

# İnvazif Fungal İnfeksiyonlarda Klinik Özellikler: Aspergilloz, Kandidiyaz ve Mukormikoz

## *Clinical Features of Invasive Fungal Infections: Aspergillosis, Candidiasis and Mucormycosis*

M. Servet Alan 

Memorial Şişli ve Ataşehir Hastaneleri, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Özet

İnvazif fungal infeksiyon (IFI), özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Klinik olarak hastalığın ciddiyeti çok farklı olabilir. Deri ve mukoza infeksiyonları daha sık görülen mantar infeksiyonlarıdır. Bazı olgularda ise yaşamı tehdit eden infeksiyonlar görülebilir. *Candida* ve *Aspergillus* cinsinden mantarlar en sık rastlanan İFİ etkenleridir. *Candida* spp. hastanelerde insidansı son yirmi yılda sürekli artarak, önemli bir sepsis etkeni haline gelmiştir. *Aspergilloz* en sık ikinci İFİ'dir. Hematolojik malignite tedavisindeki gelişmelerle birlikte aspergilloz insidansı da son iki dekaddır artmaktadır. Mukormikoz aspergillozdan sonra en sık görülen ikinci küf infeksiyonudur. *Mucor* spp. ve benzeri türler çok yıkıcı infeksiyonlara neden olabilmektedir. *Klimik Dergisi* 2019; 32(Özel Sayı 2): 124-7.

**Anahtar Sözcükler:** İnvazif fungal infeksiyonlar, aspergilloz, kandidiyaz, mukormikoz.

### Abstract

Invasive fungal infection (IFI) is an important cause of morbidity and mortality especially in immunosuppressed patients. They can range widely in severity; while mucocutaneous infections are more frequent, fungal infections can be life threatening in some patients. *Candida* and *Aspergillus* species are the most common causes of IFIs. *Candida* spp. have become important causes of sepsis in hospitals, with incidence constantly growing over the last 20 years. Invasive aspergillosis is the second most common IFI, with increasing incidence over the last two decades along with the advances in the treatment of hematological malignancies. Mucormycosis is the second most common invasive mould infection. Agents like *Mucor* spp. can cause devastating infections. *Klimik Dergisi* 2019; 32(Suppl. 2): 124-7.

**Key Words:** Invasive fungal infections, aspergillosis, candidiasis, mucormycosis.

### Giriş

Son 30 yılda önemli bir insan hastalığı nedeni olarak ortaya çıkmış olan invazif fungal infeksiyon (IFI), genellikle damarları ve diğer steril vücut bölgelerini invaze etmesiyle yüzeysel mikozlardan ayrılır. İFİ, ciddi, derin yerleşimli, yaygın ve sistemik bir mantar infeksiyonu olarak da tanımlanır. Fungal infeksiyonların çoğu yüzeysel olmakla birlikte, İFİ orantısız bir şekilde daha yüksek morbidite, mortalite ve ekonomik yük nedenidir. HIV epidemisi, giderek artan immünoşüpresif tedavi alan hasta sayısı, sık hastaneye başvuran ve girişim yapılan hasta sayılarında artış gibi pek çok faktör, İFİ sıklığındaki artışa katkıda bulunmaktadır (1).

### *Aspergillus* İnfeksiyonlarında Klinik Bulgular

*Aspergillus* çevrede çok yaygın bir şekilde bulunur. *Aspergillus* konidyumlarına inhalasyon yoluyla maruz kalınması oldukça sık bir durumdur. İnhalasyonla konidyumlar akciğer veya sinüslere ulaşabilir; fakat bunun sonucunda seyrek olarak hastalık gelişir. Gastrointestinal sistem veya cilde direkt inokülasyonla da hastalık gelişebilir. Kolonizasyondan fulminan invazif hastalığa kadar uzanan geniş bir klinik spektrum söz konusudur. İnvazif aspergilloz (İA) için klasik risk faktörü nütropenidir. Klinisyenler nütropenik hastalarda görülen İA örneğinde olduğu gibi hastalığın klinik formlarını tanıdıkça ve etkin koruyucu önlemler yerleştikçe hastalığın görünümü de-

ORCID ID of the author: M.S.A. 0000-0002-8228-6350

Cite this article as: Alan MS. [Clinical features of invasive fungal infections: aspergillosis, candidiasis and mucormycosis]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 124-7. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

M. Servet Alan, Memorial Şişli Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Şişli, İstanbul, Türkiye

E-posta/E-mail: servetalan@gmail.com

(Geliş / Received: 29 Haziran / June 2019; Kabul / Accepted: 25 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.54

ğişmektedir. İA, aspergillozun en ciddi formudur. Giriş kapısı genellikle akciğerdir ve patojen buradan en sık beyin ve deri olmak üzere neredeyse tüm organlara yayılabilir (2-4).

İA genellikle organ veya kök hücre nakli olan, bağışıklık sistemi baskılanmış, özellikle nötropeni uzamış kişileri etkileyen ciddi bir hastalıktır. İA en sık akciğerleri tutar; fakat neredeyse tüm organ sistemlerine yayılabilir (2,3,5,6). Akciğer transplantı alıcılarında en sık görülen mantar infeksiyonu aspergillozdur. Yoğun bakım ünitesi hastalarında da giderek artan sıklıkta İA bildirilmekte ve ciddi bir maliyet ve mortaliteye neden olmaktadır. Tüm pulmoner sendromlarda en sık etken olan *A. fumigatus*'tur. Nötropeni damar invazyonunda önemli bir faktördür. Damar invazyonu aspergillozun uzak organlara yayılımını sağlar (2). Geleneksel olarak invazif pulmoner aspergilloz (İPA)'un hematopoetik kök hücre transplantasyonunun 10-21. günlerinde görüldüğü bildirilirken, İPA giderek daha fazla nötropenik olmayan dönemde bildirilmektedir (5).

İA'da olguların %92'sinde akciğer tutulmuştur (4). Hastalarda başlangıçta genellikle ateş ve öksürük semptomları vardır. İnfeksiyon ilerledikçe göğüs ağrısı ve hemoptizi görülmeye başlar. Eğer infeksiyon deri, beyin ve diğer organlara yayılırsa bunlarla ilişkili semptomlar ortaya çıkar. Klinik bulgular konağa bağlı faktörlerle ilişkili olarak farklı özellikler gösterir (3-6). Nötropenik hastalarda belirtiler uygun immün yanıtın ortaya konulamaması nedeniyle daha sinsi olabilir. Bu hastalarda ateş görülmeyebilir. Hemoptizi ve plevral göğüs ağrısı, vasküler invazyonun ve buna bağlı olarak gelişebilecek ciddi kanamaların uyarıcısı olabilir. Bu durumda akciğerlerin acil olarak bilgisayarlı tomografi (BT)'yle görüntülenmesi yapılmalıdır. BT görüntülemeleri akciğer grafisinden daha iyi sonuç verir. Kaviteli veya kavitesiz nodüler lezyonlar, plevra tabanlı üçgen biçimli infiltrasyonlar, alveoler infiltratlar, hatta interstisyel ve buzlu cam görünümüleri olabilir. Plevral efüzyon ve pnömotoraks saptanabilir (4). Cerrahi girişim gerekebilir (4,5). Akciğer transplantasyonu olan hastaların %75'inde *Aspergillus* infeksiyonu akciğerlerle sınırlıdır; çoğunlukla transplantasyon sonrası ilk altı ayda görülür (5,6). Hematolojik malignitesi olan hastalarda ise disemine infeksiyon daha sık görülür. Merkezi sinir sistemi (MSS)'ne yayılım mortalitenin çok yüksek olduğu bir komplikasyondur (6). *Aspergillus* trakeobronşitinde fungal infeksiyon tamamen veya kısmen trakeobronşiyal ağaca sınırlıdır. Daha çok akciğer ve kalp-akciğer transplant alıcılarında görülür. Öksürük, ateş, "wheezing", hipoksi ve ciddi solunum yetmezliği görülebilir. Bronkoskopide bazen ana bronşu tıkanan mantar üremesi veya trakea ve bronşlarda nodüler plaklar veya psödomembranlar görülür (4).

Son birkaç on yılda radyolojik görüntüleme tekniklerinin gelişmesi, nötropenik hastalarda güçlü bir şekilde İA'yı düşündürülen bulguların ortaya konmasını sağlamıştır. Bu bulgular, hemoraji nedeniyle oluşan, çevresinde buzlu cam görünümü olan, halo bulgusu olarak adlandırılan nodüller ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde nodüllerin kavitasyonu ile ortaya çıkan hava-hilal belirtisidir (5,6). Yüksek riskli hastalarda görüntüleme bulguları genellikle nonspesifiktir ve diğer akciğer infeksiyonlarından ayırt edilemeyebilir. Difüz pulmoner infiltrasyonlar, plevra tabanlı dansiteler, kaviter lezyonlar ve/veya daha seyrek olarak plevral efüzyonlar görülebilir. Erken dönemde başlanan uygun antifungal tedaviye rağmen kemik

iliğinin toparlanması ve immün rekonstitüsyon sonucunda lezyonların boyutunda ilerleme görülebilir (5). Hematolojik malignite hastalarında nötropeni varlığında ortaya çıkan tipik radyolojik bulgular, akciğer transplant alıcılarında görülme-yebilir. Bu hastalarda genellikle yamalı infiltrasyonlar ve konsolidasyon gibi daha az spesifik bulgular görülür (6).

Aspergilloza bağlı invazif fungal sinüzit immün yetmezliği olan hastalarda olduğu gibi akut, fulminan ve hızlı seyirli veya daha seyrek olarak belirli bir immün yetmezliği saptanamayan hastalarda olduğu gibi sinüs mukozasında ilerleyen kronik granüloamatöz formda olabilir (5). Bazen *Zygomycetes* infeksiyonlarında olduğu gibi agresif seyredebilir. Rinoserebral aspergilloz genellikle hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda görülürken, mukormikoz daha çok diyabet veya hematolojik malignitesi olanlarda görülür (3,4). İnatçı ve belirgin ağrı, baş ağrısı, ateş, yüzde şişme, pürülan burun akıntısı, burun tıkanıklığı ve burun kanamasıyla kendini gösterebilir. Genellikle tek bir sinüse lokalizedir; direkt invazyonla çevresindeki kafa çiftlerini etkileyebilir. BT görüntülenmesinde önce sinüs ve nazal kavite mukozasında kalınlaşma, sonra kemik ve doku yıkımı gösterilebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) doku invazyonunun gösterilmesinde daha duyarlıdır. Başlangıç değerlendirmesi ve izlemde tercih edilen yöntemdir (4,5).

Göz aspergillozu, dakriyosistit, periorbital selülit, endoftalmit, vitrit, lokal temas sonrası gelişen keratit veya invazif sinüzitten komşuluk yoluyla yayılma şeklinde görülebilir. Endoftalmit, disemine aspergillozda hematojen yolla; travmada korneal veya direkt inokülasyonla oluşabilir. Görme kaybı ve enükleasyonla sonuçlanabilir (3,5).

*Aspergillus* osteomyeliti nadir görülür. Kronik granüloamatöz hastalık, hematolojik maligniteler, solid organ nakli, HIV infeksiyonu, steroid tedavisi gibi ciddi bir bağışıklık baskılanması ve birlikte veya daha önce geçirilmiş akciğer aspergillozu olan hastalarda daha sık görülür. Penetran travma, cerrahi veya invazif girişim komplikasyonu olarak da görülebilir. En sık vertebralar, kafa tabanı, paranasal sinüsler ve çene, kostalar ve uzun kemiklerde görülür. Hastalarda genellikle nonspesifik sistemik semptomlar veya lokalize ağrı ve eritem, etkilenen kemik veya eklemden fonksiyon kaybı görülebilir (5).

MSS aspergillozunda genellikle altta yatan transplantasyon gibi bir hücrel immünite bozukluğu vardır. Çoğu hastada, öncesinde veya birlikte İPA veya invazif sinüs infeksiyonu vardır. Klinik bulgular, genellikle ateş, nörolojik defisit, epileptik nöbet, bilinç değişiklikleri ve baş ağrısıdır. MSS *Aspergillus* infeksiyonları, kitle lezyonları veya serebral infarkt şeklinde görülebilir. Beyin aspergillozu, tüm İA'lar içinde prognozu en kötü olandır. Mortalite genellikle %90'ın üzerindedir. Menenjit nadiren görülür. BT veya MRG, beyin apsesiyle uyumlu çevresel kontrast tutan lezyonlar, hematomla birlikte veya hematoma olmaksızın serebral kortikal veya subkortikal infarktler veya paranasal sinüs mukozasında kalınlaşmayla birlikte sinüsten direkt yayılıma işaret eden dural kontrast tutulumu görülebilir (3-5).

Ekstrapulmoner İA vertebra osteomyeliti, kolanjit, prostetik damar greft infeksiyonu, endoftalmit, "pacemaker" infeksiyonu ve infektif endokarditle karşımıza çıkabilir. Disemine aspergilloz, İA'nın en az iki komşu olmayan organ sistemine

yayılmış olması olarak tanımlanır. *Aspergillus* akciğerlerden deri, beyin, gözler, karaciğer, böbrekler gibi neredeyse tüm organlara yayılabilir (3,4).

İA, tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen mortalite oranları, özellikle bağışıklığı baskılanmış konakta yüksektir. Erken ve etkin bir antifungal tedaviyle İPA mortalitesi %50 azaltılabilmektedir (5).

### **Candida İnfeksiyonlarında Klinik Bulgular**

Kandidemi, invazif *Candida* infeksiyonunun en belirgin bulgusu olarak ortaya çıkabilir. *Candida* infeksiyonları üç ana grupta incelenebilir: viseral tutulum olmayan kandidemi, viseral tutulum olan kandidemi, kandidemi olmaksızın viseral tutulum. İnvazif kandidiyaz tanısı koymanın en kolay yolu kan kültüründe üreme olmasıdır. Ancak kan kültürlerinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle bazı olgular gözden kaçabilir.

Klinisyenlerin sıklıkla kan kültürü ve diğer tetkik sonuçlarını beklerken, hastanın semptomlarının kandidemi nedeniyle olabileceğini düşünmesi gerekir. Kandideminin klinik bulguları hafif ateşten, ciddi bir bakteri infeksiyonundan ayırt edilemeyen sepsise kadar farklı görünümde olabilir (7). İnvazif kandidiyaz, gastrointestinal perforasyona bağlı intra-abdominal infeksiyon veya ciltten yayılıma bağlı derin yara ve eklem infeksiyonlarında olduğu gibi komşuluk yoluyla gelişebilir. Fakat, çok daha sık olarak kandidemi nedeniyle hematogen yolla yayılıma bağlıdır. Beyin, kalp, böbrekler, koroid ve retina en sık, karaciğer ve dalak ise daha seyrek olarak ve genellikle nötropenik hastalarda tutulur Endokrin bezler, yapay veya doğal kalp kapakları, kemikler, eklemler, beyin zarları gibi neredeyse tüm organ ve dokular tutulabilir (7,8).

*Candida* infeksiyonunun hematogen yayılımının fizik muayenedeki klinik bulguları karakteristik göz lezyonları (vitritle birlikte veya vitrit olmadan koryoretinit), cilt lezyonları ve çok daha seyrek olarak kas apseleridir.

Kandidemide göz bulgularının hastaların %2-26'sında görüldüğü bildirilmektedir. Kandidemi hastalarında erken muayeneyle koryoretinit tanısının konması ve tedavi başlanması nedeniyle vitritle birlikte olan koryoretinite daha seyrek olarak rastlanmaktadır. Cilt lezyonları eritemli bir tabanda ağrısız püstül kümeleri şeklinde ortaya çıkar ve vücudun herhangi bir bölgesinde görülebilir. Lezyonlar gözden kaçabilen küçük püstüllerden, ortası nekrotik birkaç santimetre büyüklüğünde nodüllere kadar değişebilir. Ciddi nötropenisi olan hastalarda lezyonlar püstülden daha çok makülerdir. Kan kültürü negatif olan hastalarda bu lezyonların kandideminin bir bulgusu olarak tanınması ve "punch" biyopsi yapılması tanı koydurabilir. Daha seyrek olarak, hastalar bir kas grubunda *Candida* mikroapseleri nedeniyle ağrı hissedebilir. Muayenede hassas kas grubunda sıcaklık artışı ve şişlik saptanabilir. Bu tipik periferik tutulum bulgularına ek olarak böbrek, kalp, karaciğer, dalak, akciğer, göz ve beyin tutulumuna bağlı multiorgan sistem yetersizliği bulguları bulunabilir (7).

Genellikle hematogen disemine kandidiyazın bir komplikasyonu olarak hem parenkim beyin dokuları hem de meninksler tutulabilir. Beyin dokularını tuttuğunda genellikle çok sayıda mikroapseler ve az sayıda küçük makroapselere neden olur. *Candida* menenjitisi olan, neredeyse tüm hastalarda beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda pleositöz saptanır. Olguların

%50'sinde lenfosit ağırlıklı ve ortalama 600/mm<sup>3</sup> lökosit saptanabilir. Olguların %60'ında hipoglikorasi saptanır. Direkt mikroskopi veya Gram boyamasında olguların %40'ında mantar yapıları görülebilir. Etken olguların %90'ında *C. albicans*'tır. Difüz mikroapselerle ortaya çıkan MSS tutulumunda klinik bulgular değişkendir. Hasta komada ve iletişim kurulamıyorsa bulguların saptanması daha da güçtür. Menenjit varsa genellikle meninks iritasyon bulguları da vardır. Yenidoğanda tanı çok daha güçtür ve tanıda gecikme kalıcı nörolojik sekillerle sonuçlanabilir. Yenidoğanda kandidemi varlığında lomber ponksiyon ve BOS incelemesi değerlendirilmelidir. *Candida* menenjitisi ventriküler şant infeksiyonu, lomber ponksiyon, travma veya beyin cerrahisi girişimleri nedeniyle de ortaya çıkabilir. Belirti ve bulgular nonspesifik, mortalite yüksektir. Tedaviyle mortalite belirgin şekilde azalır. HIV infeksiyonu da *Candida* menenjitisi için bir predispozan faktördür (9)

Hepatosplenik kandidiyaz çok nadir görülen bir hastalıktır; ancak kronik disemine kandidiyazın en sık rastlanan formudur. Tipik olarak mutlak nötrofil sayısı 10 gün süreyle 500/mm<sup>3</sup>'ün altında olan, örneğin akut lösemi için remisyon-indüksiyon tedavisi alan hastalarda görülür. Nötropenik hastalarda genellikle nötrofil sayısının normale dönmesiyle birlikte ateş düşerken, hepatosplenik kandidiyazda ateş devam edebilir. Karın ağrısı, ishal, hassasiyet, bulantı, kusma ve bazen sarılık görülür. Laboratuvar bulgularında serum alkalin fosfat düzeylerinde ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinde üç kattan fazla artış görülebilir. Karaciğer ve dalaktaki lezyonlar ultrasonografi, BT ve MRG ile görüntülenebilir (10).

### **Mukormikozda Klinik Bulgular**

Mukormikoz etkenleri, *Zygomycetes* sınıfının *Mucorales* takımındaki yaygın olarak bulunan filamentöz mantarlardır. Klinik örneklerde en sık saptanan cinsler, *Rhizopus*, *Lichtheimia* ve *Mucor* cinsleridir. Mukormikoz en sık hematolojik malignite, uzun süreli ve ciddi nötropeni, kontrolsüz diabetes mellitus, demir yüklenmesi, ciddi travma, uzun süreli ve yüksek dozda kortikosteroid kullanımı, ciddi beslenme bozukluğu gibi durumlarda görülür. Hematolojik malignite ve alojenik kök hücre nakli hastalarında kandidiyaz ve aspergillozdan sonra en sık görülen invazif mikozdur (11-14). Tüm *Mucorales* türleri benzer klinik tablolar oluşturur (12). Mukormikoz etkenleri vazotropiktir; konak dokularında hiflerin damarları invazyonu sonucunda ortaya çıkan infarkt ve nekrozla karakterizedir. Altta yatan nedenler düzeltilmezse ve antifungal ve cerrahi tedavi uygulanmazsa, çoğu olguda anjiyoinvazyon göstererek hızla ilerler ve mortalitesi yüksektir. Genellikle hızlı ilerlemekle birlikte nadir olarak yavaş ilerleyen hastalık tanımları da vardır (11,12,15).

Mukormikoz, kutanöz, rinoserebral, sinopulmoner veya disemine formda görülebilir. En sık görülen formu rino-orbito-serebral infeksiyondur. Rino-orbito-serebral mukormikoz, en sık olarak *Rhizopus oryzae*'ye bağlı olarak ortaya çıkar. Duyarlı bir konakta sporların paranazal sinüslere inhalasyonu başlar; hızla komşu dokulara yayılabilir. Klasik olarak en sık altta yatan durum olan diyabetik ketoasidozda veya kontrolsüz diabetes mellitus hastalarında tanımlanmıştır (11-15). Lösemi hastalarında genellikle birlikte diabetes mellitus

varlığında veya yüksek doz kortikosteroid kullanımında ortaya çıkar (12). Nadir olarak hiçbir risk faktörü olmadan ortaya çıkan rino-orbito-serebral mukormikoz olguları da bildirilmiştir. İnfeksiyon genellikle ateş, burun tıkanıklığı, pürülan nazal akıntı, baş ağrısı ve sinüs ağrısı belirtileriyle birlikte akut sinüzitle kendini gösterir. Tüm sinüsler tutulur. Damak, orbita ve beyin gibi yakın dokulara yayılır; birkaç gün içinde hızla ilerler. Bununla birlikte, haftalar boyunca ilerleyen yavaş seyirli rino-orbito-serebral mukormikoz olguları da bildirilmiştir. Sinüslerden çevreye yayılımın işaretleri, damakta eskarlara neden olan doku nekrozu, konka hasarı, perinazal şişlik ve tutulan sinüs ve orbita üzerindeki yüz cildinin kızarıklık ve siyanozudur. Nazal mukoza, damak veya orbita üzerindeki ciltte mantarın vasküler dokuları invazyonu sonucu ortaya çıkan siyah nekrotik bir eskar hastalığının klinik delilidir. Bu eskar her zaman bulunmayabilir ve olmaması tanıyı reddettirmez. Orbita tutulumunun belirtileri orbital ağrı, periorbital ödem, propto, ptoz, ani görme kaybı, pupilla dilatasyonu ve korneal anestezi ve bulanıklık, konjunktiva ödemidir. Yüzde hissizlik sık olarak görülür ve trigeminal sinir duysal dallarının infarktı sonucunda ortaya çıkar. İnfeksiyonun etmoid sinüsten frontal loba yayılımı bilinç ve uyanıklık seviyesinde azalmaya neden olur. Sfenoid sinüsten komşu kavernoöz sinüse yayılım kafa çifti paralizilerine, sinüs trombozuna ve arteria carotis interna tutulumuna neden olabilir. Hastada altta yatan nötropeniyle seyreden bir hematolojik malignite yoksa diğer organlara yayılım nadiren görülür (12,15).

Akciğer mukormikozu klinik ve radyolojik olarak akciğer aspergillozuna benzer. Mukormikozun en sık görülen ikinci formudur. Sporların inhalasyonu yoluyla ortaya çıkar. Erkeklerde daha sık görülür. Anjiyoinvazyonla hızla ilerleme eğilimindedir. Endobronşiyal lezyonu olan hastaların çoğu diyabetiklerdir. Antibiyotik tedavisine yanıtız yüksek ateşle kendini gösterebilir. Hastalarda dispne, öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısı görülür ve ciddi hasta görünümündedir. Masif hemoptizi görülebilir ve hastalar sıklıkla bu nedenle kaybedilir. Daha seyrek olarak ve çoğunlukla bağışıklığı daha az baskılanmış hastalarda hastalık daha yavaş seyirli olup, kaviteye gidebilen kitle benzeri lezyonlar görülebilir. Plevra, perikard ve mediyasten gibi komşu yapıların tutulması sık görülür. Fokal pulmoner infeksiyonu olan hastalarda %60-100 mortalite bildirilmiştir (6,11,12).

Bağışıklığı baskılanmış hasta sayısının ve bağışıklık baskılanma düzeyinin artması giderek daha sık ve daha ciddi mantar infeksiyonlarıyla karşılaşılmasına neden olmaktadır. Antifungal ilaçların kullanımının yaygınlaşmasıyla dirençli mantar infeksiyonları da daha sık görülmektedir. İFİ'lerde klinik bulguların zamanında ve doğru değerlendirilmesi ve bunun sonucunda erken tanı ve tedavinin sağlanması, hem daha kısa sürede iyileşmeyi ve komplikasyonların önlenmesini, hem de sıklıkla hastanın yaşamının kurtarılmasını sağlayabilir.

#### Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

1. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(8): ofy187. [CrossRef]
2. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax.* 2015; 70(3): 270-7. [CrossRef]
3. Kauffman CA. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 29 Haziran 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasive-aspergillosis>.
4. Munoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect.* 2006; 12 (Suppl. 7): 24-39. [CrossRef]
5. Cadena J, Thompson GR III, Patterson TF. Invasive aspergillosis: current strategies for diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30(1): 125-42. [CrossRef]
6. Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology.* 2012; 17(6): 913-26. [CrossRef]
7. Kauffman CA. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 29 Haziran 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-candidemia-and-invasive-candidiasis-in-adults>.
8. Edwards JE. Candidiasis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles and Practice of Internal Medicine.* 19<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill, 2015: 1342-5.
9. Edwards JE Jr. Candida species. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 2879-94.
10. Camara-Lemarroy CR, González-Moreno EI, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Clinical features and outcome of mucormycosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2014; 2014: 562610. [CrossRef]
11. Cornely OA, Bangard C, Jaspers NI. Hepatosplenic candidiasis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2015; 6(2): 47-50. [CrossRef]
12. Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect.* 2004; 10(Suppl. 1): 31-47. [CrossRef]
13. Ibrahim AS, Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(Suppl. 1): 16-22. [CrossRef]
14. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(Suppl. 1): 23-34. [CrossRef]
15. Cox GM. Mucormycosis (zygomycosis) [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 29 Haziran 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/mucormycosis-zygomycosis>.