanlarda, uzun süreli antibiyotik kullanımında, özellikle multipl, kalıcı üriner veya vasküler katater mevcudiyetinde, gastrointestinal perforasyon veya yanık yaralarında. Göğüs için düşünülecek olursa, bu hastalarda genellikle, kandida pnömoni, akciğer abseleri, özafajit ve mediastinit görülür. Pulmoner kandida enfeksiyonları tipik olarak akut veya kronik granülatöz reaksiyonlara neden olur. Kandidalar damar duvarları ve daha pek çok dokuyu invaze edebilmeleri nedeniyle, sistemik ve dissemine enfeksiyonlara sebebiyet verebilir, ancak bu tür hastalıkların oranları daha azdır.

Kandida enfeksiyonlarının tedavisinde fungisidal ve fungistatik ajanlar birlikte kullanılırlar. Fungisidal ilaçlar, polienleri (amfoterisin B deoksikolat [AmB-D] ve diğer lipid ilişkili amfoterisin B türevleri) ve ekinokandinleri (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin) içerir. Fungistatik ilaçlar, triazolineri (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazol) içerir. Çok sayıda efektif tedavi seçeneği bulunması; değişik kombinasyonlarda tedavi rejimleri

oluşturulması, hastanın ilişikili toksisitelerden hangilerini tolere edebildiği, spesifik kandida türlerine yönelik mikrobiyolojik bilgiler ve tedavinin uygulama yöntemi gibi modaliteler üzerinden kişiye özel tedavi oluşturulabilmesini sağlar. İlaçlarının etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, triazol ve ekinokandinlerin daha az yan etki oluşturdukları ve diğer antifungal ilaç sınıflarına göre hastalarca daha iyi tolere edildikleri görölmektedir.

Antifungal tedavi uygulamasına ek olarak tüm santral venöz kataterlerin çıkarılması önerilmektedir. Fungemi için, göz muayenesi yapılmalıdır. Tedavi, son pozitif kan kültüründen sonra en az 2 hafta daha devam etmelidir. Kandida mediastiniti olan hastalarda (ki mortalitesi %50'dan yüksektir), uzun süreli antifungal tedaviye ek olarak tüm enfekte dokunun cerrahi olarak debrütmanı gerekmektedir.

**Mukormikoz.** Mukor türleri, Zygomycetes türlerinin nadir rastlanan bir üyesidir ve immunsuprese kişilerde ani ölümcül hastalıklardan sorumludur. Zygomycetes sınıfında hastalık sebebi olan diğer türler: Absidia, Rhizopus ve Mortierella'dır. Bu mantarların karakteristik özellikleri, septasız olmaları, dallanan hifaları olmaları ve kültürde zor üretilmelidir. Enfeksiyon sporların inhalasyonu yoluyla oluşur. Nötropenik, asidotik, diabetik ve hematolojik maligniteleri olan hastalar dahil olmak üzere tüm immunsuprese bireyler klinik olarak enfekte olmaya yatkındırlar. Akciğerlerde hastalık, damar invazyonu, tromboz ve tutulan organların enfarktını içerir. Doku hasarı ciddidir ve kavitasyon ve abse oluşumu ile gider. İlk tedavi altta yatan risk faktörlerinin giderilmesi ve uygun antifungal ilaçların uygulanmasıdır, ancak optimum tedavi süresi ve dozajı belirsizdir. Amfoterisin B'nin lipidli bileşikleri tercih edilmektedir. Uygulanan ilk medikal tedavi girişimlerinin başarısız olması durumunda enfekte odaklara yönelik cerrahi rezeksiyon gerçekleştirilebilir.

## **PRİMER MANTAR PATOJENLERİ**

**Histoplasma capsulatum.** Histoplasma capsulatum baykuş veya yarasa pisliği ile kontamine olmuş toprakta misel formunda ve insanda maya formunda bulunan dimorfik bir mantardır. Fungal akciğer enfeksiyonları arasında en yaygın olarak görülen Histoplasmoz, sporların inhalasyonu sonrası öncelikle akciğerleri tutar. Amerika'da Midwest ve Missipi Nehri Vadisinde endemik olarak görülür ve her yıl 500,000 yeni vaka ortaya çıkar. İmmüsuprese hastalarda, tüm hücresel bağışıklık elemanları baskılanmış olduğu için, pulmoner makrofajlarda engellenemeyen mantar proliferasyonu gerçekleşir ve mikroorganizmalar buradan yayılır. Bu nedenle hastalık bu kişilerde sistemik ve daha virulandır. Hastalığın akut formları, primer veya dissemine pulmoner histoplasmoz olarak karşımıza çıkar. Kronik formları ise, pulmoner granülomlar (histoplasmoz), kronik kaviter histoplasmoz, mediastinel granülomlar, fibröz mediastinit veya bronşiolit olarak karşımıza çıkar. Histoplasmoz kesin tanısı mantar sürüntü örnekleme, kültür, enfekte dokudan direkt biyopsi alınması veya serolojik testler ile konabilir.

Klinik tablo, konakla ilgili faktörlere ve inokulasyon boyutlarına bağlıdır. Akut pulmoner histoplazmozisin bulguları: ateş yüksekliği, titreme, baş ağrısı, göğüs ağrısı, kas iskelet ağrıları ve nonproduktif öksürüktür. Akciğer grafileri normal olabileceği gibi mediastinel lenfadenopatiler veya yama tarzında parankimal infiltrasyonlar da görülebilir. Çoğu hasta birkaç hafta içerisinde iyileşir, ılımlı orta derece hastalık itrakonazol ile tedavi edilebilir. Orta derece semptomlar 2 – 4 hafta boyunca ısrar ediyorsa, hastalık dispne ve hipoksi ile progresyon gösteriyorsa ya da hasta immüsuprese ise tedavide amfoterisin B kullanılır.

Akut histoplazmozis kökenli pulmoner infiltrasyonlar iyileştikçe, konsolidasyonlardan, asemptomatik bir pulmoner nodül veya histoplasmoz gelişebilir ve akciğer grafilerinde insidental olarak bozuk para görünümünde bir lezyon olarak izlenir. Santral ve konsantrik

kalsifikasyonlar görülebilir. Görülmesi durumunda ileri tedaviye gerek yoktur. Lezyonun kalsifiye olmaması durumunda, toraks BT, iğne biyopsisi, maligniteyi ekarte edebilmek adına cerrahi eksizyon gibi ileri tetkik ve tanısal girişimler gerektirebilir. Şekil19-34 immunsuprese ve normal hastalarda patolojik bulgular arasındaki farklılıkları göstermektedir.

Lenf nodları ve pulmoner granülomlar zaman içerisinde kalsifiye oldukça, basıya bağlı atrofi sonucu bronş duvarında erozyon görülür ve granülatöz kitle bronş içerisine göç edebilir ki bu da bronkolitiazis ile sonuçlanır. Tipik bulguları: öksürük, hemoptizi ve dispnedir. Hayatı tehdit eden komplikasyonları arasında, masif hemoptizi ve bronkoözafagiye fistüller yer alır. Radyografinin yanı sıra bronkoskopi, tanı konulmasında yardımcı olabilir. Kesin tedavi, bronşial kitlenin cerrahi eksizyonu ve havayolu ve komşu yapıların onarılması ile olur. Endobronşial debrütman, masif ölümcül kanamaya neden olabileceği için önerilmemektedir.

Fibröz mediastinit, histoplasmozisin nadir görülen bir tezahürü olmakla birlikte major damar ve santral havayollarının progresif distorsiyon ve basısına bağlı olarak ölümcül seyredebilir. Tanı konulması çok zordur ve tanı konulana kadar uzun bir süre, hatta senelerce, semptomlar devam edebilir. Hastalık için ayırıcı tanıda, mevcut enfeksiyona bağlı granülatöz mediastinit, malignite ve kronik pulmoner tromboembolizm akla gelmelidir. Tedavide itrakonazol denenebilir ancak yararı kanıtlanmış değildir. 12 haftalık tedavi ile radyografik ve fizyolojik ilerleme kaydedilen hastalarda tedavinin 12 aylık tam doza tamamlanması sağlanmalıdır. Öte yandan, hastaların büyük çoğunluğunda, antifungal tedavi etkinliği kanıtlanamamıştır. Kortikosteroidlerin ve antibiyotiklerin tedavide yeri yoktur. Nadir olarak, intravasküler stentler şiddetli vasküler bası tedavisinde yardımcı olabilir. Havayolu basısına karşı, balon dilatasyon ve endobronşial silikon stentler kullanılabilir. Bu tedavi seçenekleri, mediasten ve havayolu hastalıklarının yönetimi konusunda uzman bir cerrah tarafından uygulanmalıdır.

Kronik pulmoner histoplazmozis, enfeksiyon sonrası semptomatik olan hastaların yaklaşık %10'nda meydana gelir. Bu hastaların çoğunda önceden mevcut bir akciğer patolojisi, özellikle amfizem vardır ve kolonize olur. İzleyen dönemde, pnömoni ve nekroz, kavitede genişleme ve yeni kavite oluşumları ve pulmoner disseminasyon görülür. Öksürük, balgam çıkarılması, ateş yüksekliği, kilo kaybı, düşünlük ve hemoptizi gibi spesifik olmayan bulgular sıktır. Akciğer grafileri, intrapulmoner kavitasyon ve skar oluşumu gibi bulguları tespit edebilir. Nadiren, inflamatuvar değişimlerinde kısmi çözülmesi izlenebilir. İtrakonazol, efektif tedavi sağlayabilmekle birlikte 12 ila 24 ay boyunca uygulanmalıdır. Ketakonazol ve fluconazole üstündür ve bu ajanlar sadece itrakonazol tolere edilemiyorsa kullanılmalıdır. Vorikonazol ve posakonazol'un kurtarma tedavisinde yararlı olduğu bulunmuştur. İlacın emiliminden emin olabilmek adına serum itrakonazol düzeyleri monitorize edilmelidir. Daha şiddetli enfeksiyon durumlarında, lipid ilişkili amfoterisin B preparatları gerekli olabilir. Antifungal tedaviye yanıt vermeyen, lokalize, kalın duvarlı kavitasyonu olan hastalarda yeterli akciğer rezervi mevcutsa cerrahi rezeksiyon seçeneği değerlendirilmelidir.

Dissemine histoplazmozis; nakil sonrası, HIV'li, immunsupresyon yapan ilaç kullanan hastalar gibi şiddetli immunsepsyonu olan kişilerde en yaygın olarak görülür. Klinik tablo, ateş yüksekliği, kilo kaybı ve keyfsizlik gibi nonspesifik bulgulardan; şok, solunum sıkıntısı ve multiorgan yetmezliğe kadar değişebilir. Tanı, idrarda Histoplasma antijeni, serolojik çalışmalar ve mantar kültürünün bir kombinasyonu ile konulabilir. Endemik bölgelerde, yukarıda belirtilen semptomları gösteren hastalarda, özellikle hasta immünsuprese ise bu hastalıktan şüphelenilmelidir. Antifungal tedavi seçeneklerinde herhangi biri dissemine histoplazmozis tedavisinde kullanılabilir. Amfoterisin B kullanımı, bu tür ciddi enfeksiyonlarda mortaliteyi %25'ten daha az oranda düşürmektedir.



**Coccidioides immitis.** Coccidioides immitis, Amerika'nın güney batısında toprak ve tozda bulunan bir endemik mantar türüdür. Tarım işçileri, askeri personel ve özellikle endemik bölgelerde toprakla ilişkili işlerde çalışan diğer bireyler, immünsuprese kişiler kadar yüksek risk altındadır. Sporlar (artrokonidia) inhale edilir, sferüller meydana getirir; sferüller endosporlara bölünür ve ardından enfeksiyon gelişir. Tanı, serumda antikoksidoidal antikörlerin analizi; dokuda sferüllerin gösterilmesi; balgam, diğer vücut sıvıları veya doku kültüründe mantarın izole edilmesi ile konur.

Mantarın inhale edilmesi, hastaların %95'inde semptomatik hastalıkla giden akciğer tutulumuna neden olur. İlişkili semptom ve bulgulara göre, üç çeşit pulmoner tutulum kategorisi ortaya konabilir: **primer**, **komplike** ve **rezidüel pulmoner koksidiomikozis**. Sporları inhale eden hastaların yaklaşık %40'ında primer pulmoner koksidiomikoz meydana gelir. Kalan %60 asemptomatik kalır ve yaşam boyu bağışıklık geliştirir. Ateş yüksekliği, titreme, baş ağrısı, eritema multiforme, eritema nodosum, poliartralji, nonproduktif öksürük, göğüs ağrısından oluşan "Vadi Ateşi" olarak bilinen semptomlar bütünü ve akciğer grafilerinde görülen hiler ve paratrakeal adenopatiler, pulmoner koksidiomikozlar için yüksek derecede şüphe uyandırıcıdır. Hastaların çoğunda ilk konan tanı, toplum kökenli pnömonidir ve ancak uygun olduğu düşünülen antibiyotik tedavisine yanıt olmadığı görüldükten sonra pulmoner koksidiomikoz olasılığı değerlendirilir. Hastalık çoğu hastada kendi kendini sınırlar ve bu vakalarda tedaviye gerek kalmaz.

Tedavi şu durumlarda uygulanmalıdır: (a) hücresel bağışıklık sistemi bozulmuş hastalar (b) kronik pulmoner disfonksiyon, böbrek yetmezliği, konjestif kalp yetmezliği gibi etkisi enfeksiyon nedeniyle artan komrbid hastalık varlığı (c) radyografik bulguların ve semptomların 6 ila 8 haftadan uzun sürmesi, ki bu durum persistan pulmoner koksidiomikoz olarak adlandırılır ve hastaların yaklaşık %1'inde görülür. Kazeöz nodüllere, kavitelere ve

kalsifiye, fibrotik veya ossifiye lezyonlara progresyon koksidiomikozun komplike veya rezidüel evrelerine gelindiğini işaret eder.

Koksidiomikozda birkaç relatif cerrahi rezeksiyon endikasyonu mevcuttur. Visseral plevraya yakın yerleşimli ve hızlı genişleyen (>4cm) bir kaviter lezyonun plevral boşluğa rüptür ve akabinde ampiyem oluşturma riski yüksektir. Diğer cerrahi müdahale endikasyonları: hayatı tehdit eden hemoptizi, medikal tedaviye rağmen ısrarcı hemoptizi, semptomatik mantar topu, bronkoplevral fistül, ısrarcı balgam pozitifliği ile giden kaviter lezyonlar ve zamanla dejenere olan pulmoner nodüllerdir. Son olarak, malignite şüphesi uyandıran tüm nodüller, alttan yatan etiolojinin araştırılması adına biyopsi ve rezeksiyon dahil olmak üzere ileri değerlendirme altına alınmalıdır.

Koksidiomikoz tanısı, histopatolojik, mikolojik ve serolojik değerlendirme ile teyit edilmelidir. Enfekte hastaların yaklaşık %0,5'inde, meninkslerin, kemiklerin, eklemlerin, cildin ve yumuşak dokunun tutulumuyla ekstrapulmoner hastalık gelişir. Özellikle immünsuprese hastalar dissemine hastalık gelişimi açısından risk altındadırlar ve %40'ın üzerinde mortaliteye sahiptir. Bu hastalığın tedavi yöntemleri hastalığın evresine ve şiddetine göre değişmektedir. Amfoterisin B deoksikolat ve triazololler ilk tercih antifungal ilaçlardır. Meningeal tutulum gösterilmiş ise, flukonazol veya itrakonazol tedavisi hastanın geri kalan ömrü boyunca uygulanmalıdır. İntratrakeal amfoterisin B uygulamaları da belli vakalarda yapılabilir.

**Blastomyces dermatidis.** Blastomyces dermatidis, karakteristik kalın, refraktil bir hücre duvarı olan yuvarlak, tek tomurcuklu bir mayadır. Toprakta, konidia denilen hareketsiz sporlar olarak bulunur. Ortaya çıkması, kontamine toprağın karıştırılması ve sporların havaya karışması ile gerçekleşir. İn hale edilen spor, vücut sıcaklığında bir maya formuna dönüşür. Enfeksiyon tipik olarak kendi kendini sınırlar. Hastaların küçük bir kısmında, kutanöz,

genitoüriner ve osteoartiküler tutulumlarla birlikte görülen dissemine ve kronik pulmoner enfeksiyonlar gelişir. B. dermatidis dünya çapında yaygın olarak görülür, Amerika'da, merkezi eyaletlerde endemiktir. Kronik enfeksiyonda, mikroabseler ve dev hücrelerle giden granulatöz ve pyojenik reaksiyonlar tetiklenebilir. Bunların yanı sıra, kazeasyon, kavitasyon ve fibrozis görülebilir. Hastaların %60-90'ında semptomlar nonspesifiktir ve kronik ısrarcı pnömoni vardır. Bulguları arasında, öksürük, mukoid balgam üretimi, göğüs ağrısı, ateş yüksekliği, keyifsizlik, kilo kaybı ve daha nadir olarak hemoptizi yer alır. Akut hastalıkta, akciğer grafileri ya tamamen negatiftir ya da nonspesifik bulgulara sahiptir. Kronik hastalıkta ise, tüberküloz benzeri fibronodüler lezyonlar (kavite olsun olmasın) bildirilmiştir. Üst loblarda pulmoner parankimal anormallikler olabileceğine dikkat edilmelidir. Karsinom benzeri kitle lezyonlarına sıkça rastlanır ve akciğer biyopsilerine sıkça başvurulur. Kronik blastomikozisli hastaların %50'den fazlasında ekstrapulmoner belirtiler mevcuttur, ancak %10'dan daha azı ciddi bir klinikle kendini belli eder.

Bir hasta kronik blastomkizis semptomları ile karşımıza geldiğinde, sonuç alabilmek için antifungal medikal tedavi başlanmalıdır. Tedavisiz izlemde mortalite %60'a ulaşmaktadır. Tartışmalı olmakla birlikte, hafif - orta derece şiddette hastalıkta ilk tercih tedavi 6 aylık triazole uygulaması (günlük 200mg oral itrakonazol) olarak belirlenmiştir. İtrakonazolun düşük Santral Sinir Sistemi (SSS) geçisi nedeniyle, başarılı tedavi sonrası rekürrens en sık görüldüğü bölge SSS'tir. Tedavi uygulanmadığında, kronik hastalık veya ekstrapulmoner hastalık gelişimine ilişkin bulguların yakın takibi gerekmektedir. Şiddetli, hayatı tehdit edici düzeyde hastalığı olanlarda, santral sinir sistemi tutulumunda, dissemine hastalıkta, yaygın akciğer tutulumunda veya immunsuprese kişilerde Amfoterisin B kullanımı önerilmektedir. Uygun ilaç tedavisi sonrasında, bilinen kaviter lezyonların cerrahi rezeksiyon açısından değerlendirilmesi, bu kavitelerde canlı organizmaların varlığı devam ettirebilmeleri açısından önem arz etmektedir.

