

ÖNEMİ ARTAN BİR İNFEKSİYON ETKENİ: TRICHOSPORON

Orhan YILDIZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, (oyildiz@erciyes.edu.tr)

Trichosporon türleri normal toprak florasının bir parçasıdır ve bazen insanda deri, tırnaklar, orofarinks ve gastro-intestinal sistemde kolonize olabilirler. Mikro-organizma önceleri yüzeysel deri ve kıllarda enfeksiyonlara neden olurken, günümüzde özellikle hematolojik maligniteler, solit organ tümörleri veya transplantasyonu yapılan immünsuprese kişilerde sıklığı giderek artan oranlarda invazif hastalıklara yol açabilmektedir (1). Yine de *Trichosporon* türleriyle oluşan invazif mantar enfeksiyonları nadirdir ve literatürde genellikle olgu bildirimleri şeklinde yer almaktadırlar (2-14). *Trichosporon beigeli* (sinonimi *T. cutaneum*) *Trichosporon* cinsi içinde en patojen türdür ve önceleri *T. beigeli*'nin bu cinse ait tek patojen tür olduğu sanılmaktaydı. Günümüzde türler arasında biyokimyasal ve morfolojik farklılıkların ortaya konmasıyla *T. beigeli*'nin insanda hastalık yapan en az sekiz farklı türden oluştuğu saptanmıştır: *T. asahii*, *T. inkin*, *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. mucoides*, *T. ovoides*, *T. pullulans* ve *T. loubieri*. *Trichosporon asahii* trikosporonoz olarak ta adlandırılan invazif enfeksiyonların çoğundan sorumludur (15-17). Bu enfeksiyonlar için en önemli risk faktörleri hematolojik maligniteler, kortikosteroid kullanımı, hemokromatoz, granülosit fonksiyon bozukluğu, son dönem böbrek yetmezliğidir. *Trichosporon inkin* ise beyaz piedranın etkenidir ve dermatomikoz, onikomikoz ve otomikoz gibi yüzeysel mikozlara neden olmaktadır. *Trichosporon asahii* ve *T. mucoides* gibi bazı türler Japonya gibi yaygın olarak bulunduğu ülkelerde aşırı duyarlılık pnömonilerine yol açmaktadır (18,19).

Epidemioloji

Trikosporonoz nadir bir hastalıktır. Literatürde daha çok olgu bildirimleri şeklinde rapor edildiği için gerçek insidansı belirlemek zordur. *Trichosporon* enfeksiyonları hayatı tehdit eden, fırsatçı enfeksiyonlardır. Son yıllarda özellikle nötropenik kanserli hastalarda allojenik kök hücre nakli, yoğun sitotoksik ve immünosupresif tedavilerin uygulanmasına bağlı olarak yüksek mortaliteyle seyreden *Trichosporon* enfeksiyonlarının sıklığı artmaktadır. Yine de bu hasta grubunda enfeksiyonun sıklığı %0.1'in altındadır (20). Japonya'dan bildirilen ve invazif *T. beigeli* enfeksiyonu olan 43 olguluk bir seride olguların 37'sinde (%86) hematolojik malignite saptanmıştır (21). Organ transplantasyonu, "human immunodeficiency virus" (HIV) enfeksiyonu, yanıklar, protez kalp kapağı ve periton diyalizi invazif trikosporonoz için diğer risk faktörleridir.

Trichosporon türlerine bağlı invazif hastalık erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık görülmektedir. Farklı olgu serilerinde erkek hastaların oranı %67-70 arasında değişmektedir. Enfeksiyonlar büyük bir çoğunlukla erişkinlerde görülmekle birlikte literatürde neonatal invazif *Trichosporon* enfeksiyonları da bildirilmiştir (20).

Etiyoloji

Trichosporon türleri içerisinde en önemli patojen *T. beigeli*'dir. Son yıllarda 26S rRNA sekans analizlerine dayanarak *T. beigeli*'nin aslında en az sekiz farklı türden oluştuğu sap-

tanmıştır. Yeni taksonomik düzenlemelere göre *T. asahii*, *T. inkin*, *T. asteroides*, *T. cutaneum*, *T. mucooides*, *T. ovooides*, *T. pullulans* ve *T. loubieri* insanda hastalık yapan türlerdir (15-17). Bu türler arasında *T. asahii* en sık izole edilen ve en yüksek mortaliteye (>%80) neden olan invazif hastalık etkenidir. *Trichosporon pullulans* ve *T. loubieri* ise nadiren sistemik infeksiyonlara neden olmaktadır. Diğer *Trichosporon* türleri *T. brassicae*, *T. coremiformis*, *T. dulcimum*, *T. faecalis*, *T. gracile*, *T. jirovecii*, *T. lowideri*, *T. montevidense*, *T. muwides*, *T. paehachi* ve *T. sporotrichoides*'dir. Ayrıca yeni tanımlanan tür ve alt gruplara göre dört *Trichosporon* serotipi (serotip I, II, III ve I-III) bildirilmiştir. Serotip I (*T. cutaneum* ve *T. mucooides*), serotip II (*T. asahii*, *T. inkin*, *T. ovooides* ve *T. asteroides*) patojenik türler iken serotip III ve I-III infeksiyon etkeni olarak kabul edilmemektedirler. Yeni tanımlanan sınıflamalar henüz tam olarak kabul görmemekte ve yeni türlerin antifungal duyarlılıkları gibi klinik pratik değerlendirmelere gereksinim duyulmaktadır (15-17, 22).

Makroskobik ve mikroskobik özellikler: *Trichosporon* türleri çoğu besiyerinde kolayca ürerler, ancak kan kültürlerinin pozitifleşmesi zaman alır. Katı besiyerlerinde maya benzeri, hızlı büyüyen, pürüzsüz, buruşuk, zeminden kabarık, kadifemsi, kırılğan, mat, mumsu, beyaz, sarımsak beyaz veya krem rengi koloniler oluştururlar. Koloninin buruşukluğu zamanla daha da belirginleşir. Üreaz enzim üretimi bu türler için tipiktir. *Trichosporon* türleri mısır unu-Tween 80 agarda 25° C'de 72 saat inkübasyondan sonra bol miktarda psödohifa ve hifa oluştururlar. Blastokonidiyumları tek hücreli ve değişken şekildedir. En tipik mikroskobik özellikleri tek hücreli ve genellikle kübik, fıçimsı veya uzun görünümlü artrokonidiyum oluşturmalarıdır. Bu özellikleriyle kandidalardan ve blastokonidiyumlarıyla *Geotrichum* türlerinden ayırt edilirler. Pleomorfik maya benzeri veya septalı hifalar şeklinedirler ve artrokonidiyumlar nadiren görülür (23).

Antifungal duyarlılıkları: *Trichosporon* türlerinin duyarlılıklarıyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. İnvazif trikosporozlu nötropenik hastalardan izole edilen *T. beigelli* suşlarında amfoterisin B direnci pekçok çalışmada bildirilmiştir. Bu suşlarda amfoterisin B'nin minimum fungisidal konsantrasyonunun (MFK) minimum inhibitör konsantrasyonlarından (MİK) dik-kate değer şekilde yüksek olduğu ve amfoterisin B'ye tolerans geliştiği gösterilmiştir. Bu izolatların yeni sınıflamaya göre hangi türe ait oldukları tam olarak bilinmemektedir, ancak invazif hastalığın *T. asahii* ve *T. mucooides* ile oluştuğu düşünülürse amfoterisin B'ye toleransın bu suşlarda olduğu varsayılabilir. Benzer şekilde, flukonazol bazı *Trichosporon* izolatlarına karşı yüksek MİK düzeylerine sahiptir. İtrakonazol ve posakonazol için MİK değerleri nispeten daha düşüktür. Vorikonazol ise *in vitro* olarak itrakonazol gibi diğer azollere göre en potent antifungal olarak gözükmektedir. Terbinafinin tek başına ya da azollerle kombinasyonu *Trichosporon* izolatlarına karşı *in vitro* aktiviteye sahiptir. Kaspofungin, anidulafungin ve FK463 gibi yeni ekinokandinlerin MİK değerleri çok yüksektir ve bu ilaçların *Trichosporon* izolatlarına karşı etkinliği yoktur (24-28).

Patogenez

Trichosporon türleri doğada yaygın olarak bulunurlar. Toprak, su, organik atıklar ve diğer ortamlardan izole edilebilirler. Aynı zamanda insan gastro-intestinal, üriner ve solunum sistemleri de kolonize olabilir. Yine de bu mantar nadiren hastane ortamlarından izole edilir ve nozokomiyal yayılım sık değildir. Yapılan çalışmalarda yatan hastalarda balgam kültürlerinde %0.8 ve dışkı kültürlerinde %3.1 oranında *T. beigelli* izole edilmiştir. Buna rağmen konak savunması bozulmuş hastalar da bile *Trichosporon* infeksiyonları nadirdir. Retrospektif bir çalışmada akut lösemili olguların sadece %0.9'unda trikosporoz geliştiği gösterilmiştir. Diğer yandan literatürde sunulan trikosporoz olgularının %60'dan fazlasında hematolojik malignite olduğu bildirilmektedir (20). Kortikosteroid kullanımı, solit tümörler, HIV infeksiyonu, intravasküler kateterler ve protez kalp kapakları ise bildirilen diğer önemli

risk faktörleridir. Trikosporoz olgularının hemen hemen tümünde etken konak florasında bulunur ve genellikle geçici vasküler kateterler, drenaj tüpleri, yanıklar veya intestinal mukozadan mikrobiyal translokasyonla vücuda girer. Hemakromatoz serum demir konsantrasyonlarındaki artışa paralel olarak *Trichosporon* çoğalmasını kolaylaştırdığı için ayrı bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bazı hastalarda birden çok risk faktörü bulunabilmektedir. Febril nötropenik olgular aynı zamanda intravasküler kateterler gibi bir çok invazif girişime maruz kalmaktadır ve bu hastalara uygulanan sitotoksik kemoterapiler nötropeniyle birlikte mukozal hasara yol açmaktadır. İmmünite kusuruna neden olan son dönem böbrek yetmezliği ve bu hastalara uygulanan periton diyalizi gibi invazif girişimler birlikte olabilmektedir. Vasküler invazyon ve bölgesel yayılımı takiben sistemik yayılım gelişmektedir. Karaciğer, dalak, böbrek, akciğer, göz, beyin, gastro-intestinal sistem ve deri akut sistemik infeksiyonun seyri sırasında en sık tutulan bölgelerdir. Kronik hastalık özellikle nötropenik olgularda nötrofil sayısının normal sınırlara ulaşmasıyla ortaya çıkar. Bu olgularda etken tam olarak eradike edilemez ve hepatosplenik kandidozda olduğu gibi viseral lezyonlara yerleşerek kronik enfeksiyonlara yol açabilir (20, 29, 30).

Klinik özellikler

Fırsatçı etkenler olan *Trichosporon* türleri beyaz piedra gibi yüzeysel infeksiyonlar ve invazif trikosporoz etkenidirler (Tablo 1). Özellikle immünsuprese hastalar hızlı ilerleyen, akciğer, böbrek ve dalak gibi pekçok organ veya sistemi tutabilen invazif infeksiyonlar için risk altındadırlar. İmmünsuprese olmayan kişilerde invazif yayılım nadirdir. Genellikle lokal infeksiyonlarda görülen deri lezyonları bazen sistemik infeksiyonun bir belirtisi olarak ortaya çıkabilir. *Trichosporon* türleri fungemiye neden olabilen mantar türlerinden biridir. Protez infeksiyonları, kronik meninjitler, peritonit veya kornea infeksiyonlarına yol açabilirler. Böbrek transplant hastalarında benign fungüriye neden olabilirler.

Trichosporon asahii ve *T. mucoides* invazif infeksiyonlara, *T. cutaneum* ve *T. asteroides* yüzeysel infeksiyonlara, *T. ovoides* ve *T. inkin* sağlıklı deri ve genital bölgede beyaz piedra'ya neden olur. *Trichosporon pullulans* ve *T. domesticum* ise nadiren sistemik infeksiyona yol açar.

Tablo 1. İnfeksiyon bölgesine *Trichosporon* türlerinin sınıflandırılması

İnfeksiyon	Etken
Yüzeysel infeksiyonlar (beyaz piedra)	<i>T. asteroides</i> <i>T. cutaneum</i> <i>T. ovoides</i> (saçlı deri) <i>T. inkin</i> (genital bölge)
Derin infeksiyonlar (trikosporoz)	<i>T. asahii</i> <i>T. mucoides</i> (nadiren)

Beyaz piedra: *Trichosporon* beigelii, *T. inkin*, *T. mucoides* ve *T. ovoides* türlerinin neden olduğu nadir infeksiyonlardan biridir. Hastalık daha çok tropikal ve subtropikal bölgelerde görülür. Sağlı deri, vücut ve pubik bölgelerindeki kılların yüzeysel bir infeksiyonu olmakla birlikte bu etkenler özellikle nötropenik hastalarda sistemik infeksiyonlara yol açabilir. Etken anüs çevresini kolonize edebilir ve cinsel yolla bulaş söz konusu olabilir. Beyaz piedra genellikle asemptomatiktir. Vücut kıllarında küçük ve sarımsak nodüllere neden olur, ancak nadiren aksiller ve pubik bölgelerde yaygın tutulum görülebilir. Tanı etkilenen kılların potasyum hidroksit preparatı yapılarak incelenmesi ile doğrulanır. Nodüllerin tamamı fungal hifa içerir ve etken kültürde kolayca izole edilebilir (23, 31).

Yaz tipi aşırı duyarlılık pnömonisi: Bu hastalık *Trichosporon* artrokonidyumlarının sürekli inhalasyonu ile ortaya çıkan tip III veya tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Yaz tipi aşırı

duyarlılık pnömonisi sadece Japonya'da görülen bir hastalık olup genellikle yaz aylarında başlar ve sonbahar ortalarına kadar devam eder. Tüm aile bireylerinde görülebilir, hasta ev ortamından uzaklaştırılırsa semptomlar kaybolur ve ev provakasyon testi pozitifdir. Öksürük, dispne ve remitan ateş hastalığın klinik triyadıdır. Akciğer fonksiyon testlerinde bozulma, lökositoz ve akciğer grafilerinde yaygın nodüler tutulumlar saptanabilir. PPD testi negatiftir ve pulmoner lezyonlardan yapılan biyopsilerde epitelmoit hücreler ve santral nekrozu olmayan granülomlar görülür. Fungusun granülomatöz alveolite neden olan potent antijenik yapısı 'glucuronoxylomannan' antijenidir. En sık saptanan etiyolojik ajanlar başta *T. cutaneum* olmak üzere *T. dermatis*, *T. asahii*'dir, ancak yapılan çalışmalarda serotip I, II ve III'te yer alan diğer *Trichosporon* türlerinin de hastalığa yol açtığı gösterilmiştir (18,19).

İnvazif trikosporoz: Hastalık tipik olarak sitotoksik kemoterapi gören hematolojik maligniteli febril nötropenik olgularda ortaya çıkar. İnvazif trikosporoz olgularının yaklaşık olarak %60'ında akut lösemiye eşlik eden derin nötropeni olduğu saptanmıştır. Bu hastalara aynı zamanda geçici intravasküler kateterler gibi çok sayıda invazif girişimler uygulanmaktadır. Kortikosteroid veya invazif kandidozlarda olduğu gibi geniş spektrumlu antibiyotik kullanım öyküsü hastalık riskini artırır (1, 3, 7, 12).

Akciğer tutulumu siktir ve olguların yaklaşık olarak %25'inde görülür. Erken dönemde ortaya çıkan ve yoğun infiltrasyonla seyreden akciğer tutulumunun olmayışı gastro-intestinal mantar inokülasyonunun sık olmadığı bir kanıttır. Hipoksinin eşlik ettiği sınırlı pulmoner infiltrasyonların varlığı akciğer aspergillozu gibi diğer mantar infeksiyonlarıyla birlikte trikosporozu düşündürülebilir. Bu tabloya çok sayıda kırmızı renkli papüler deri lezyonlarının eşlik etmesi erken tanıya yardımcı olabilir. Akciğer veya deri lezyonlarından yapılan biyopsilerde gerçek ya da yalancı hifaların, tomurcuklanan mayaların ve artrokonidiyumların görülmesi tanıyı kolaylaştırır. Yine de trikosporoz olgularının önemli bir bölümü yanlışlıkla kandidoz tanısı almaktadırlar (3-5, 7-9, 12).

İnvazif trikosporoz olgularının üçte birine deri bulguları eşlik eder. Lezyonların özellikle kemik iliği biyopsisi gibi invazif girişimlerin yapıldığı alanlara yerleşmesi tanıya yardımcı olur. Literatürde çeşitli deri tutulumları tanımlanmıştır. En yaygın tutulumlar başta ekstremitelere lokalize olmak üzere gövde ve vücutta yerleşen çok sayıda ağrısız, eritamatoz nodüllerdir. Lezyonlar ülser olabiliyorlar ve bu görünümüleriyle ektima gangrenozuma benzerler. Gastro-intestinal sistemde ise erozif veya ülser lezyonlar görülür ve daha çok orofarinks veya rektuma yerleşirler (3-5, 8, 12, 20, 32).

Yan ağrısı ve hematüri varlığı renal tutulumu düşündürür. Periton diyalizi uygulanan hastalarda ise karın ağrısı, abdominal distansiyon ve periton sıvısında bulanıklaşma saptanır. Göz tutulumu nadirdir ve genellikle uvea etkilenir. Bazı hastalarda fungemi gelişmeden sadece bir organ tutulumuyla seyreden lokalize infeksiyonlar görülebilir. Lokalize hastalık akciğerler, mide, periton, göz ve beyinde ortaya çıkabilir (20).

Tanı

Tanı genellikle febril nötropenik olgularda alınan rutin kan kültürlerinde üreme olmasıyla konur. Hepatik transaminazlar, alkalen fosfataz, bilirubin, laktat dehidrogenaz gibi biyokimyasal testler ve tam kan sayımı yapılmalıdır. İnvazif trikosporozda en erken üreme idrar kültürlerinde elde edildiğinden hastalıktan kuşku edilen olgularda mutlaka idrar kültürü ekilmelidir. İdrar kültür pozitifliği çoğu kez kolonizasyon veya kontaminasyon olarak kabul edilse de, nötropenik olgularda mutlaka hastalık yönünde değerlendirilmelidir (20).

Trichosporon türleri ve *Cryptococcus neoformans* çok sayıda benzer yüzey antijeniyle birbirlerine yakın mikro-organizmalardır. Serum kriptokok antijeni için geliştirilen lateks aglütini-

nasyonu sıklıkla invazif trikosporoz olgularında da pozitif sonuç verir. Bu test *Trichosporon* enfeksiyonlarının erken tanısında hızlı, kolay uygulanabilir ve ucuz olması nedeniyle kullanılmaktadır. Antifungal tedavi sırasında *Trichosporon* türlerinin hücre duvarındaki hızlı değişiklikler nedeniyle test sonuçları negatifleşebilmektedir. Bu olgularda antifungal tedaviye yanıt alındığı düşünülerek tedavi sonlandırılmamalıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu ve "flow" sitometri gibi hızlı tanı yöntemleri henüz geniş kabul görmüş yöntemler değildir (13, 33).

Akciğer grafisi, abdominal ve pelvik tomografiler önerilen radyolojik görüntüleme yöntemleridir. Pnömonik olgularda akciğere özgü bir radyolojik tutulum yoktur ve immünsüpre hastalardaki diğer fungal pnömonilerle benzerlik gösterir. Yaygın interstisyel infiltratlar veya yama tarzında retikülonodüler tutulumlar olabilir. Göğüs tomografisi *Trichosporon* enfeksiyonu için risk altında olan hastalarda akciğer grafisiyle saptanan pulmoner infiltrasyonların değerlendirilmesinde yararlıdır. Santral sinir sistemi tutulumundan kuşku edilen olgularda klinik duruma göre kraniyal tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri önerilmektedir. *Trichosporon* enfeksiyonlarının seyrinde endokart tutulumu nadir olarak bildirilmekle birlikte özellikle protez kapak replasmanı yapılan veya inatçı kan kültür pozitifliği olan olgularda ekokardiyografi yapılmalıdır (2, 20, 30).

Trichosporon enfeksiyonu riski olan olgularda klinik durum uygun olduğu sürece invazif tanısız girişimler yararlı olmaktadır. Pulmoner infiltrasyon varlığında bronkoskopi yapılarak bronko-alveoler lavajda etkenin gösterilmesi tanı koydurucudur. Açık akciğer biyopsisi bu hasta grubunda pulmoner infiltrasyona yol açabilen çok sayıda bakteriyel, viral, fungal veya protozoal etiyolojinin aydınlatılmasında başvurulan yararlı tanı yöntemlerinden biridir. Gastro-intestinal sistem lezyonlarından alınan biyopsilerle kan kültür pozitifliğinden önce tanı konabilir. Benzer şekilde deri biyopsileri de febril nötropenik olgulardaki invazif hastalıkların yaklaşık olarak %10'unda pozitif sonuç verir ve erken tanıya katkı sağlar. Karaciğer ve diğer viseral organ biyopsileri yapılarak erken tanı ve uygun tedavilerle mortalite azaltılabilir (2, 20, 30).

Histopatolojik tanı

Trichosporon enfeksiyonlarında enfekte dokular 0.5-1.0 cm arasında değişebilen, kırmızı renkli dokuyla çevrili mikronodüller içerir. Gastrointestinal sistemde ülserler ve hemorajik infarkt içeren erozyonlar saptanabilir. Nodüllerin mikroskopik incelemesinde fungal elementler içeren nekrotik merkezli odaklar ya ışınal formda veya tamamen şekilsiz olabilir. Fungal elementler vasküler yapıları istila edebilir. Blastokonidiya, artrokonidiya ve hifaların görünümü invazif *Trichosporon* enfeksiyonu tanısını destekler. Fungal elementlerin etrafını saran hücresel inflamasyon nadiren görülen hemorajiler nedeniyle değişken olabilir. Multinükleer dev hücreler içeren granülomatöz inflamasyon da rapor edilmiştir (20).

Tedavi

Beyaz piedra kılırların traş edilmesiyle nodüller ortadan kaldırılabilir. Medikal tedavide ekonazol gibi bir azolle topikal tedavi veya oral ketokonazol tedavisiyle başarılı sonuçlar alınmakla birlikte nüks siktir (23, 31).

Yaz tipi aşırı duyarlılık pnömonisinin tedavisinde antifungal ilaçların yeri yoktur. Hastanın *Trichosporon* antijen inhalasyonunu engellemek için yaşadığı ortamdan uzaklaştırılması yeterlidir. Herhangi spesifik bir tedavi vermeden sadece ev ortamından uzaklaştırılmakla bile semptomlar birkaç gün içinde kaybolur. Ağır olgularda sistemik kortikosteroid tedavisi önerilmektedir (18, 19).

Amfoterisin B, flukonazol ve itrokonazol trikosporoz tedavisinde kullanılan antifungallerdir, ancak invazif infeksiyonlarda *in vivo* etkinliklerinin yetersiz olması nedeniyle bu infeksiyonların mortalitesi halen yüksektir. İnvazif trikosporozda en önemli sorunlardan biri etkenin morfolojik olarak *Candida* türleriyle karıştırılmasıdır. Bu tür karışıklıklar genellikle *Trichosporon* infeksiyonları için yetersiz antifungal tedavilerin verilmesi ve tedavi başarısızlıklarıyla sonuçlanmaktadır. Çünkü invazif mantar infeksiyonlarının ampirik tedavisinde kullanılan amfoterisin B ile klinik yanıt oranları düşüktür ve tedavi başarısızlıkla sonuçlanabilmektedir. Bu mantarların mikonazol, flukonazol, itrakonazol gibi azollere *in vitro* duyarlılıkları genellikle iyi olmakla klinik başarısızlıklar da bildirilmiştir. İtrakonazol, amfoterisin B veya kaspofungin profilaksisi verilen olgularda *Trichosporon* türlerine bağlı fungemiler gözlenmiştir (4, 5, 7, 8, 12).

Yüksek doz amfoterisin B (1-1.5 mg/kg/d) + flukonazol (800-1600 mg/gün) veya flusitozin kombinasyonları ile başarılı sonuçlar bildirilmekle birlikte bu yaklaşım henüz tam olarak kabul görmemektedir. Amfoterisin B + flukonazol kombinasyonunun bazı yararlı etkilerinin gösteren deneysel çalışmalar vardır (20).

Kaspofungin ve benzeri ilaçların MİK değerleri çok yüksektir ve ekinokandinler trikosporoz tedavisinde önerilmemektedir. Buna karşın amfoterisin B + mikafungin kombinasyonunun *Trichosporon* türlerine karşı *in vitro* sinerjik etkili olduğu hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir ve trikosporoz olgularının tedavisinde önerilmektedir (5, 34).

Vorikonazol, posakonazol ve ravukonazol gibi yeni azollerle *Trichosporon* türlerine karşı *in vitro* olarak mükemmel sonuçlar elde edilmiştir. Elde edilen kısıtlı klinik deneyimler de bu sonuçları desteklemektedir. Lipozomal amfoterisin B ile tedavisi başarısızlıkla sonuçlanan bir olguda *Trichosporon* fungemisi vorikonazolla başarılı bir şekilde eradike edilmiştir (35-37). Kan kültür pozitifliği sebat eden olgularda uygulanan antifungal tedaviye direnç olasılığı nedeniyle mutlaka tedavi değişikliğine gidilmelidir. Kateter ilişkili infeksiyonlarda periton diyaliz kateteri ve kalıcı intravasküler kateterler de dahil olmak üzere tüm kateterler çıkarılmalıdır. Trikosporozda diğer invazif mantar infeksiyonlarında olduğu gibi belirli bir antifungal tedavi süresi olmamakla birlikte, klinik durumda düzelleme, ateşin düşmesi ve mantar eradikasyonu elde edilinceye ve tüm viseral lezyonlar kayboluncaya kadar tedaviye devam edilmelidir (7, 8, 32).

Trikosporozda diğer fırsatçı infeksiyonlarla benzer şekilde konak faktörleri başarılı klinik sonuçlar elde edilmesi için çok önemlidir ve *in vitro* antifungal duyarlılık tedavi başarısını belirleyen tek faktör değildir. Febril nötropenik olgularda immünitenin düzelmesi ve özellikle nötrofil sayısının artış klinik yanıt için belirleyicidir. Bu nedenle nötropenik olgularda granülosit koloni uyarıcı faktörlerin antifungal tedaviye eklenmesi klinik başarı şansını artırabilir. Benzer şekilde steroid ve diğer immünsupresif ilaçların dozunun mümkün olduğunca azaltılması da nötropeninin düzelmesine katkıda bulunacaktır. Lokalize veya kütanöz enfeksiyonlarda antifungal tedaviyle birlikte cerrahi debritleme de yapılmalıdır (7, 8, 20, 32).

Prognoz

Trikosporoz genellikle iki farklı klinik seyir göstermektedir; ilki akut başlangıçlı, sistemik yayılım gösteren ve yüksek mortaliteye yol açan formdur, ikincisi ise genellikle tek organ tutulumu ve düşük mortaliteye neden olan daha yavaş seyirli klinik formdur. Nötropenik kanser hastalarında görülen invazif trikosporoz çoğunlukla birden fazla organ tutulumuyla seyrederek ve çok yüksek (%60-83) mortaliteye sahiptir (7, 8, 32). Bu olgularda ileri yaş,

nötropenin düzelmemesi, altta yatan malignitenin remisyonda olmaması, eşlik eden diğer hastalıkların varlığı gibi pekçok risk faktörü prognozu etkilemektedir. Yine de klinik kuşku, hızlı tanı yöntemleri ve gerekirse invazif girişimlerle erken tanıya gidilmesi ve etkili antifungal tedavi mortaliteyi azaltabilir.

Kaynaklar

1. Watson KC, Kallichurum S. Brain abscess due to *Trichosporon cutaneum*. *J Med Microbiol* 1970; 3: 191-193.
2. Rastogi VL, Nirwan PS. Invasive trichosporonosis due to *Trichosporon asahii* in a non-immunocompromised host: A rare case report. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 59-61.
3. Ghiasian SA, Maghsood AH, Mirhendi SH. Disseminated, fatal *Trichosporon asahii* infection in a bone marrow transplant recipient. *J Microbiol Immunol Infect* 2006; 39: 426-429.
4. Akagi T, Yamaguti K, Kawamura T, Nakamura T, Kubo K, Takemori H. Breakthrough trichosporonosis in patients with acute myeloid leukemia receiving micafungin. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1182-1183.
5. Matsue K, Uryu H, Koseki M, Asada N, Takeuchi M. Breakthrough trichosporonosis in patients with hematologic malignancies receiving micafungin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 753-757.
6. Ahmad S, Al-Mahmeed M, Khan ZU. Characterization of *Trichosporon* species isolated from clinical specimens in Kuwait. *J Med Microbiol* 2005; 54: 639-646.
7. Girmenia C, Pagano L, Martino B, et al. Invasive infections caused by *Trichosporon* species and *Geotrichum capitatum* in patients with hematological malignancies: a retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1818-1828.
8. Kontoyiannis DP, Torres HA, Chagua M, et al. Trichosporonosis in a tertiary care cancer center: risk factors, changing spectrum and determinants of outcome. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 564-569.
9. Yang R, Ao J, Wang W, Song K, Li R, Wang D. Disseminated trichosporonosis in China. *Mycoses* 2003; 46:519-523.
10. Moylett EH, Chinen J, Shearer WT. *Trichosporon pullulans* infection in 2 patients with chronic granulomatous disease: an emerging pathogen and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 1370-1374.
11. Chitra AK, Verghese S, Fernandez M, Mohan A, Abraham A, Methew T. Trichosporonosis due to *Trichosporon beigelii* in two hospitalized patients. *Indian J Pathol Microbiol* 2002; 45: 337-339.
12. Goodman D, Pamer E, Jakubowski A, Morris C, Sepkowitz K. Breakthrough trichosporonosis in a bone marrow transplant recipient receiving caspofungin acetate. *Clin Infect Dis* 2002; 35: E35-36.
13. Gokahmetoglu S, Nedret Koc A, Nas H. Case reports. Isolation of two *Trichosporon cutaneum* strains from urine. *Mycoses* 2002; 45: 132-134.
14. Gokahmetoglu S, Nedret Koc A, Gunes T, Cetin N. Case reports. Trichosporon mucoides infection in three premature newborns. *Mycoses* 2002; 45: 123-5.
15. Sugita T, Nishikawa A, Ikeda R, Shinoda T. Identification of medically relevant Trichosporon species based on sequences of internal transcribed spacer regions and construction of a database for *Trichosporon* identification. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1985-1993.
16. Biswas SK, Wang L, Yokoyama K, Nishimura K. Molecular phylogenetics of the genus trichosporon inferred from mitochondrial cytochrome B gene sequences. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 5171-5178.
17. Molnar O, Schatzmayr G, Fuchs E, Prillinger H. Trichosporon mycotoxinivorans sp. nov., a new yeast species useful in biological detoxification of various mycotoxins. *Syst Appl Microbiol* 2004; 27: 661-671.
18. Sugita T, Ikeda R, Nishikawa A. Analysis of *Trichosporon* isolates obtained from the houses of patients with summer-type hypersensitivity pneumonitis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 5467-5471.
19. Hirakata Y, Katoh T, Ishii Y, Kitamura S, Sugiyama Y. *Trichosporon asahii*-induced asthma in a family with Japanese summer-type hypersensitivity pneumonitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 335-338.
20. Maves RC, Hale BR. *Trichosporon* Infections. Last Updated: September 29, 2006. <http://www.emedicine.com/med/topic2310.htm>
21. Tashiro T, Nagai H, Kamberi P, et al. Disseminated *Trichosporon beigelii* infection in patients with malignant diseases: immunohistochemical study and review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13: 218-224.
22. Sugita T, Nishikawa A, Shinoda T. Rapid detection of species of the opportunistic yeast *Trichosporon* by PCR. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1458-1460.
23. *Trichosporon* spp. Behrend, 1890. <http://www.doctorfungus.org/thefungi/Trichosporon.htm>

24. Walsh TJ, Melcher GP, Rinaldi MG, et al. *Trichosporon beigeli*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1616-1622.
25. Uzun O, Kocagoz S, Cetinkaya Y, Arikan S, Unal S. *In vitro* activity of a new echinocandin, LY303366, compared with those of amphotericin B and fluconazole against clinical yeast isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1156-1157.
26. Uchida K, Matsuzaka A, Aoki K, Yamaguchi H. *In vitro* antifungal activity of itraconazole, a new triazole antifungal agent, against clinical isolates from patients with systemic mycoses. *Jpn J Antibiot* 1991; 44: 562-570.
27. Uzun O, Arikan S, Kocagoz S, Sancak B, Unal S. Susceptibility testing of voriconazole, fluconazole, itraconazole and amphotericin B against yeast isolates in a Turkish University Hospital and effect of time of reading. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000; 38: 101-107.
28. Ryder NS. Activity of terbinafine against serious fungal pathogens. *Mycoses* 1999; 42: 115-119.
29. Walsh TJ. Trichosporonosis. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3: 43-52.
30. Hoy J, Hsu KC, Rolston K, Hopfer RL, Luna M, Bodey GP. *Trichosporon beigeli* infection: a review. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 959-967.
31. Schwartz RA. Superficial fungal infections. *Lancet* 2004; 364: 1173-1182.
32. Krcmery V, Mateicka F, Kunova A, et al. Hematogenous trichosporonosis in cancer patients: report of 12 cases including 5 during prophylaxis with itraconazole. *Support Care Cancer* 1999; 7: 39-43
33. Sugita T, Nakajima M, Ikeda R, Niki Y, Matsushima T, Shinoda T. A nested PCR assay to detect DNA in sera for the diagnosis of deep-seated trichosporonosis. *Microbiol Immunol* 2001; 45: 143-148.
34. Serena C, Pastor FJ, Gilgado F. Efficacy of micafungin in combination with other drugs in a murine model of disseminated trichosporonosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 497-502.
33. Asada N, Uryu H, Koseki M, Takeuchi M, Komatsu M, Matsue K. Successful treatment of breakthrough *Trichosporon asahii* fungemia with voriconazole in a patient with acute myeloid leukemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2240-3.
34. Serena C, Gilgado F, Marine M, Pastor FJ, Guarro J. Efficacy of voriconazole in a guinea pig model of invasive trichosporonosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 39-41.
35. Antachopoulos C, Papakonstantinou E, Dotis J, et al. Fungemia due to *Trichosporon asahii* in a neutropenic child refractory to amphotericin B: clearance with voriconazole. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 283-285.