


# Solid Organ Nakli Yapılmış Hastalarda İnvazif Fungal İnfeksiyon Tanısı: Nasıl Bir Yol İzlemeli?

## *Diagnosis of Invasive Fungal Infection in Patients With Solid Organ Transplants: How to Approach?*

Selda Sayın-Kutlu 

Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

### Özet

İnvazif fungal infeksiyon (IFI), solid organ nakli yapılanlarda yüksek bir morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Bu hastalarda, *Candida* ve *Aspergillus* türleri en sık İFİ etkenleridir. Etken olarak daha az sıklıkta *Cryptococcus* türleri, *Aspergillus* dışı küfler, endemik mikozlar ve *Pneumocystis jirovecii* saptanmaktadır. Belirti ve bulguların özgül olmaması, tanı testlerinin duyarlılık ve özgüllüğün sınırlı olması nedeniyle İFİ tanısı konulması güç olabilmektedir. Bu derlemede solid organ nakli yapılanlarda sık görülen İFİ'lerin epidemiyolojik özellikleri, klinik seyri, risk faktörleri ve tanı testleri gözden geçirilmiştir.

*Klimik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 140-9.*

**Anahtar Sözcükler:** Organ nakli, invazif fungal infeksiyonlar, epidemiyoloji, risk faktörleri, tanı.

### Abstract

Invasive fungal infection (IFI) is associated with high morbidity and mortality in solid organ transplant recipients. *Candida* and *Aspergillus* species are the most frequent agents of IFIs. *Cryptococcus* spp, non-*Aspergillus* moulds, endemic fungi and *Pneumocystis jirovecii* are less commonly determined. Diagnosis of IFI can be difficult because the signs and symptoms are not specific, and diagnostic techniques have limited sensitivity and specificity. In this review, epidemiological characteristics, clinical course, risk factors and diagnostic tests of common IFIs in solid organ transplant recipients are discussed.

*Klimik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 140-9.*

**Key Words:** Organ transplantation, invasive fungal infections, epidemiology, risk factors, diagnosis.

### Giriş

Solid organ nakli (SON) yapılan hastalarda invazif fungal infeksiyon (IFI) riski artmaktadır. Belirti ve bulguların diğer infeksiyon ve infeksiyon dışı hastalıklarla benzer olması, tanı testlerinin sınırlı duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları nedeniyle İFİ tanısında güçlükler yaşanabilmektedir. Bununla birlikte tanı testlerinin, hastanın klinik tablosu ve risk faktörleri göz önünde bulundurularak yorumlanması tanı koymada yararlı olmaktadır (1).

İFİ'lerin görülme sıklığı, nakil yapılan organ, kullanılan indüksiyon rejimleri, cerrahi sonrası immün baskılanmanın derecesi ve antifungal profilaksi kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir (2,3). Aynı zamanda mevsimsel ve coğrafi özellikler ve kuru-

mun nakil pratiği de İFİ sıklığını etkilemektedir (4). SON yapılan hastalarda nakil sonrası bir yıllık İFİ insidansı, nakil yapılan organ tipine göre, incebarsakta %11.6, akciğerde %8.6, karaciğerde %4.7, kalpte %4, pankreasta %3.4 ve böbrekte %1.3 olarak bildirilmiştir. En sık İFİ etkenleri *Candida* spp. (%53) ve *Aspergillus* spp. (%19)'dir. Daha az sıklıkta *Cryptococcus* spp. (%8), *Aspergillus* dışı küfler (%8) ve endemik mikozlar (%5) görülmektedir (5). Ancak *Mucorales* takımındaki mukormisetler ve *Scedosporium*, *Fusarium* ve *Penicillium* türleri gibi mantarlar giderek daha yaygın hale gelmektedir (6).

İFİ'lerin nakil sonrası görülme zamanı etken, antifungal profilaksi kullanımı ve nakil tipine göre değişmektedir. Bununla birlikte, invazif kandidoz (İK), SON

**ORCID ID of the author:** S.S.K. 0000-0002-6443-3628

**Cite this article as:** Sayın-Kutlu S. [Diagnosis of invasive fungal infection in patients with solid organ transplants: how to approach?]. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2): 140-9. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Selda Sayın-Kutlu, Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta/E-mail: sayinkutlu@yahoo.com

(Geliş / Received: 8 Mayıs / May 2019; Kabul / Accepted: 1 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.58

sonrası erken dönemde ortaya çıkarken, diğer İFİ'ler daha geç dönemde görülmektedir. Akciğer nakli yapılanlarda ise *Aspergillus*'a bağlı trakeobronşit erken dönemde ortaya çıkmaktadır (1).

### Candida İnfeksiyonları

İK, nakil sonrası erken dönemde en sık görülen fungal infeksiyondur. Sıklıkla nakil sonrası ilk üç ay içerisinde gelişmektedir (7,8). Genel popülasyonda İK için belirlenmiş risk faktörleri, yaşlılık, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateter kullanımı, total parenteral beslenme, *Candida* kolonizasyonu, uzamış nötropeni, malnütrisyon, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli kalma, büyük miktarda kan transfüzyonu, diyabet ve renal yetmezliktir. SON yapılanlarda ise nakil tipinin özellikleri, cerrahi anastomoz tipi, nakil sonrası yeniden batin içi cerrahi işlem yapılması, sitomegalovirus (CMV) infeksiyonu ve primer greft yetmezliği gelişmesi gibi ek risk faktörleri vardır. Karaciğer naklinde koledoko-jejunostomi anastomozu, koledoko-koledokostomi anastomozuna göre, pankreas naklinde enterik drenaj, mesane drenajına göre daha yüksek İK riskine sahiptir (6,8). İncebarsak İK gelişme riski en yüksek olan solid organ naklidir. Bunu azalan sırayla pankreas, karaciğer, böbrek, kalp ve akciğer nakli izlenmektedir (9). İK ile ilişkili mortalite ise kalp, akciğer ve karaciğer nakli yapılanlarda en yüksektir (8).

Amerikan sörveyans ağı verilerine göre organ nakli sonrası İK oranı %3.5'tur. İK'nin gelişme zamanı nakil sonrası ortalama 80'inci gün olarak saptanmıştır. İK olgularının %44'ü kan dolaşımı infeksiyonu, %14'ü batin içi infeksiyondur (8). İK gelişiminde kaynak çoğunlukla gastrointestinal sistemdir; bunu damar içi kateterler ve üriner sistem izler (7).

Organ nakli sonrası İK etkenleri tür dağılımı *Candida albicans* (%46.3), *C. glabrata* (%24.4), *C. parapsilosis* (%8.1), *C. tropicalis* (%3.9) ve *C. krusei* (%3.1) olarak bulunmuştur (8). Son yıllarda çok ilaca dirençli *C. auris*, SON yapılan hastalar da dahil olmak üzere, immün sistemi baskılanmış hastalarda daha fazla etken olarak saptanmaya başlanmıştır (10).

İK tanısında kan kültürü referans test olarak kabul edilse de duyarlılığı kandidemide %50-75'tir; abdominal kandidozda daha da düşüktür. İK tanısı için fungal biyobelirteçlerin ve metabolitlerin tespiti ve miktarına dayalı alternatif tetkikler geliştirilmiştir. Yetişkinlerde İK tanısı için mannan antijeninin ve anti-mannan antikorunun birlikte tespiti ve 1,3-β-D-glukan (BDG)'in ölçümü olmak üzere iki serolojik yöntem, Avrupa İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği'nin fungal infeksiyon tanı kılavuzunda önerilmektedir (11). BDG ölçümü, bir panfungal tanı yöntemi olup, kriptokoklar, *Mucorales* takımındaki mukormisetler ve bazı *Blastomyces* türlerinin dışında tüm funguslarda pozitif olarak saptanabilir (7,11,12). İK, risk faktörleri ve/veya belirtileri olan yetişkin hastalarda her iki testin de seri ölçümler (haftada iki kez) yapıldığında *Candida* infeksiyonunun dışlanmasında yararlı oldukları görülmektedir (7,11). SON yapılanlarda ve diğer immün sistemi baskılanmış hastalarda bu testlerin performansları daha düşüktür. BDG ölçümünde pozitiflik sınır değeri 80 pg/ml alındığında birçok çalışmada duyarlılığı %65, özgüllüğü %80 ve negatif prediktif değeri %85'in üzerindedir (7). SON yapılan hastaların da bulunduğu bir çalışmada ise serumda

seri BDG ölçümünün, İK tanısı için duyarlılığının %56 ve özgüllüğünün %73 olduğu bulunmuştur (13). Panfungal bir test olması nedeniyle BDG'nin İFİ tanısındaki duyarlılığı mannan/anti-mannan ölçümünden daha iyidir. Ancak bu özelliği BDG testinin İK'da mannan/anti-mannan ölçümüne göre daha az özgül olmasına neden olmaktadır. BDG, ayrıca *Pseudomonas aeruginosa* bakteriyemisi, mantardan türetilmiş antibiyotik, intravenöz immün globulin veya albümin kullanımı ve gazlı bez veya glukan içeren diğer malzemelere maruz kalma gibi durumlarda yalancı pozitif sonuçlar görülebilmektedir (7).

Klinik örneklerde *Candida* spp.'nin tespiti için polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) temelli testler de geliştirilmiştir. Hastaların %20'sinin nakil alıcısı olduğu prospektif bir çalışmada, İK tanısında plazma veya serumda PZR'nin duyarlılığı %80 ve özgüllüğü %70 olarak bulunmuştur (13).

Antifungal duyarlılığı araştırabilmek için *Candida* türlerinin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Maya izolatlarının tanımlanmaları için çeşitli testler geliştirilmiştir. Kromojenik agar, mayaları geleneksel yöntemlere göre daha iyi tespit edebilir. Bununla birlikte, bu yöntem, pozitif olarak sonuçlanan kan kültürü şişelerinden pasaj yapılmasını gerektirir. Pozitif kan kültürü şişelerinden katı besiyerlerine pasaj yapılmasına gerek kalmadan doğrudan tür tanımlaması yapılabilmesi amacıyla floresan *in situ* hibridizasyon, PZR ve dizi analizi veya matriksle desteklenmiş lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) gibi yöntemler geliştirilmiştir ve bu yöntemler SON yapılan hastalarda etkili antifungal tedavinin daha hızlı başlanmasına imkan sağlar. Diğer bir moleküler temelli tanı yöntemi olan peptid nükleik asid floresan *in situ* hibridizasyon, en sık izole edilen beş farklı *Candida* türünün (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* ve *C. krusei*) kan kültüründe üremesini takiben ayırt edilebilmesine hızlı bir şekilde olanak sağlamaktadır (7).

### Aspergillus İnfeksiyonları

Bağışıklık sistemi baskılanmış SON yapılan hastalarda invazif aspergilloz (İA) riski artmaktadır ve İA bu hastalarda yüksek mortaliteyle ilişkilidir (6). SON yapılan hastalarda tüm İFİ'lerin %19-25'lik kısmını İA oluşturmaktadır. İA insidansı organ tipi ve merkeze göre değişmekle birlikte %0.1-2.4 olarak bildirilmektedir (7,14). İA gelişme riski, akciğer nakli yapılanlarda yüksek, kalp ve karaciğer nakli yapılanlarda orta ve böbrek nakli yapılanlarda ise düşük olarak kabul edilmektedir (15). İA genellikle nakilden 6-12 ay sonra görülmektedir (1). İA görülme zamanı nakil tipine göre farklılık göstermekte, karaciğer (109 gün) ve kalp (89 gün) nakli yapılanlarda nakil sonrası daha kısa sürede ortaya çıkarken; böbrek (406 gün), akciğer (486 gün) ve incebarsak (516 gün) nakli yapılanlarda ise daha geç görülmektedir (16). Akciğer nakli yapılanlarda trakeobronşiyal veya anastomoz yerindeki infeksiyonlar ise tipik olarak nakil sonrası 90 gün içinde ortaya çıkmaktadır (1,15).

SON yapılan hastalarda İA riski, vazoaktif ajanların kullanımı, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli yatış olması, yeniden organ nakli veya yeniden cerrahi işlem yapılması, nakil sonrası hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gelişmesi, karaciğer yetmezliği, *Aspergillus* kolonizasyonu, edinilmiş hipogammaglobülinemi, organ reddi gelişmesi, bakteriyel

infeksiyon, CMV infeksiyonu, hepatit C virusu koinfeksiyonu, yaşlılık, uzun süreli kortikosteroid kullanımı ve immün baskılanmayla ilişkili kanserin bulunması gibi durumlarda artmaktadır (1,6,14,16).

*Aspergillus* spp. en sık akciğerleri infekte etmektedir. SON yapılan hastalardaki klinik tablolar, solunum yollarında asemptomatik kolonizasyondan, sinüzit, trakeobronşit, invazif pulmoner aspergilloz (İPA) ve ampiyeme kadar gibi değişen geniş bir spektrumda ortaya çıkar (15,16). Akciğer nakli yapılanlarda aspergilloz oranı %6'lara ulaşmakta, ülseratif veya nodüler trakeobronşit, bronşiyal anastomoz infeksiyonu, endobronşiyal stent tıkanıklığı, İPA ve yaygın infeksiyon şeklinde görülmektedir. Bu oran kistik fibrozlu hastalarda ve tek akciğer alıcılarının doğal akciğerlerinde daha yüksektir. Ayrıca hava yolu iskemisi ve kronik akciğer alogreft fonksiyon bozukluğu gelişmesi durumunda İA riski artar (6). İPA, genellikle ateş, öksürük ve bazen de hemoptizi ve plöreziyle seyrederek (6,16). İPA'ya bağlı akut solunum yetmezliği nadirdir (16). Sinüs tutulumu merkezi sinir sistemi (MSS)'ne yayılımla birlikte veya tek başına görülebilir. *Aspergillus*, herhangi bir organa yayılım gösterse de MSS'ye yayılma eğilimi daha fazladır (15). İA, solunum yolu dışında mediyastinit, rinocerebral hastalık, endokardit, kas-iskelet sistemi, tiroid, cilt, mide, incebarsak, kalınbarsak ve göz tutulumu ve yaygın hastalık şeklinde görülebilir. Böbrek greftinden bulaşmayla ilişkili olarak üriner sistem aspergillozu da bildirilmiştir (16,17). MSS tutulumu veya yaygın hastalığı olan SON yapılan hastalarda prognoz daha kötüdür (16). Karaciğer nakli yapılanlarda diğer organlara göre yaygın hastalık ve MSS tutulumu daha fazla görülür ve dolayısıyla mortalite oranı daha yüksektir (4,16).

İA'da mortaliteyi azaltmak için erken tanı önemlidir (6). Belirti ve bulgularının özgül olmaması ve kesin tanı koyduran mikrobiyolojik bir test olmaması nedeniyle, İA tanısı zordur (12). İA'nın kesin tanısı, dokunun histopatolojik incelemesinde hif invazyonunun gösterilmesi ve aynı doku kültüründe *Aspergillus* üremesiyle konur (15,16). Akciğer nakli yapılanlarda trakeobronşiyal aspergillozun tanısı için, bronkoskopiyle psödomembran veya ülserlerden biyopsi yapılmalıdır. Akciğer tutulumu şüphesi olan tüm diğer nakil alıcılarında da, mümkün olduğunca bronkoskopiyle bronkoalveolar lavaj (BAL) veya transbronşiyal biyopsi yapılması gerekir (6). Eğer akciğerde nodül varsa bilgisayarlı tomografi (BT) eşliğinde perkütan biyopsilerin alınması, tanı koyma olasılığını artırır (12). Gomori metenamin gümüş, kalkoflor beyazı, periyodik asid-Schiff (PAS) ve hemotoksilen eozin gibi boyalarla yapılan histopatolojik incelemede *Aspergillus* spp., dar açılı dalanma gösteren ince ve bölmeli hifler şeklinde görülür (17). Doku biyopsisi yapmak her zaman mümkün olmadığından aspergilloz tanısında sıklıkla klinik ve radyolojik bulgular ve galaktomannan (GM) ve BDG gibi kültür dışı tanı testlerinden yararlanılır (15).

Mikolojik kültür tanıda altın standard olup antifungal direnç testi yapılmasına da olanak sağlar (12,18). Kültür uzun süre gerektirir ve duyarlılığı düşüktür (12). *Aspergillus* spp. klinik örneklerde hastalığın geç evrelerinde tespit edilebilmektedir (12,16). İA'da kan kültürlerinde genellikle *Aspergillus* üremesi beklenmez. Yüksek riskli hastalarda bile *Aspergillus* damar invazyonu yaparsa nadiren kan kültüründe

üreme olabilir. Bu nedenle çoğunlukla kan kültüründe *Aspergillus* üremesi, kontaminasyon olarak kabul edilir (17).

Solunum yolu örneklerinde, özellikle balgam kültüründe, *Aspergillus* üremesinin pozitif prediktif değeri düşüktür (7,16). *Aspergillus* hava ve diğer çevresel ortamlarda yaygın olarak bulunur. Bu nedenle kontaminasyon veya kolonizasyona bağlı olabileceği için, pozitif bir kültür sonucunun dikkatli yorumlanması gerekir (15). Bununla birlikte, solunum yolu örneklerinde pozitif bir kültürün önemi nakil tipine göre değişebilmektedir. Karaciğer nakli yapılanların solunum yolu örneklerinde *Aspergillus* spp. üremesi nadirdir; ancak üremeyi takiben İA gelişme riski yüksektir (16). Kalp nakli yapılanlarda yüksek olasılıkla infeksiyon düşünülen durumlarda solunum yolu örneklerinden *A. fumigatus* üremesinin tanısal değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (7). Akciğer nakli yapılanların %25-30'unda solunum yolu örneklerinde *Aspergillus* üremesi saptanabilir. Bu hastalarda *Aspergillus* üremesinin pozitif prediktif değeri düşük olsa da, kolonizasyonu takiben invazif infeksiyon gelişme riski yüksek olduğu için önemlidir (6,16). Akciğer nakli yapılanların balgam kültüründe *Aspergillus* spp. ürettiği zaman, trakeobronşit, bronşiyal anastomoz infeksiyonu ve/veya invazif hastalığı dışlamak için bronkoskopi yapılmalı ve yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT) çekilmelidir (7,16). BAL ve bronşiyal aspirat gibi balgam dışı solunum yolu örneklerinde üreme olması durumunda kültürün, İPA tanısındaki pozitif prediktif değeri artar (16). Akciğer nakli yapılan vakaların %50-70'inde, BAL ve/veya transbronşiyal akciğer biyopsi örneğinde kültür pozitifliği elde edilebilir (18).

Düşük duyarlılık ve özgüllük nedeniyle SON yapılan hastalarda serum veya plazmada GM testinin rutin tanı ve tedavi takibi için kullanımı önerilmemektedir (7,16). SON yapılan hastalarda İPA tanısında GM'nin BAL sıvısında araştırılması tercih edilir. BAL GM testinin duyarlılığı %67-100 ve özgüllüğü %89-93'e ulaşabilmektedir (6,7,16,17). Hava yollarının kolonizasyonu nedeniyle akciğer nakli yapılan hastalarda BAL GM testinin de pozitif prediktif değeri düşüktür (18,19). Bu nedenle kolonizasyonun invazif hastalıktan ayırt edilmesi için BAL'daki GM pozitifliğinin radyolojik veya histopatolojik olarak doğrulanması gerekir (6,7). SON yapılan hastalarda İPA tanısı için BAL GM'nin sınır değeri 1 kabul edilerek kullanımı önerilmektedir (16). Akciğer nakli yapılanlarda BAL örneklerinde GM sınır değeri 1 olarak kabul edildiğinde duyarlılığının %60 ve özgüllüğünün %98 olduğu bildirilmiştir (19). MSS tutulumu düşünüldüğünde GM'nin BOS'ta ölçümü de yararlı olabilir (7). BAL sıvısında GM pozitif olarak saptanan akciğer nakli yapılanlarda, bir inflamasyon biyobelirteci olan pentraksin 3 (PTX3) seviyelerinin belirlenmesinin, *Aspergillus* kolonizasyonunun hastalıktan ayırt edilmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir (16). Bir çalışmada pulmoner aspergillozu olan nötropenik olmayan hastalarda BAL'da PTX3'ün ölçülmesinin duyarlılığı %86.3 ve özgüllüğü %82.5; plazmada araştırılmasının duyarlılığı %79.8 ve özgüllüğü %72.1 olarak bulunmuştur (20).

Bir hasta başı test olan *Aspergillus* lateral akım cihazının esası, *Aspergillus* türleri tarafından yalnızca aktif çoğalma sırasında salgılanan bir hücre dışı antijene karşı JF5 monoklonal antikoru kullanılarak yapılan immünokromatografik analize dayanır. Bu test, BAL sıvısı kullanılarak kolayca ger-

çekleştirilir ve 15 dakika içinde sonuç verir. Son çalışmalarda, hematolojik kanser ve SON yapılan hastalarda İPA'da bu yeni analizin yüksek potansiyeli olduğu saptanmıştır (12,16). SON yapılan hastalarda BAL lateral akım cihazı testinin duyarlılığı %91, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri %63 ve negatif prediktif değeri %97 olarak saptanmıştır. Ancak bu test *Penicillium* spp. ile çapraz reaksiyon gösterebilmektedir (21).

Serum BDG testi, İA tanısı koymaktan çok, negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle, İA'nın dışlanması için kullanılabilir (12,16). BAL örneklerinde bu testin tanı değeriyile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır. *Candida* türleri tarafından solunum yollarının kolonizasyonu, BDG testinde pozitifliğe neden olacağı için BAL'da BDG testinin özgüllüğü düşüktür (12). Serum veya BAL BDG testi SON yapılanlarda İA taraması ve tanısı için önerilmemektedir (16).

İA tanısına yönelik serum, doku veya BAL sıvısında *Aspergillus* DNA'sını tespit etmek için PZR temelli yöntemler kullanılabilir; ancak bu testler henüz onaylanmış değildir (7). Çalışmalarda kullanılan primerlerin, ekstraksiyon/amplifikasyon protokollerinin ve reaktiflerin farklı olması nedeniyle sonuçların yorumlanması zordur. GM'ye benzer şekilde, *Aspergillus* PZR, BAL'da kandan daha iyi performans göstermektedir (16). Solunum yolu örneğinde PZR pozitifliğinin özellikle kalp/akciğer nakli yapılanlarda kolonizasyonu İA'dan ayırt ettirmediğini göz önünde bulundurmak gerekir (7,16). *Aspergillus*'un, *Penicillium* gibi bazı küflerle genetik benzerlik göstermesi nedeniyle, bu etkenlerin varlığında PZR testinde çapraz pozitiflik görülebilir (16). Bununla birlikte BAL örneklerinde PZR yapılması, İPA tanısının dışlanması için yüksek negatif prediktif değere sahiptir ve seçilmiş vakalarda kullanılabilir (15). Bir çalışmada akciğer nakli yapılanlarda, İA tanısı için BAL pan-*Aspergillus* PZR'ın duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %88 olarak bulunmuştur. Ayrıca pan-*Aspergillus* PZR, GM ile tanınamamış bir İA hastasına tanı konulmasını sağlamıştır. Ancak BAL örneklerinde *Aspergillus* kolonizasyonu ile ilişkili olarak GM (%92)'nin özgüllüğü, PZR'ninkinden (%50) daha yüksek bulunmuştur (22). Son zamanlarda, MycAssay™ *Aspergillus* PCR (Myconostica Ltd., Manchester, Birleşik Krallık) kullanılarak standardize edilmiş PZR analiz sonuçları da bildirilmiştir (23,24). *A. fumigatus*'ta azol direncini de tespit edebilen yeni bir multipleks gerçek zamanlı PZR'nin hematolojik kanserli hastalardaki duyarlılığı %79 ve özgüllüğü %100 olarak gösterilmiştir (25). Ancak, SON nakli yapılanlara ilişkin bir veri bulunmamaktadır (16). SON yapılanlardaki İA'nın yönetiminde PZR'nin rolü halen net olarak bilinmemekle birlikte, standardize edilmiş BAL *Aspergillus* PZR, İA tanısı için diğer fungal tanı yöntemleri olan toraks BT taraması, BAL GM testi ve kültürle birlikte kullanılabilir (16,17). PZR, küf canlı olmasa da konidyum veya hiflerdeki DNA'yı tespit eder ve bu nedenle antifungal tedavinin etkinliğini izlemek için uygun değildir (16).

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda akciğer grafisinin duyarlılığı düşük olup akciğer grafisinde bulgu olsun ya da olmasın İPA klinik şüphesi olduğunda toraks BT'si yapılmalıdır (6,7,16). YÇBT'de özellikle nötropenik hastalarda pulmoner aspergilloza işaret eden halo belirtisinin, SON yapılanlarda nadiren görülmesinden dolayı duyarlılığı düşüktür (6,7). Akciğerde nodül veya kitlede kavite veya hava-hilal belirtisi

genellikle geç BT bulgularıdır (17). Hava-hilal belirtisi de nötropenik hastalara göre SON yapılanlarda daha az görülür (16). Akciğer nakli yapılanlarda, toraks görüntülemesinde solunum yollarında düzensizlik veya lümen dışında hava görülmesi durumlarında fungal infeksiyondan şüphelenilmelidir (26). SON yapılanlarda İA'nın BT bulguları peribronşiyal konsolidasyon, buzlu cam opasiteleri, kama şeklindeki infarktlar, makronodüller, tomurcuklanmış ağaç görünümü ve mikronodüllerdir (6,15-17).

Nakil sonrası erken dönemde pulmoner nodüllerin görülmesi, özellikle akciğer ve kalp nakli yapılanlarda İF'i yüksek oranda düşündürür (16). İsviçre kohortunda toraks BT'sinde İA'yı düşündüren tipik radyolojik bulgular olan nodüller ve/veya kaviter veya nekrotik lezyonlar, SON yapılanların sadece yarısında saptanmıştır (14). Pulmoner anjiyografi ve florodeoksiglukoz kullanılarak çekilen pozitron-emisyon tomografisi/BT gibi diğer yöntemlerin SON yapılanlardaki rolleri henüz tanımlanmamıştır (16).

Kraniyal tutulum düşünüldüğünde hastalarda beyin BT veya manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) yapılmalıdır (7). *Aspergillus*, beyinde nodüllerin yanı sıra infarkt ve multifokal hemorajik lezyonlara da neden olabilir (1). Karaciğer, böbrek veya dalakta fungal apseler için ultrasonografi, BT veya MRG önerilmektedir. BT, karaciğerdeki mikroapseleri göstermede ultrasonografiden daha duyarlıdır (7).

## Mukormikoz

SON yapılanlarda invazif mukormikoz (İM) nadir görülür. Nakil sonrası bir yıllık toplam insidansı %0.07-3 olup, tüm İF'lerin ise sadece %2'sini oluşturmaktadır (7,15,17). Bununla birlikte, İM'de 90 günlük sağkalım oranı %50-60'dır (17). İM, en fazla akciğer ve karaciğer nakli yapılanlarda görülür (27). Mukormikoz nakil sonrası ortalama 10-14. aylarda görülür (1,27). Bununla birlikte akciğer, kalp ve karaciğer nakli yapılanlarda, daha erken dönemde, ortalama altıncı ayda görülmektedir. İM, karaciğer nakli yapılanlarda bazen nakil sonrası ilk ay içerisinde de ortaya çıkabilmektedir (17). Karaciğer nakli yapılanlardaki bu durum genellikle yaygın hastalıkla ilişkilidir (27).

İnvazif mukormikoz risk faktörleri arasında kontrolsüz diabetes mellitus, kortikosteroid kullanımı, böbrek yetmezliği, nötropeni, immünomodülatör etkisi olan herpesvirusların reaktivasyonu, malnütrisyon ve yakın zamanda vorikonazol ve/veya kaspofungin kullanımı yer almaktadır (7,17). SON hastalarında İM, en sık akciğerlerde görülmekle birlikte rinoserebral, rinosinoorbital, sinopulmoner, gastrointestinal, kutanöz ve yaygın formlarda görülebilir (17,27). Akciğer tutulumunun klinik bulguları İA'ninkilerden ayırt edilemez. Yaygın hastalığı olan hastaların çoğunda, akciğer tutulumuyla birlikte komşuluk veya kan yoluyla diğer organlara yayılım vardır. Orbital ödem, ptoz, proptoz veya oftalmopleji, genellikle periorbital yağ dokusu tutulumuyla sinüs duvarı erozyonuna bağlıdır. Rinoserebral hastalık belirtileri olarak yüzde basınç hissi, baş ağrısı, burun tikanıklığı, nazal mukoza veya damakta nekrotik ülseler görülebilir. Yeni nörolojik bulgular, sıklıkla epidural, subdural apse ve kavernöz sinüs trombozuna bağlı olarak gelişir (15). Yaygın infeksiyonda, akciğer, kalp, beyin, karaciğer, özofagus, mide, incebarsak ve kalınbarsak, böbrek, retrope-



ritoneal bölge, tiroid ve cilt dahil olmak üzere herhangi bir organda tutulum olabilir. Gastrointestinal hastalık nadirdir; ancak mide veya barsak perforasyonu, tiflit, ileumda veya apendikte kitle şeklinde görülebilir (17). Cilt tutulumu vakaların yaklaşık %20'sinde görülür (1,17).

Tanı için biyopsi, ince iğne aspirasyonu, bronkoskopi, endoskopi veya cerrahi eksplorasyon gibi invazif işlem gerekebilir. Tüm klinik formlarda tanı histopatolojik değerlendirme, kültür veya her ikisiyle birlikte konabilir (1,17). Histopatolojik incelemede doku invazyonu gösteren bölmesiz, dik açıyla dallanan, şerit benzeri, geniş, kurdela gibi görünen düzensiz hiflerin görülmesiyle tanı konur. PZR testi, giderek artan bir şekilde mukormikoz tanısı için kullanılmakta ve oldukça duyarlı görünmektedir. Serumda mukormiset DNA'sının PZR ile saptanması, hem erken teşhis hem de tedavi takibi için yararlı olabilir (17). Toraks BT'sinde, ters halo işareti olarak adlandırılan buzlu cam alanının etrafında halka şeklinde konsolidasyon görülebilir. Sinonazal infeksiyonu göstermek için BT ve MRG önerilir (7). Tipik olarak, görüntüleme kemik erozyonu, orbita ve optik sinir tutulumu görülebilir. Bu durumda özellikle aspergilloz ve mukormikoz akla gelmelidir (1).

### **Fusarium İnfeksiyonları**

Solid organ nakli yapılanlarda *Fusarium* türleri nadiren hastalık etkeni olarak saptanmaktadır. Nakil sonrası İFİ'lerin %1'inden daha az bir kısmını oluşturur ve tipik olarak nakilden ortalama bir yıl sonra ortaya çıkar (17,27). Giriş yeri çoğunlukla cilt veya solunum yollarıdır. Risk faktörleri, uzun süreli nötropeni, T hücrelerinin ileri derecede azalması ve daha önceki fungal infeksiyonlardır (17). SON yapılanlarda *Fusarium*, sıklıkla lokalize infeksiyonlara neden olmakla birlikte yaygın hastalığa da yol açabilir. İnfeksiyonun görülme yeri nakil tipine göre değişebilmektedir. Akciğer nakli yapılanlarda özellikle pulmoner fusariyoz daha sık görülür. Akciğer tutulumu İA'ya benzer. Lokalize infeksiyonlar en sık solunum yolları ve sinüslerde görülür; ancak septik artritis, endoftalmis, osteomyelit, sistit ve beyin apsisine de neden olabilir (17). Yaygın infeksiyon sırasında gastrointestinal sistem, karaciğer, kalp kapakları, böbrekler, akciğerler, MSS ve deri tutulabilir (15,17). Yaygın infeksiyonda sırasında ortaya çıkan cilt lezyonları, karakteristik olarak kırmızı veya menekşe renginde ağırlı nodüller ve papüllerdir. Direkt inokülasyona bağlı ortaya çıkan primer cilt infeksiyonu, nodül, ülser, selülit veya ektyma gangrenosum'a benzer deri altı apseleri şeklinde görülür. Cilt tutulumunda tanı deri biyopsisiyle konulabilir (17).

Diğer birçok küf infeksiyonundan farklı olarak, *Fusarium*'a bağlı yaygın infeksiyonda etken kan kültürlerinden izole edilebilir ve vakaların %40'ında pozitiflik bildirilmiştir (17). Karakteristik muz şeklindeki makrokonidyumların görülmesi tanıya yardımcı olur. Histopatolojik olarak, dar açılı dallanma gösteren bölmeli hifleriyle *Aspergillus*'a benzer. Kültürde üreme olduğunda tür tanısı da yapılmalıdır. Antifungal duyarlılık testi etkin tedavi için önemlidir. BDG gibi kültür dışı biyobelirteçler tanıya yardımcı olabilir; ancak özgül değildir ve yalnızca pozitiflikler görülebilir (15). Tanıda verimi artırmak için immünohistokimyasal boyalar ve *in situ* hibridizasyon kullanılabilir (15,17). MALDI-TOF MS ile hızlı moleküler tanımlama yapılabilir (15). Moleküler PZR testi de umut verici görünmektedir;

ancak tanı için henüz standardize edilmemiştir (17). Akciğer tutulumunda radyolojik görünüm özgül değildir ve nodüller, interstisyel infiltrasyonlar ve infarktlar görülebilir (15).

### **Scedosporium ve Pseudallescheria İnfeksiyonları**

*Scedosporium* ve *Pseudallescheria* türleri toprakta ve suda bulunur; infeksiyonlar genellikle sporların solunması veya doğrudan temas sonucunda oluşur. İnfeksiyona neden olan türler arasında *Scedosporium apiospermum*, *Pseudallescheria boydii* ve *Lomentospora prolificans* bulunur (17). En sık saptanan tür, *S. apiospermum*'dur. SON yapılanlar arasında en sık akciğer alıcılarında görülür (27). İnfeksiyon nakilden yaklaşık 3-4 ay sonra ortaya çıkmakla birlikte, bu süre özellikle akciğer alıcılarında değişebilir. Nakilden önce kolonize olan kistik fibrozlu akciğer alıcıları ve tek akciğer alıcıları, bu infeksiyon yönünden risk altındadır (7,27). SON yapılanlarda akciğer, cerrahi bölge, sinüs ve cildin lokalize infeksiyonları yanı sıra MSS, göz, kan damarları, kalp, kemik ve eklem tutulumlarıyla seyreden yaygın infeksiyon şeklinde görülebilir (17).

Tanı, doku biyopsinin kültürü ve patolojik incelemesiyle konur. Histopatolojik görünümü *Aspergillus*'a benzer. Kan yoluyla yayılım sonucu *L. prolificans*'a bağlı yaygın infeksiyon gelişmiş hastaların %50'sinden fazlasında kan kültürü pozitifliği görülür (17).

### **Esmer Fungus İnfeksiyonları**

Koyu renk pigmentli küfler, invazif infeksiyonlara neden olabilir. Bu grupta infeksiyona neden olan en önemli fungal etkenler *Alternaria*, *Exophiala*, *Curvularia*, *Cladosporium*, *Ochroconis* ve *Bipolaris*'tir. Çoğu veri vaka bildirilerinden elde edilmiştir. SON yapılanlarda bu funguslar en sık primer cilt infeksiyonlarına neden olur ve cilt altı nodül, apse, kist, eskar, püstül veya pürülan akıntısı olan ülserler şeklinde görülür. Cilt lezyonları sıklıkla ekstremitelerde bulunur ve travmatik inokülasyondan kaynaklanır; ancak yaygın infeksiyonun sonucu olarak da cilt lezyonları görülebilir (1,17). SON yapılanlarda akciğer ve MSS tutulumuyla birlikte yaygın infeksiyon meydana gelebilir. İnfeksiyonun görülme zamanı nakil sonrası ortalama 685 gün olmak üzere 2 aya 11 yıl arasında değişebilir. Tanı genellikle biyopsi yapılarak histopatolojik inceleme ve kültürle konur; Gomori metenamin gümüş boyasıyla bölmeli hifler ve Fontana-Masson boyamasıyla melanin varlığı gösterilir (17).

### **Paecilomyces İnfeksiyonları**

*Paecilomyces*, SON yapılanlarda nadir görülen bir etken-dir ve lokalize cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarına neden olabilir. Bazen diğer funguslar veya mikobakterilerle birlikte görülebilir. Karaciğer nakil alıcısında peritonit ve akciğer nakli hastasında sternal yara infeksiyonu gelişen olgu bildirileri bulunmaktadır (28,29). Dokuların histopatolojik incelemesinde PAS veya Grocott metenamin gümüş boyalarıyla düzensiz bölmeli hif yapıları görülür; ancak diğer küfler de benzer görünüme sebep olabilir (17).

### **Cryptococcus İnfeksiyonları**

Kriptokokoz, SON alıcılarında görülen İFİ'lerin yaklaşık %8'ini oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda en yaygın üçüncü sıklıkta görülen İFİ'dir ve görülme sıklığı %0.2-5 arasında de-

ğişmektedir (1,7,15,30). SON alıcılarında kriptokokozun esas olarak, latent veya eski infeksiyonun reaktivasyonu sonucu ortaya çıktığı kabul edilir. Daha az olarak donör kaynaklı infeksiyon veya çevresel temasa bağlı primer infeksiyon şeklinde de gelişebilir (10).

Kriptokokozun, başlıca etkenleri, *Cryptococcus neoformans* ve *C. gattii*'dir (30). *C. albidus* ve *C. laurentii* nadiren de olsa SON yapılanlarda görülebilmektedir (6). Kriptokokoz nakilden 16-21 ay sonra ortaya çıkmaktadır (30). Karaciğer başta olmak üzere böbrek, akciğer ve kalp nakli yapılanlar en fazla risk altındadır (6,7,10,30). Karaciğer, kalp ve akciğer nakil alıcılarında kriptokokoz, böbrek alıcılarına göre daha erken görülmektedir (10,30).

Kriptokokoz için risk faktörleri arasında, kuş ve yarasa dışkılarıyla temas ve yüksek doz steroid kullanımı, alemtuzumab, infliksimab ve antitimosit globülin gibi CD4<sup>+</sup> T hücreleri sayısının azalmasına yol açan ilaçların kullanımı yer alır (6,7,10,15). SON hastalarında sıklıkla kullanılan kalsinörin inhibitörlerinin kriptokoklara karşı etkinliği bulunmaktadır (10). Bu ilaçlar kriptokok insidansını değiştirmiyor gibi görünmekle birlikte hastalığın seyrini etkilemektedir (30). Kalsinörin inhibitörü alan hastalarda gelişen kriptokokozda MSS tutulumu ve yaygın hastalık daha az, lokal infeksiyon daha fazla görülmektedir (31). Aynı zamanda kalsinörin inhibitörü bazlı rejim kullanımında kriptokokozla ilişkili mortalitenin daha düşük olduğu gösterilmiştir (32).

*Cryptococcus neoformans* ve *C. gattii*, en sık akciğer ve MSS'de hastalık oluşturmaktadır (33). Daha az olarak cilt, prostat, göz, karaciğer, böbrek, kemik veya eklemleri de tutabilir (30, 33). Hastalık SON alıcıların yaklaşık olarak %40'ında, sadece pulmoner kriptokokoz şeklinde ortaya çıkar (15). Pulmoner kriptokokoz seyri, solunum yollarının asemptomatik kolonizasyonu veya basit bir pulmoner nodülden, hayatı tehdit eden pnömoniye kadar değişmektedir. Ancak immün sistemi baskılanmış hastalarda kriptokok pnömonisi genellikle semptomatiktir, akut pnömoni belirtileri ile ortaya çıkıp ve bazı durumlarda hızla akut solunum sıkıntısı sendromuna ilerleyebilir (33). SON alıcılarında akciğer hastalığı sırasında diğer organlara yayılım sık olup, hastaların %50-75'inde görülür (30). MSS tutulumu akciğer tutulumu ile birlikte veya tek başına görülür. MSS tutulumu olan hastalarda meninks iritasyon bulguları gibi klasik menenjit bulguları çoğunlukla yoktur, uzun süreli baş ağrısı, mental durumda değişiklik, ateş ve halsizlik gibi belirtiler daha fazla görülür. Uyuşukluk, hafıza kaybı, kraniyal sinir anormallikleri ortaya çıkabilir (6,7,10,15,30,33). Belirtiler genellikle birkaç haftalık bir süre içinde gelişir. Bununla birlikte, bazen daha akut bir şekilde ortaya çıkabilir (33).

Kriptokokoz tanısında fungal kültür, PZR temelli yöntemler, histopatolojik inceleme ve serum ve/veya BOS'ta kriptokok polisakarid antijen testi kullanılmaktadır. BOS'ta çini mürekkebiyle direkt mikroskopik inceleme de yapılabilir (7). Akciğer tutulumunda BAL ve akciğer doku biyopsi örneklerinin kültür ve/veya boyamasıyla tanı konabilir (30,33). Asemptomatik de olsa nakil yapılanların balgamında *Cryptococcus* spp. izole edildiğinde, patojen olabileceği düşünülmeli ve invazif pulmoner hastalık araştırılmalıdır. İmmün sistemi baskılanmış bireylerde akciğer veya steril bir vücut

bölgesinden kriptokok izole edildiğinde, hastanın belirtileri veya serum antijen titresi sonuçlarından bağımsız olarak, MSS tutulumunu dışlamak için lomber ponksiyon (LP) yapılması gerekir (33). BOS'ta hücre sayımı, protein ve glukoz ölçümü, kültür, kriptokok antijeni ölçümü ve basınç ölçümü yapılmalıdır (1,6,7). Kafa içi basıncının yüksek olması, kötü prognozla ilişkili olduğu için LP sırasında açılış basıncının ölçülmesi kritik öneme sahiptir. BOS kriptokok antijen testi, mantar kültüründen veya çini mürekkebi boyamasından daha duyarlı ve özgündür (1). Serum ve BOS'ta bazal kriptokok polisakarid antijen titrelere, fungal yük ile korelasyon gösterir ve kriptokok menenjitli hastalarda prognostik önem taşır (33). Kriptokok menenjitinde antijen testinin serum ve BOS'ta duyarlılığı ve özgüllüğü %80-90 arasındadır (7). Serum kriptokok antijen testi, hem *C. neoformans* hem de *C. gattii* infeksiyonunu tespit edebilir. Ancak *C. gattii* infeksiyonunda, *C. neoformans* infeksiyonuna göre antijen titrelere daha düşük olması nedeniyle duyarlılığı daha düşüktür (30). Duyarlılık *C. laurentii* ve *C. albidus* infeksiyonlarında %25'in altına düşmektedir. Serum antijen testi kriptokok menenjit tanısında nispeten yüksek bir duyarlılığa sahiptir; ancak izole akciğer tutulumunda duyarlılık yaklaşık %50'ye düşmektedir (1). Serum kriptokok antijen titrelere tipik olarak yaygın ve/veya MSS hastalığında izole akciğer hastalığına göre daha yüksektir (7,33). Bununla birlikte, MSS tutulumu veya yaygın hastalığı olan hastaların az bir kısmında serum kriptokok antijen testi negatif olabilmektedir (7,15). Bu nedenle MSS infeksiyonu şüphesi varsa, BOS'ta antijen ölçümü yapılmalıdır (30). Kriptokok antijenini ölçmek için yakın zamana kadar en sık lateks aglütinasyon ve enzim immünessey (EIA) kullanılmaktaydı. Lateks aglütinasyon testinde yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlar görülebilir. Yalancı pozitif sonuçlar, genellikle 1/8 veya daha az titrelere görülür. Düşük dereceli kronik menenjitte veya infeksiyonun çok erken döneminde düşük fungal yük ve yanlış örnek saklaması, lateks aglütinasyon testlerinde yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. Son olarak BOS ve serumda (parmak ucundan alınan tam kan dahil) antijen ölçümü için lateral akım testi onay almıştır (33). Bu testin BOS ve serumda duyarlılık ve özgüllüğü, %97'nin üzerinde ve idrarda duyarlılığı %85'tir (34). Yarı kantitatif olan bu test, yaklaşık 15 dakikada sonuçlanması, minimum laboratuvar şartları gerektirmesi, oda sıcaklığında stabilitesini koruması ve düşük maliyetli olması nedeniyle diğer serolojik yöntemlere göre daha avantajlıdır (30,33). Kriptokok antijen yükü yüksek olduğunda, lateks aglütinasyon testinde olduğu gibi prozon etkisi nedeniyle negatif sonuç alınabilir ve bu durumda örneğin uygun şekilde seyreltilmesi gerekir (30).

Multipleks PZR teknolojisiyle BOS'ta üç saatten kısa sürede mikroorganizma belirlenebilmektedir. MSS etkeni viral, bakteriyel ve fungal patojenlerin tespiti için multipleks PZR'ın çeşitli ticari testleri mevcuttur. Onay almış olan Biofire® FilmArray® (bioMerieux, Marcy-l'Étoile, Fransa) paneli, bakteriyel ve viral patojenlere karşı yüksek duyarlılığa sahiptir; ancak panelde tek fungal patojen olarak araştırılan *Cryptococcus* türlerinin tanısındaki duyarlılığının nispeten düşük olduğu bulunmuştur (35). BOS'ta gerçek zamanlı PZR yapılabilir; ancak merkeze özgüdür ve hastaya göre yorumlanması gerekir (30).

Çini mürekkebiyle BOS boyamasının duyarlılığı fungal yüke bağlıdır ve HIV ile infekte hastalar dışında gelişen kriptokok menenjitindeki duyarlılığı %30-50 arasında değişmektedir. Çini mürekkebiyle boyamada lenfositler, diğer doku hücreleri ve ölü mayalardan kaynaklanan yalancı pozitiflikler, kriptokok menenjitini tanımadaki kullanımını kısıtlamaktadır. Santrifüje edilmiş BOS sedimentinin ve diğer vücut sıvılarının histopatolojik boyaması, çini mürekkebiyle boyama yönteminden daha duyarlıdır (33). *C. neoformans*'ın rutin hematoksilen-eozin boyasıyla tanımlanması zordur (30). Kriptokoklar en iyi şekilde, polisakarid kapsülünü boyayan müskarmin, PAS ve alsiyen mavisi boyalarıyla tanımlanır. Fontana-Masson boyası, maya hücre duvarındaki melanini gösterir. Klinik örneklerde kriptokoklar, kalkoflor veya Gomori metenamin gümüş gibi diğer mantar boyalarıyla da tanımlanabilir (33). Kriptokoklar oval ve dar tabanlı tomurcuklanmış şekilleriyle ayırt edilebilir. Muskarmin boyası, kapsülü bordo rengine boyar ve *C. neoformans*'ın *Blastomyces dermatiditis* ve *Histoplasma capsulatum* gibi diğer mayalardan ayırt edilmesini sağlar (30). Kriptokok antijen testi ve histopatolojik yöntemler, *C. neoformans* ve *C. gattii*'yi ayırt ettirmez. Kanavanin glisin bromotimol mavisi agarın kullanılması, *C. neoformans*'ı *C. gattii* kolonilerinden ayırmada yardımcı olur. Genotipik tanımlama için PZR, MALDI-TOF MS veya döngü aracılı izotermal DNA amplifikasyonu, çoklu sekans analizi kullanılabilir (30,36).

Pulmoner kriptokokozun radyolojik bulguları en sık olarak tek veya çok sayıda kalsifiye olmayan nodül ve pulmoner infiltrasyon şeklinde görülür; daha az sıklıkta plevral efüzyon, hiler lenfadenopati, kitle, lobar konsolidasyon ve kavite şeklinde ortaya çıkar (7,30,33). MSS kriptokozu olan hastaların beyin BT veya MRG bulguları normal olabilir veya özgül olmayan bulgular ortaya çıkabilir. Beyin görüntülemesinde giruslarda ve meninkslerde kontrastlanma, çok sayıda nodül, hidrosefaliyle birlikte parankimde kitle lezyonları veya kriptokokomalar görülebilir. MRG, kriptokokomaları saptamada BT'den daha duyarlıdır (7,37). LP yapılmadan önce kitle lezyonlarını veya hidrosefali varlığını belirlemek için beyin BT yapılması önerilir (30).

### ***Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi**

Profilaksi almayan SON yapılmış hastalarda *P. jirovecii*'nin neden olduğu pnömoni (PCP)'nin görülme sıklığı, nakilden sonraki ilk altı ayda %5-15'dir ve nakil tipi, nakil merkezi ve immün baskılanma seviyesine göre değişir (38). Profilaksi kullanılmadığı dönemlerde, genellikle nakilden 3-6 ay sonra ortaya çıkarken, profilaksi kullanan alıcılarda profilaksinin kesilmesinden altı ay sonra görülmektedir. Vakaların çoğu nakilden sonraki bir yıl içinde meydana gelir (1). PCP, en fazla akciğer ve kalp/akciğer nakli yapılanlarda görülür; bu alıcılardaki toplam insidansı %10-40 arasında olup PCP riski yaşam boyu devam eder. Doğal infeksiyon kaynağı bilinmemektedir. Infeksiyonun hayvan modellerinde hava yoluyla bulaşma ve daha önce alınmış infeksiyonun reaktivasyonu şeklinde meydana geldiği gösterilmiştir (6,38). Hastanelerde SON yapılanlar gibi immün yetmezlikli konaklar arasında PCP kümelenmeleri tanımlanmıştır ve bu da doğrudan veya dolaylı olarak kişiden kişiye bulaşma olabileceğini düşündürmektedir (6,38,39).

PCP için risk faktörleri akut rejeksiyon, iki haftadan daha uzun süreli günde 20 mg prednizolon kullanımı, CMV infeksiyonu, uzamış lenfopeni ve nötropeni, antilenfosit tedavi, alemtuzumab tedavisi, sirolimus (rapamisin) ve everolimus gibi mTOR inhibitörlerini içeren rejimlerin kullanılması, rapamisine bağlı akciğer sendromu gelişmesi, glomerüler filtrasyon hızının düşük olması ve ileri yaştır (1,6,39). Toplum kaynaklı solunum yolu viral infeksiyonlarını takiben de PCP gelişebilir (1,6). Nakil hastalarının da dahil olduğu HIV-negatif hasta grubunda, HIV-pozitif grupta olduğu gibi, CD4<sup>+</sup> T hücre sayısının PCP gelişme riski için alt sınır değeri net olarak tanımlanmamıştır (38,39). PCP, genellikle akut ya da subakut olarak gelişir. HIV-negatif hastalarda PCP'nin belirtilerinin gelişim süresi değişkendir; ancak klasik olarak HIV ile infekte hastalara göre belirtileri daha hızlı başlar (38). Hastaların akciğer muayenesi bulgularının azlığına karşın önemli miktarda hipoksemi ve radyolojik bulgularının olması durumunda PCP'den şüphelenilmesi gerekir (3,38). Diğer infeksiyonlarda sık görülen ateş bulunmayabilir; dispne gibi diğer belirtiler daha sık görülür (38). PCP'de alveoler-arteriyel O<sub>2</sub> gradyanı artar; serum laktat dehidrogenaz (> 300 İÜ/ml) ve BDG seviyeleri yükselir (6). PCP için özgül bir radyolojik bulgu yoktur. Akciğer grafisi normal olabilir veya perihiler ve interstisyel "buzlu cam" paterni gösteren bilateral infiltrasyonlar, nodüller, lenfadenopati ve küçük efüzyonlar görülebilir. Radyolojik veya klinik olarak atipik pnömosistoz, eşlik eden başka akciğer infeksiyonu olan ve pentamidin veya atovakuon gibi ikinci seçenek ilaçlarla profilaksi alan hastalarda görülür (6,38).

Tanımda mikroorganizmanın solunum yolunda veya sekresyonlarında direkt olarak gösterilmesi tercih edilir. PCP tanısı, mikroorganizmaya karşı immünofloresan monoklonal antikor boyalarının kullanılmasıyla belirgin şekilde geliştirilmiştir. Balgam indüksiyonuyla alınan balgam örneğinde immün boyama ile *P. jirovecii* kist veya trofozoitleri gösterilebilir (6). Ancak nakil hastalarında indüklenmiş balgamla alınan sonuçlar HIV ile infekte hastalardaki kadar başarılı olmayabilir (38). PCP'li SON hastalarında, HIV-pozitif hastalara göre mikroorganizma yükü genellikle daha azdır (6). Bronkoskopi yapılarak alınan BAL örneği veya transbronşiyal biyopsi ve açık akciğer biyopsisiyle mikroorganizmayı gösterme şansı artar. Duyarlılığı artırmak için çok sayıda örnek alınması önerilir. Erken dönemde görülen yamalı infiltrasyon varlığında, çoğunlukla altın standard olarak kabul edilen açık akciğer biyopsisinin duyarlılığı azalabilir. Açık akciğer biyopsisi, hastalığın tanısının konulmadığı durumlarda veya diğer eşlik eden hastalıkların olduğu durumlarda yapılabilir. Bazı hastalarda video yardımlı torakoskopik biyopsiler uygulanabilir (38).

Kist duvarı çeşitli boyama teknikleriyle gösterilebilir; mikroorganizmaları kahverengi veya siyaha boyayan Gomori metenamin-gümüş nitrat boyası kullanılabilir. Monoklonal antikor boyası mevcut olmadığında kalkoflor beyazı ve Gomori metenamin-gümüş boyamaları rutin klinik kullanım için en iyi öngörü değerlerine sahip boyalardır (38). Sporozoitler ve trofozoitler, Giemsa boyası dahil olmak üzere polikrom boyalarıyla boyanır; ancak bu boyalarla mikroorganizmaları görselleştirmek daha zordur (6). Diff-Quick boyaması (modifiye Wright boyaması), tek başına kullanıldığında duyarlılığı daha az olabilir. Başarıyla tedavi edilen hastalarda, mikro-



organizma balgamda kalabilir; bu durum tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir. Çünkü tedaviden sonra relaps nadirdir (38).

PZR gibi moleküler tekniklerin kullanımı giderek artmaktadır (6,38). Bu yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü alınan örneğe göre (balgam, BAL vb.) ve kullanılan teste bağlı olarak değişir. Henüz standardize edilmemiştir. BAL'da PZR ile *P. jirovecii*'nin saptanması, boyama ve antijen tespitine göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. PZR'nin özgüllüğü düşüktür. Kantitasyon yapılarak özgüllüğü artırılabilir (6). Tanıda plazma veya serumda BDG ölçümü de kullanılabilir. Bir meta-analizde, PCP için serum veya plazma BDG testinin duyarlılığı %94.8, özgüllüğü %86.3 olarak bulunmuştur (40). Bununla birlikte, BDG testi *P. jirovecii* için özgül değildir ve diğer fungal infeksiyonlarda da pozitif olabilir (38).

### Endemik Mikozlar

Endemik mikozlar SON yapılanların %5'inden daha az bir kısmında görülür (41). Endemik mikozların neden olduğu İFİ, genellikle reaktivasyon şeklinde ortaya çıkmakla birlikte, nadiren endemik bölgelerde yaşayan veya ziyaret eden SON hastalarında primer infeksiyon şeklinde ortaya çıkabilmektedir (7). Genel olarak endemik mikozlar SON yapılanlarda immün sistemi sağlam hastalara göre, daha şiddetli hastalığa ve daha fazla ölüme neden olmaktadır (42).

Endemik mikozlar, SON sonrası geç komplikasyon olarak, ortalama 11.4 ay sonra ortaya çıkmaktadır (1). Ancak bir çalışmada bimodal dağılım görülebileceği, infeksiyonların %40'ının nakil sonrası ilk altı ay içinde, %34'ünün de nakilden sonraki 2-11 yıl sonra ortaya çıkabileceği gösterilmiştir (43).

### Histoplazmoz

*H. capsulatum* en sık görülen endemik mikoz etkenidir ve Mississippi ve Ohio Nehri vadilerinde, Orta ve Güney Amerika'da, Afrika ve Asya'nın belirli bölgelerinde görülür (1,15,42). Türkiye'de insanlarda histoplazmoz vakalarıyla ilgili yeterli veri olmasa da, hayvan vakalarının olduğu ve çevresel örneklerden izole edildiği bilinmektedir (44). Yarasa teması, mağara veya inşaat alanlarında bulunan hastalar histoplazmoz için daha fazla risk altındadır (1). Hastalık primer infeksiyon, reaktivasyon veya donör kaynaklı infeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir. Histoplazmoz, nakilden ortalama 27 ay sonra ortaya çıkar. Akciğer semptomları genellikle subakut olup, uzun süreli ateş sık görülür (15). SON yapılanlarda çoğunlukla gastrointestinal tutulum, hepatit, dalak, kemik iliği, mukoza ve cilt tutulumlarıyla birlikte yaygın hastalığa doğru ilerler (1,15,42).

Tanı, kültür, etkilenen dokuda mayanın fungal boyalarla gösterilmesi ve serum veya idrarda EIA ile antijen tespiti yapılarak konur (15). Yaygın hastalıkta etken doku, kemik iliği ve kan kültürlerinde üretilebilir (1,42). Kan kültürünün duyarlılığı antijen testinden daha düşük olmakla birlikte en az %50 hastada pozitif saptanır, ancak kültürde üreme dört haftayı bulabilir (13, 41). SON alıcılarında en duyarlı tanı testi, idrarda Histoplazma antijeninin tespiti, ancak *Blastomyces*, *Coccidioides* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Talaromyces marneffeii* ve *Sporothrix schenckii* ile çapraz reaksiyon görülebilmesi nedeniyle özgüllüğü düşüktür (41). Histoplazma

idrara antijen testinin duyarlılığı, yaygın hastalığı olan hastalarda %92, yaygın akciğer hastalığında %80, subakut akciğer hastalığında %34 ve kronik akciğer hastalığında %14'dür. Histoplazma nadiren menenjitte neden olabilir, antijen BOS'da bakılabilir, ancak BOS'da antijen testinin duyarlılığı %38 ve özgüllüğü %96'dır (1). Akciğer tutulumunda BAL sıvısında antijen çalışabilir (41). Antijen seviyeleri, tedaviye yanıtı değerlendirmek ve tedavi tamamlandıktan sonra nüfus izlemek için ölçülebilir (15). Serum antikor testinin duyarlılığı %80-89'dur. Ancak SON alıcılarında bu oran %18-36'dır (1,42). Metenamin gümüşü veya PAS boyaları ile tomurcuklanan mayanın gösterilmesi ile hızlı bir şekilde histoplazmoz tanısı konulabilir (45). *H. capsulatum* DNA'sı gerçek zamanlı PZR ile tespit edilebilir (41).

### Koksidiyoidomikoz

Koksidiyoidomikoz, Güneybatı Amerika ve Kuzey Meksika'da endemiktir (15). Türkiye'de nadir görülmektedir ve yakın zamanda renal nakil yapılmış bir hastada pulmoner koksidiyoidomikoz bildirilmiştir (46). İnfeksiyon, primer, reaktivasyon veya donör kaynaklı olabilir. İnfeksiyonların yaklaşık %50'sinin reaktivasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir ve çoğu nakil sonrası ilk yılda meydana gelmektedir (15). Ölüm oranı %70 kadar yüksek olabilir. SON nakli yapılanlarda koksidiyoidomikoz için risk faktörleri, önceden geçirilmiş koksidiyoidomikoz öyküsü, pozitif seroloji, siyahi ırk, nakil sırasında aktif infeksiyonun varlığı ve akut rejeksiyon tedavisidir (1,15). Bakteriyel bir pnömoniden ayırt edilemeyen akut ateş, prodüktif öksürük ve nefes darlığı gibi pulmoner belirtiler sık görülür. Herhangi bir organa yayılım meydana gelebilir (15).

Tanı kültür, direkt mikroskopi veya histopatolojik incelemeyle endosporları içeren karakteristik sferüllerin görülmesi veya serum, idrara, BAL veya BOS'ta *Coccidioides* antijeninin tespit edilmesiyle konulabilir (15,41). İdrar veya serum antijen testlerinin duyarlılığı azdır; ancak yaygın hastalıkta pozitif olma ihtimali yüksektir. *Histoplasma* ile çapraz reaksiyon gösterebilir (42).

Serolojik testler, kültür ve histopatoloji sonuçlarını beklerken veya bu testler negatif sonuçlandığında koksidiyoidomikoz tanısını koymada yararlı olabilir. Serum *Coccidioides* antikorları, pnömoni hastalarının %50-70'inde pozitif olabilir; ancak *Histoplasma* ile çapraz pozitiflik görülebilir (1). *Coccidioides* antikorları, EIA, kompleman fiksasyon (KF) veya immünodifüzyon (İD)'a dayalı testlerle araştırılabilir. Antikorlar en erken EIA ile saptanır. KF ile antikorlar tipik olarak daha geç saptanır; ancak kantitatif olarak ölçme avantajına sahiptir. Böylece infeksiyonun ciddiyeti ve iyileşmenin değerlendirilmesi için kullanılabilir. İD testinin özgüllüğü yüksektir ve diğer serolojik testlerin sonuçlarını doğrulamak için kullanılır (41,42). Solunum ve BOS örneklerinde *Coccidioides* için PZR testi, yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermektedir (42).

### Blastomikoz

Blastomikoz, Güneydoğu, Güney ve Orta Batı Amerika'da ve Kanada'da St. Lawrence nehri ve büyük göllerin etrafındaki eyaletlerde ortaya çıkar. En az rastlanan endemik mikozdur ve SON sonrası nadir görülür (15). Türkiye'de ise renal nakil yapılmış bir hastada cilt blastomikozu bildirilmiştir (47).



Nakilden infeksiyon gelişimine kadar geçen süre değişken olsa da, infeksiyonların çoğu ilk iki yıl içinde meydana gelir (41). Primer olarak akciğerlerde görülür, SON yapılanlarda daha ciddi seyredir; difüz bilateral pnömoni en sık görülen radyolojik bulgudur (41,42). Vakaların büyük çoğunluğu akut solunum sıkıntısı sendromu ve solunum yetmezliğine ilerler. Cilt, akciğerlerden sonra en sık tutulur. Daha az olarak kemik eklem, genitoüriner, retikuloendotelial sistemler ve daha nadir olarak menenjit veya kitle lezyonu şeklinde MSS tutulumu görülebilir. Yaygın infeksiyon, SON yapılanların %33-50'sinde görülmektedir (15,41).

Tanı, kültür, klinik örneklerde mikroorganizmanın gösterilmesi veya antijen tespitiyle konulabilir. Serum, idrar, BAL sıvısı ve BOS'da EIA ile *Blastomyces* antijeninin tespiti, hızlı tanı ve tedavi yanıtını izleme imkanı sağlar (41). En yüksek duyarlılığı (%77-93) idrarda araştırılan antijen testi gösterir (42). Antijen testleri, blastomikozu teşhis etmek için hızlı bir test olarak faydalıdır; ancak *H. capsulatum* ile çapraz reaksiyon göstermesi nedeniyle tanının, histolojik inceleme veya kültür ile doğrulanması gerekir (45). Fungal kültürde üreyen izolatların tanımlanması için kullanılacak *B. dermatitidis* için DNA problemleri geliştirilmiştir (41).

SON yapılanlarda İFİ'lerin klinik seyri, ciddiyeti ve prognozu, farklılık göstermektedir. İFİ risk faktörleri bulunan SON hastalarında uygun tanı testlerinin istenerek erken antifungal tedavinin başlanması, mortalite oranlarının azalmasını sağlamak için önemlidir.

#### Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

- Anesi JA, Baddley JW. Approach to the solid organ transplant patient with suspected fungal infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30(1): 277-96. [CrossRef]
- Husain S, Silveira FP, Azie N, Franks B, Horn D. Epidemiological features of invasive mold infections among solid organ transplant recipients: PATH Alliance® registry analysis. *Med Mycol.* 2017; 55(3): 269-77. [CrossRef]
- Schwartz IS, Patterson TF. The emerging threat of antifungal resistance in transplant infectious diseases. *Curr Infect Dis Rep.* 2018; 20(3): 2. [CrossRef]
- Neofytos D, Treadway S, Ostrander D, et al. Epidemiology, outcomes, and mortality predictors of invasive mold infections among transplant recipients: a 10-year, single-center experience. *Transpl Infect Dis.* 2013; 15(3): 233-42. [CrossRef]
- Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis.* 2010; 50(8): 1101-11. [CrossRef]
- Fishman JA. Infection in organ transplantation. *Am J Transplant.* 2017; 17(4): 856-79. [CrossRef]
- Gavaldà J, Meije Y, Fortún J, et al. Invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 20(Suppl. 7): 27-48. [CrossRef]
- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. The epidemiology and outcomes of invasive *Candida* infections among organ transplant recipients in the United States: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis.* 2016; 18(6): 921-31. [CrossRef]
- Silveira FP, Kusne S, AST Infectious Diseases Community of Practice. *Candida* infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13(Suppl. 4): 220-7. [CrossRef]
- Taimur S. Yeast infections in solid organ transplantation. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(3): 651-66. [CrossRef]
- Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect.* 2012; 18(Suppl. 7): 9-18. [CrossRef]
- Prattes J, Flick H, Prüller F, et al. Novel tests for diagnosis of invasive aspergillosis in patients with underlying respiratory diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(8): 922-9. [CrossRef]
- Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of *Candida* real-time polymerase chain reaction,  $\beta$ -D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54(9): 1240-8. [CrossRef]
- Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, et al. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20(4): e12898. [CrossRef]
- De La Cruz O, Silveira FP. Respiratory fungal infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med.* 2017; 38(4): 727-39. [CrossRef]
- Husain S, Camargo JF; AST Infectious Diseases Community of Practice. Invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* (Baskıda).
- Lemonovich TL. Mold infections in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(3): 687-701 [CrossRef]
- Geltner C, Lass-Flörl C. Invasive pulmonary Aspergillosis in organ transplants--Focus on lung transplants. *Respir Investig.* 2016; 54(2): 76-84. [CrossRef]
- Husain S, Paterson DL, Studer SM, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2007; 83(10): 1330-6. [CrossRef]
- Li H, Liu L, Zhou W, et al. Pentraxin 3 in bronchoalveolar lavage fluid and plasma in non-neutropenic patients with pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2019; 25(4): 504-10. [CrossRef]
- Willinger B, Lackner M, Lass-Flörl C, et al. Bronchoalveolar lavage lateral-flow device test for invasive pulmonary aspergillosis in solid organ transplant patients: a semipropective multicenter study. *Transplantation.* 2014; 98(8): 898-902. [CrossRef]
- Luong ML, Clancy CJ, Vadnaker A, et al. Comparison of an Aspergillus real-time polymerase chain reaction assay with galactomannan testing of bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(10): 1218-26. [CrossRef]
- White PL, Perry MD, Moody A, Follett SA, Morgan G, Barnes RA. Evaluation of analytical and preliminary clinical performance of Myconostica MycAssay Aspergillus when testing serum specimens for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(6): 2169-74. [CrossRef]
- Guinea J, Padilla C, Escribano P, et al. Evaluation of MycAssay™ Aspergillus for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients without hematological cancer. *PLoS One.* 2013; 8(4): e61545. [CrossRef]
- White PL, Posso RB, Barnes RA. Analytical and clinical evaluation of the PathoNostics AsperGenius Assay for detection of invasive Aspergillosis and resistance to azole antifungal drugs during testing of serum samples. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(7): 2115-21. [CrossRef]

26. Kennedy CC, Razonable RR. Fungal infections after lung transplantation. *Clin Chest Med.* 2017; 38(3): 511-20. [\[CrossRef\]](#)
27. Shoham S, Kumar D, Dominguez EA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Emerging fungal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* (Baskıda).
28. Polat M, Kara SS, Tapisız A, et al. Successful treatment of *Paecilomyces variotii* peritonitis in a liver transplant patient. *Mycopathologia.* 2015; 179(3-4): 317-20. [\[CrossRef\]](#)
29. Lee J, Yew WW, Chiu CS, et al. Delayed sternotomy wound infection due to *Paecilomyces variotii* in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant.* 2002; 21(10): 1131-4. [\[CrossRef\]](#)
30. Baddley JW, Forrest GN; AST Infectious Diseases Community of Practice. Cryptococcosis in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* (Baskıda).
31. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(3): 375-81. [\[CrossRef\]](#)
32. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. *Cryptococcus neoformans* in organ transplant recipients: impact of calcineurin-inhibitor agents on mortality. *J Infect Dis.* 2007; 195(5): 756-64. [\[CrossRef\]](#)
33. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2016; 30(1): 179-206. [\[CrossRef\]](#)
34. Huang HR, Fan LC, Rajbanshi B, Xu JF. Evaluation of a new cryptococcal antigen lateral flow immunoassay in serum, cerebrospinal fluid and urine for the diagnosis of cryptococcosis: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2015; 10(5): e0127117. [\[CrossRef\]](#)
35. Houlihan CF, Bharucha T, Breuer J. Advances in molecular diagnostic testing for central nervous system infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32(3): 244-50. [\[CrossRef\]](#)
36. Arastehfar A, Fang W, Pan W, et al. YEAST PANEL multiplex PCR for identification of clinically important yeast species: stepwise diagnostic strategy, useful for developing countries. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019; 93(2): 112-9. [\[CrossRef\]](#)
37. Wu G, Vilchez RA, Eidelman B, Fung J, Kormos R, Kusne S. Cryptococcal meningitis: an analysis among 5,521 consecutive organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2002; 4(4): 183-8. [\[CrossRef\]](#)
38. Martin SI, Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant.* 2013; 13(Suppl. 4): 272-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Brakemeier S, Pfau A, Zukunft B, Budde K, Nickel P. Prophylaxis and treatment of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after solid organ transplantation. *Pharmacol Res.* 2018; 134: 61-7. [\[CrossRef\]](#)
40. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of  $\beta$ -D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2013; 19(1): 39-49. [\[CrossRef\]](#)
41. Miller R, Assi M; AST Infectious Diseases Community of Practice. Endemic fungal infections in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019; 33(9): e13553. [\[CrossRef\]](#)
42. Nel JS, Bartelt LA, van Duin D, Lachiewicz AM. Endemic mycoses in solid organ transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am.* 2018; 32(3): 667-85. [\[CrossRef\]](#)
43. Kauffman CA, Freifeld AG, Andes DR, et al. Endemic fungal infections in solid organ and hematopoietic cell transplant recipients enrolled in the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Transpl Infect Dis.* 2014; 16(2): 213-24. [\[CrossRef\]](#)
44. Turhan V. Tennessee (ABD)'den Türkiye'ye histoplazmozun öyküsü. *Mikrobiyol Bül.* 2009; 43(2): 339-51.
45. Ilyas M, Sharma A. Cutaneous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando).* 2017; 31(3): 158-65. [\[CrossRef\]](#)
46. Tepeoglu M, Erinanc H, Ozdemir H, Turan H, Moray G, Haberal M. Pulmonary coccidioidomycosis after a renal transplant in a nonendemic region. *Exp Clin Transplant.* 2014; 12(1): 71-3. [\[CrossRef\]](#)
47. Ergin G, Deger SM, Guz G. Successful treatment of cutaneous blastomycosis in a renal transplant patient with BK virus infection: A case report. *Transplant Proc.* 2019; 51(2): 565-7. [\[CrossRef\]](#)