

# Mantar Gibi Yayılan Problemler

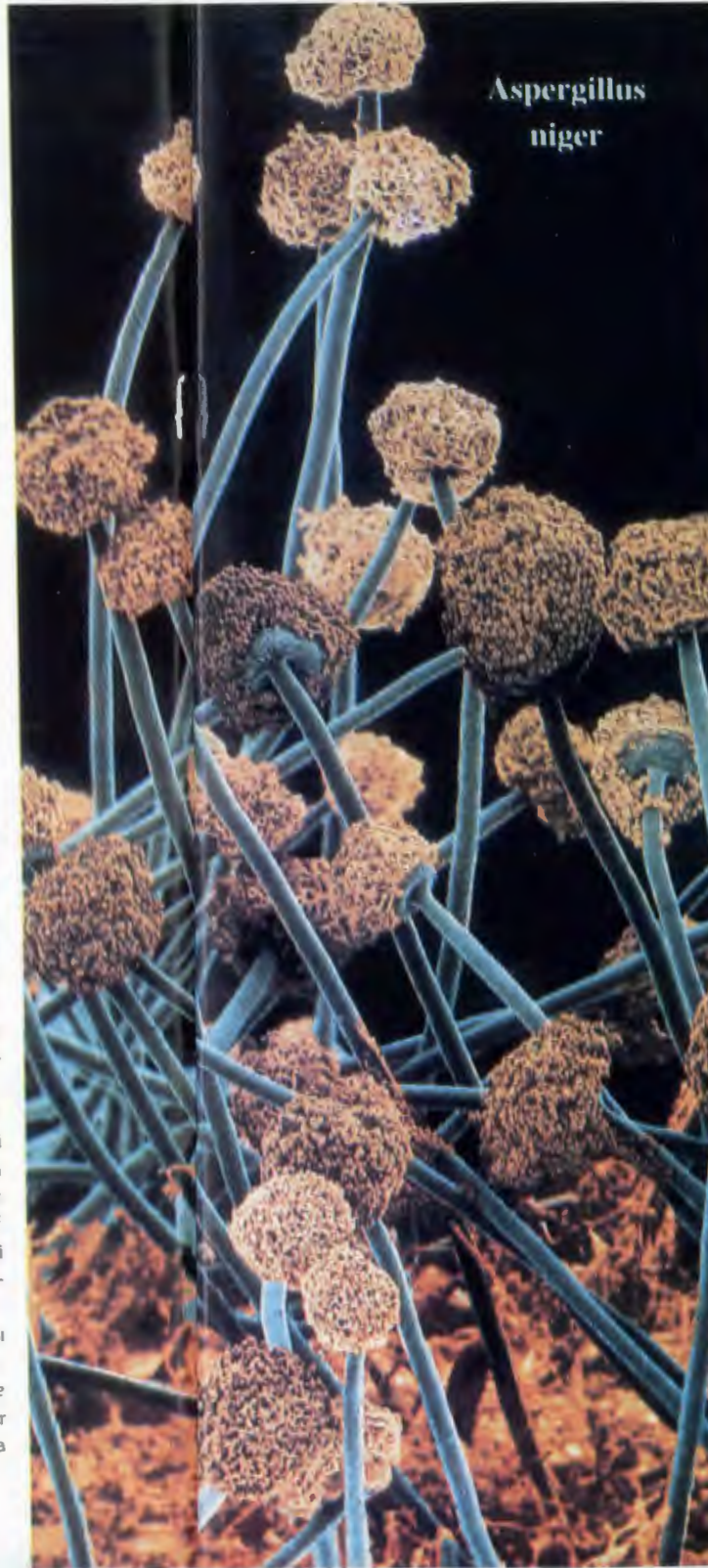
Son on yıl içinde *Candida Albicans* in neden olduğu kan enfeksiyonları neredeyse yüzde 50 artış göstermiştir ve diğer bazı mantar türleri de giderek önem kazanmıştır. Bilimadamları mantar hastalıklarının çoğalması ve dirençli yeni mantar türlerinin gelişmesi ile birlikte karşılaşılan acil sorunları araştırmaktadır.

Prof.Dr. Adil Denizli  
Arş.Gör. Sinan Akgöl  
Hacettepe Üni. Fen Fak. Kimya Böl.

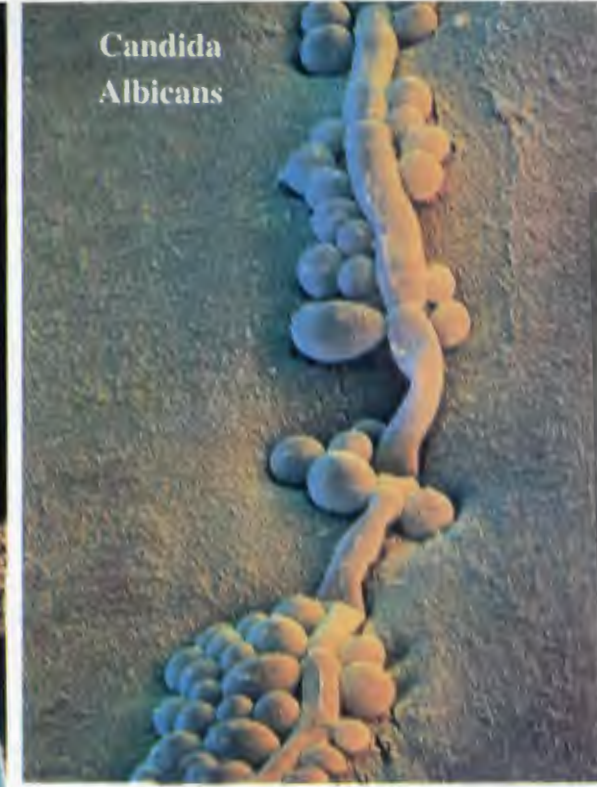
**M**antarlar ekosistemimizin sağlıklı olarak çalışmasında hayati bir rol oynarlar. Görevleri çevredeki, atık ürünlerin yok edilmesini sağlamaktır. Fakat Mycosis (Yuvanca'da mantar anlamına gelen bir kelime) diye adlandırılan bir enfeksiyon şeklinde insan vücuduna girdikleri zaman sağlık konusundaki en ileri çabaları bile boşa çıkaracak kapasitededirler. Örneğin kalp nakli yapılan hastalar genellikle bakteriyel enfeksiyonu yenerler fakat işgalci mantarlar yüzünden ölürler. Mantarlar yapısal olarak prokaryotik bakterilerden çok daha karmaşık mikroorganizmalardır.

Hastanelerde mantar enfeksiyonları artış göstermektedir ve giderek daha önemli bir şekilde hastalık, ölüm nedeni haline gelmektedir. 1980'lerde *Candida Albicans*'in neden olduğu kan enfeksiyonu oranı yüzde 48 artmıştır. Mantar hastalıklarına yakalanma riski özellikle bağışıklık sistemi zayıf olan hastalarda yüksektir. Bu hastalar sadece organ nakli yapılan ya da kanser tedavisi gören hastalar değil aynı zamanda şeker hastaları ve kateterli hastalardır.

Mantarlar birçok farklı şekilde bulunurlar. Bira mayası (Tek hücreli organizmalardır ve tomurcuklanarak çoğalırlar) Küfler (Bunlar Hyphae diye adlandırılan uzun lifler halinde bulunurlar) ve iki şekilli mantarlar (Bu mantar türü de bir bukalemun gibi değişme özelliği gösterir. Bir ortamda bira



*Aspergillus niger*



*Candida Albicans*



*Cryptococcus neoformans*

mayası gibi davranırken, diğer bir ortamda da küf gibi davranırlar.)

Birçok değişik mantar türünden sadece birkaç tanesi hastalığa yol açabilir ve bunların etkilerinin şiddeti çok farklılık gösterir. Deri, tımaklar ve saç üzerinde büyüyen Epider Mophyton, Microsporium, Trichophyton ya da Sporothrix gibi mantarların neden olduğu vücudun dış yüzündeki hastalıklar hoş görünmezler ancak genelde hafif enfeksiyonlardır. İç organlardaki mantar hastalıklar ve çoğunlukla hayati tehlike taşır. Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma gibi iç organlardaki mantar hastalıklarına neden olan mantar türleridir.

#### Acil Önlemler

Mantar enfeksiyonlarına tanı konulması çoğu zaman güçtür. Hastanın idrarından, kanından ya da tükürüğünden kültür almak zordur. Mantarlar her yerde bulunduğu için bir tek idrardan ya da tükürükten bir tek pozitif kültür alınması sınırlı klinik değere sahiptir. Laboratuvar sonuçlarını yorumlarken, bulaşma tehlikesi her zaman gerçek bir sorundur.

Mantar hastalıklarının tanısı için son zamanlardaki yaklaşımda, kan kültürleri ya da enfekte olmuş dokulardan alınan kültürler diagnostik görüntüleme teknikleri ile birlikte kullanılır. Mantar enfeksiyonu olduğundan şüphelenilen hastalar, bulaşıcı hastalıklar uzmanına, radyoloğa, patoloğa ve mikrobiyoloğa yollanmalıdır.

Mantar enfeksiyonlarının tanısında ya da tedavisinde herhangi bir gecikme olması hasta için kötü bir prognoz demektir. Bu yüzden de kesin tanı konulmamış ama şüphelenilen bir mantar hastalığının ilk başlarında mantar tedavisi genelde tecrübeye dayanır. Sebebi bilinmeyen bir şekilde sürekli ateşi olan ve 5-7 gün arasında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi görmüş olan nötropenik hastalar, mantara karşı kullanılan 'Amphotericin B' ilacını aldıkları zaman daha düşük bir düzeyde enfeksiyon komplikasyonu göstermişlerdir.

'Amphotericin B', 1950'lerin sonunda piyasaya çıktıktan sonra çok az sayıda yeni mantar ilaçları üretilmiştir, ta ki 1980'lerin başına kadar .Fakat son beş yıldır ilaç şirketleri mantar ilaçlarının giderek genişleyen bir piyasası olduğunu farketmişlerdir. Son zamanlarda birçok ilaç şirketi yeni mantar ilaçları geliştirmişlerdir ve önümüzdeki on yılda talebin artacağını beklemektedirler.

#### Vaka Senaryoları

Mantar enfeksiyonları birçok işaret ve belirtiyi ortaya çıkar ve bunlar genellikle spesifik değildir. Ateş, organ enfeksiyonu, akciğer hastalığı (östkürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı ya da hemoptis) ya da hipoksemia gibi rahatsızlıklardan olan bir hastayı tedaviden bir doktor bunların olası sebebi olarak bir mantar hastalığını düşünmeli ve la-

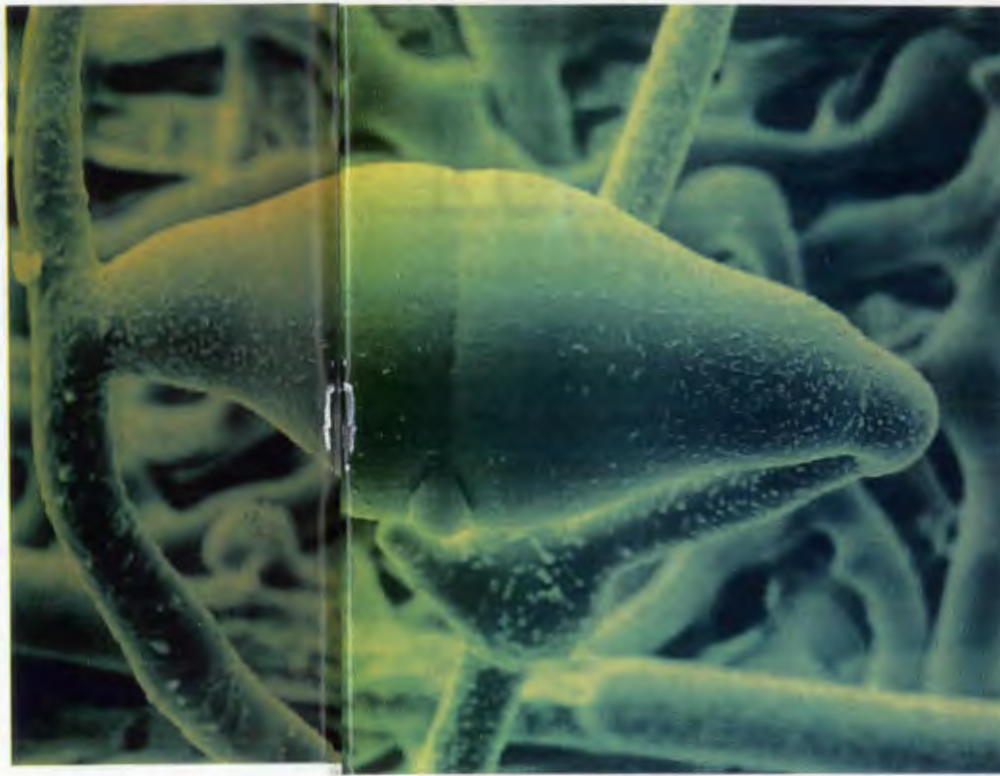
boratuvar çalışanlarını da bu olasılıktan haberdar etmelidir. Örneğin deri ve yumuşak dokular, ağız boşluğu, burun sinüsleri, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler organlar, üreme organları ve idrar yolları gibi herhangi bir organ hastalık kapmış olabilir.

İdrar yolları enfeksiyonlarına ya kateterler ya da yayılmış mantarlar neden olabilir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ya bulaşma yoluyla, ya da örneğin burun sinüsleri gibi lokal enfeksiyonların yayılmasıyla oluşur. Tablo 1'deki spesifik vaka senaryoları teşhis konulmasında yardımcı olabilir.

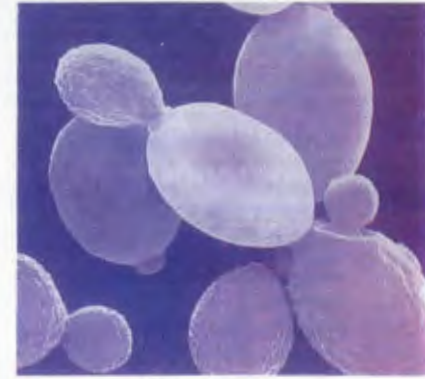
AIDS hastalarında Candidiasis görülebilir. Bu da ağızda ya da gastrointestinal sistemde rahatsızlıklara neden olabilir. AIDS hastalarında görülen başka bir mantar enfeksiyonu da Cryptococcosis'dir. Bu da menenjitte neden olur. Hematolojik hastalardan alınan klinik örneklerde birçok mantar türü görülebilir, özellikle de Aspergillus. Mucor. Rhizopus sık görülen türlerdir. Mantar enfeksiyonlarının yaygın olduğu bölgelere seyahat etmiş olan hastalarda ise Coccidioidomycosis, Histoplasmosis ya da Blastomycosis gibi mantar hastalıkları görülebilir.

Bakteriyel enfeksiyonları tedavi etmek için geniş spektrumlu antibiyotik alan hastalar mantar hücumuna uğrayabilirler. Bakteriler yok edildikten sonra mantarlar hastanın vücudunda yerleşirler. Hücumu uğrayan hastanın bağışıklık fonksiyonu azaldığı zaman bu mantarlar enfeksiyona neden olabileceklerdir.

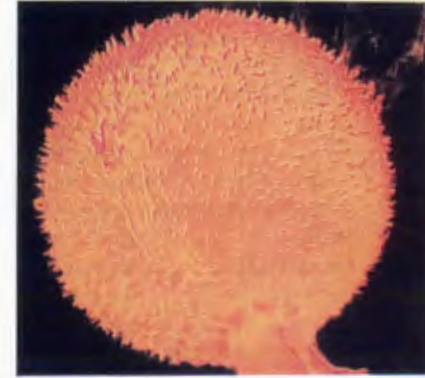
Bakteriyel enfeksiyonların ardındaki moleküler mekanizmaların aksine, mantar patojenitesiyle ilgili mekanizmalar hakkında çok az şey bilinmektedir. Mantarların, bakterilerin bulunmadığı durumlarda insan vücuduna saldırırdıkları oldukça açıktır ve fagositler (yutan hücre) gibi diğer bazı savunma sistemleri zayıfladığında hastalığa neden olurlar. Akyuvarlar, genellikle mantarları yutmakta zorlanırlar çünkü mantarlar uzun lifleri ve hücre uzantıları sayesinde akyuvarlardan büyük bir kütleyle sahiptir.



*Rhizopus sexualis* küfü.



*Spor oluşturan Mucor Spinosus*



*Tomurcuklanma asexualis üremenin bir şeklidir.*

Öte yandan makrofajlar ve nispeten daha az oranda da olsa nötrofiller, mantarlara karşı savunmada önemli bir rol oynarlar. Buna kanıt olarak, 'leucopenia (akyuvar sayısının çok düşük olması) hastalarının ve nötrofil fonksiyonunda kalıtsal bozukluklar olan hastaların aşırı derecede hassas oldukları gösterilebilir. Leucopenia, sitotoksik tedavi görmüş kanserli hastalarda ortaya çıkabilir. Nötrofil fonksiyonundaki bozukluk ise, kronik granulomatous hastası olan kişilerde görülebilir. Nötrofillerin mantarlar karşısındaki kapasitelerinin kısıtlı olduğu bilinmektedir. Bu yüzden, savunma büyük oranda makrofajlara ve T lenfositlerine bağlıdır. Gerçekten de görevini yapmayan T lenfositleri, Candida enfeksiyonlarının oluşmasına önayak olabilir.

#### Laboratuvar Tanısı

Uygun bir örnek elde edildiğinde, hemen laboratuvar tanısı için gönderilmeli ve yeterli klinik bilgi de yanına eklenmelidir. Çünkü mantarlar çürüten organik madde ile beslenen organizmalardır. Kültür sonuçlarının yorumlanmasının doğrudan ve net bir şekilde yapılabildiği söylenemez. Örneğin, tükürükte Aspergillus bulunmasının, tek başına çok sınırlı bir anlamı vardır, bu buluntu hastanın klinik işaret ve belirtileriyle birlikte değerlendirilmelidir. Kesin tanı için, çoğunlukla, akciğer ve beyin

dokularına-biyopsi yapılması gerekir.

Kandan Candida gibi bir bira mayasının izole edilmesi, büyük oranda, yayılan mantar-hastalığına işaret eder. Fakat, yayılan/bulaşan Candidiasis hastalığına yasaklanmış hastaların yüzde 20'sinden daha az bir bölümünde, kandan Candida kültür edilmiştir.

Kan kültürü, dupont izolatörünün kullanıldığı 'lysis santrifüjü' yöntemiyle yapılabilir. Saptama oranı, mantar büyüme hızı ve 'inoculum' büyüklüğüyle ilgili olduğu için, mantarların klinik örnekte konsantrite edilmesi, saptama oranını daha iyi hale getirir. Bu, kanın santrifüjü ve mantar elamanları taşıyan kan hücrelerinin yok edilmesi (lysis) ile yapılabilir.

#### Sero-Tanı

Kültür tekniklerinin sınırlamaları yüzünden, birçok araştırmacı Candida ve Aspergillus'a karşı, serumda spesifik antijenler bulmaya çalışmışlardır, bunun için antijenlerin titresini, tam kriteri olarak kullanmışlardır. Fakat bu girişimlerin duyarlılığı, oldukça düşüktür. Genellikle yüzde 50'den fazla daha az' çünkü bağışıklık sistemi zayıflamış hastaların yeterince immün tepki vermesi güçtür.

Duyarlılığı az olduğundan mantar enfeksiyonlarının

immüno-tanısı pek işe yaramaz. Bu tanı çoğunlukla yanlış bir olumsuz sonuç verir, olmayan mantar enfeksiyonlarının tanısına yol açar ve sonuç olarak gereksiz yere ilaç verilmesine neden olur.

#### Antijenler

Antibadi saptamasındaki problemler yüzünden, vücut sıvılarından mantar antijenlerini ya da metabolitlerini saptayan testlere yönelen ilgi artmıştır. Candida enfeksiyonlarının tanısı için, D-arabitol gibi metabolitleri ve enolase gibi stoplazmik antijenleri saptayan testler uygulanmıştır. Mantar hastalığı taşıyan bazı hastalarda, immüno-dominant mantar antijenlerine karşı antikorların bulunması, bu antijenlerin saptama hedefi olarak seçilmesine olanak sağlar.

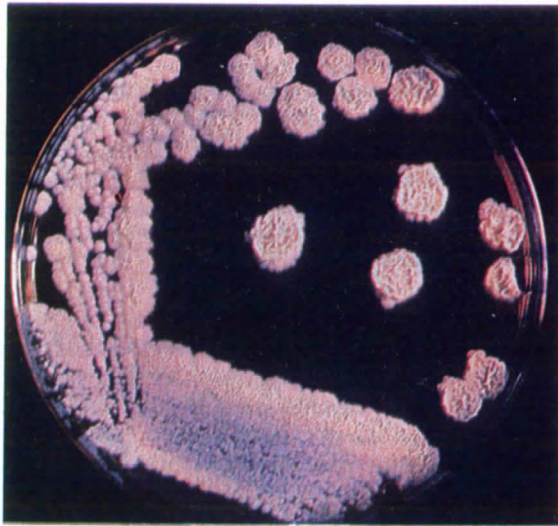
Birçok hücre duvan antijen saptama yöntemi vardır. Bu yöntemlerin çoğunda hücre duvanı antijenlerine karşı antibadiler ile yüklenmiş olan lateks tanecikleri kullanılır. Bu testlerde serum ısıtılıp, proteaz ile etkileştirilir ve böylece mantar ona karşı olan antibadilerden serbest kalır. Önemli bir sorun, serumdaki antijenlerin kalıcı olmama özelliğidir, bu da sık test yapılmasını gerektirir.

Çoklu serum örnekleme her nasılsa, antifigenaemia'nın saptanmasını biraz daha başarılı hale getirirse de, birçok antijen saptama testinde duyarlılık oranı kabul edilemeyecek kadar düşüktür.

Daha iyi erken saptama yöntemleri bulununcaya kadar, yayılan candidiasis riski taşıyan hastalara, amphotericin B gibi ilaçlar uygulanmaya devam edilecektir.

DNA ya da RNA büyüme sistemleri gibi, mantar hastalıklarının tanısı konusunda yeni ve incelikli tekniklerin bulunmasına büyük bir gereksinim vardır. Mantar enfeksi-

#### Candida krusei'nin petri kabında 10 günlük kültürü.



yonlarının tanısı için PCR çalışmaları çok faydalı olabilir ve belki de, laboratuvar tanısında ve ciddi mantar hastalıklı olan hastalarla uğraşma konusunda devrim yaratabilir.

#### Tedavi

Mantar enfeksiyonlarının uygun olarak tedavi edilmesi, enfeksiyonun nerede olduğuna bağlıdır. Yüzeyle görülen mantarlar -örneğin ağızda görülen aft ve tımak mantarları- lokal olarak tedavi edilebilir. Lokal tedavi iki yolla yapılabilir. 1) Altaki deriyi etkileyerek mantar büyümesini azaltan spesifik olmayan maddeler örneğin salisilik asit ve benzoik asit karışımı olan Whitfield merhemi. 2) Değişik türlerdeki mantarlara karşı kullanılan mantar ilaçları.

Kullanılan en önemli ilaç grupları olan poliyenerler ve azole'ler, genellikle sistematik olarak kullanılsa da, lokal olarak da kullanılabilir. Lokal ilaçlara örnek olarak, nystatin ve amphotericin B'nin oral süspansiyonu gösterilebilir. Bu iki ilaç oral candidiasis (aft) hastalarına uygulanır.

Bu ilaçlar, mideye yollandıktan sonra, çok az miktarda emilir ve bu yüzden de gastrointestinal bölgenin sadece mukos membranları üzerinde etkili olur. Azole'ler (imidazoller ve kimyasal olarak bunlara çok benzeyen trazoller), krem ya da merhem şeklinde topikal olarak bulunurlar. Bu ilaçların, mantar hastalığında, Tinca verisocolar'da ve ciltte görülen candidasda klinik olarak etkili olduğu kanıtlanmıştır.

Lokal olarak görülen hastalık durumunda bile sistematik tedavinin bazen gerekli olduğu saptanmıştır. Özellikle de eğer hastanın bağışıklık sistemi zayıf ise.

#### Mantarlar ve Gelecek Zaman

Mantarlardan etkilenen hastaların sayıları arttıkça, mantar enfeksiyonları giderek daha önemli bir klinik sorun haline gelmeye başlamıştır. Bu tür enfeksiyonların tanısı güçtür. Mevcut olan testler, yeterince duyarlılık ve tahmin değerine sahip değildir. Bu yüzden de sadece araştırma ortamlarında bir değeri vardır. Doktorlar genellikle olası bir tanı koydukları için, tedavi de kesin bir tanıya dayandırılmamaktadır. Mevcut olan tüm ilaçlar bazı kısıtlamalar getirmektedir. Toksik olabilirler, ya da sınırlı işlevleri olabilir. Ayrıca, ilacın etkisi ile yan etkileri arasındaki dengeyi kurmak son derece nazik bir konudur. Daha yeni olan mantar ilaçları ise pahalı olabilir, çünkü ilaç şirketleri bu yeni ilaçların denemesi için pahalı ve karmaşık bir takım klinik yöntemler kullanmaktadır. Daha da kötüsü, daha yeni olan ilaçların, direnç gösteren mantarların seçtiği gerçeği ortaya çıkmıştır. Birçok laboratuvarın, mantar direnci konusunda test yapacak donanımı yoktur. Bu konu, çabucak standartlaştırılmış testlere ihtiyaç duyduğumuz bir konudur.

**Kaynak:** Odyssey ●