

Türkiye’de Amerika Birleşik Devletleri Kaynaklı Bir Koksidiyoidomikoz Olgusu*

A Case of Coccidioidomycosis in Turkey Imported from the United States of America

Seniha BAŞARAN¹, Nilgün KARABIÇAK², Serap ŞİMŞEK YAVUZ¹, Nathan P. WIEDERHOLD³,
Seda ŞAFAK⁴, Aysun SARIBUĞA¹, Deanna A. SUTTON³, Züleyha BİNGÖL⁵,
Atahan ÇAĞATAY¹, Halit ÖZSÜT¹, Zeki KILIÇASLAN⁵, Haluk ERAKSOY¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

² Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikoloji Referans Laboratuvarı, Ankara.

² Public Health Institution of Turkey, Mycology Reference Laboratory, Ankara, Turkey.

³ Teksas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi, Patoloji Bölümü, San Antonio, Teksas, ABD.

³ University of Texas Health Science Center San Antonio, Department of Pathology, San Antonio, Texas, USA.

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

⁴ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

⁵ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

⁵ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Istanbul, Turkey.

* Bu çalışma, XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi
(25-29 Mart 2015, Antalya)’nde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 20.12.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 07.04.2017

ÖZ

Coccidioides immitis veya *Coccidioides posadasii*’nin neden olduğu koksidiyoidomikoz, endemik olduğu bölgeler dışında nadir görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu olguda, Türkiye’de tanımlanan üçüncü ithal koksidiyoidomikoz olgusu sunulmuştur. Otuz yaşındaki erkek hasta hastanemize ateş ve göğüs tüpünden pürülan akıntı yakınmasıyla başvurmıştır. Hasta dört ay öncesine kadar Amerika Birleşik Devletleri’nin Arizona Eyaleti’nde çalıştığını söylemiştir. Arizona’da yaşadığı dönemde öksürük ve hemoptizi yakınmaları nedeniyle pulmoner koksidiyoidomikoz tanısı konulmuş ve hasta, iki ay süreyle itraconazol tedavisi almış ve sonrasında üç yıldır yakınması olmamıştır. Türkiye’ye döndükten iki ay sonra, nefes darlığı nedeniyle İstanbul’da başvurduğu hastanede hidropnömotoraks tanısı ile takılan toraks tüpünden alınan pleval sıvının pürülan olduğu saptanarak 1 gram BID amoksisilin-klavulanat verilmiştir. Fizik muayenesinde 38.5°C ateş, sağ akciğer bazalinde solunum seslerinde azalma ve sağ akciğerde toraks tüpünden pürülan akıntı tespit edilmiştir. Hastaya piperasilin-tazobaktam 3 x 4.5 g ve flukonazol 400 mg intravenöz tedavisi başlanmıştır. İnsan immünyetmezlik virusu testi negatif olarak saptanmıştır. Pleval sıvının Gram

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Seniha Başaran, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye.
Tel (Phone): +90 212 414 2000/35032, **E-posta (E-mail):** senihabasaran@yahoo.com

boyamasında gram-negatif diplokoklar, çomaklar, gram-pozitif koklar ve septalı hifler görülmüştür. Plevral sıvının 24 ve 72 saatlik inkübasyonu sonunda kültür plaklarında *Moraxella catarrhalis* ve bir küf üremesi saptanmıştır. Anti-koksidiyoidal antikorlar 1/2 titrede pozitif olarak tespit edilmiştir. Hastanın plevral sıvı örneği ve üreyen plakları, koksidiyoidomikoz şüphesi ile Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikoloji Referans Laboratuvarına (THSK-MRL) gönderilmiştir. Örnek ve plaklar, mikolojik değerlendirme için THSK-MRL Biyogüvenlik Düzeyi (BGD) 3 olan laboratuvara kabul edilmiştir. Plevral sıvı örneğinin %15 KOH ile yapılan direkt mikroskopik incelemesinde, artrokonidyum oluşumunun erken döneminde görülen septalı hifler görülmüştür. Plevral sıvı kültüründe, *Coccidioides* spp. şüpheli, kabarık beyaz renkte, arial hif içeren koloni üremesi gözlenmiştir. İzolat, mikroskopi, kültür ve “Food and Drug Administration (FDA)”-onaylı DNA prob yöntemi ile *C.immitis/posadasii* olarak tanımlanmıştır. ITS ve rDNA D1/D2 bölgelerinin DNA dizi analizi ile izolatın *C.posadasii* türü olduğu doğrulanmıştır [ITS %100 uyum GenBank Accession No. AB232901 (630/630 baz çifti (bp) eşleşmesi) ve D1/D2 %100 uyum GenBank Accession No. AB232884 (617/617 bp eşleşmesi)]. ITS1 ve ITS2 barkod analizi ile izolatın, Arizona’da endemik olan *C.posadasii* türü olduğu doğrulanmıştır. Suşun amfoterisin B, flukonazol, itraconazol, posakonazol ve vorikonazol için duyarlılık testleri, “Clinical and Laboratory Standards Institute” tarafından önerilen mikrodilüsyon (M38-A2) yöntemine göre, Teksas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi, San Antonio Fungus Testleri Laboratuvarında çalışılmış; minimum inhibitör konsantrasyonu değerleri amfoterisin B, posakonazol ve vorikonazol için 0.125 µg/ml, itraconazol için 0.5 µg/ml ve flukonazol için 8 µg/ml olarak saptanmıştır. Hastaya plevral dekortikasyon “wedge” rezeksiyon ameliyatı yapılmış; altı haftalık intravenöz flukonazol tedavisinin ardından, toplam bir yıl 400 mg oral flukonazol kullanmak üzere taburcu edilmiştir. Hastanın anti-koksidiyoidal antikorları tedaviden iki ay sonra negatif olarak belirlenmiştir. Hasta halen aseptomatik olarak hayatına devam etmektedir. Olgumuz, Türkiye’den bildirilen üçüncü olgu olması ve tutulan dokuda görülmesi beklenen sferüllerin yerine olağan olmayan hifal form olan artrokonidyumların görülmüş olmasıyla mevcut literatüre ek katkı sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Koksidiyoidomikoz; import olgu; *Coccidioides* spp.

ABSTRACT

Coccidioidomycosis caused by *Coccidioides immitis* or *Coccidioides posadasii* is a rare infectious disease except in endemic regions. In this report the third documented imported case of coccidioidomycosis in Turkey was presented. A thirty-year-old male patient was admitted to our hospital with fever and purulent drainage from his chest tube. He had worked in Arizona, USA, until 4 months before this presentation. While in Arizona, he experienced cough and hemoptysis and was diagnosed as pulmonary coccidioidomycosis. He was treated with itraconazole for two months and he had no symptoms for 3 years. He then returned to Turkey and 2 months after his return to Turkey, he was admitted to another hospital in Istanbul with dyspnea and diagnosed as hydro-pneumothorax, and pleural fluid obtained from the inserted chest tube was found to be purulent. One gram of BID amoxicillin-clavulanate was given. Physical examination on admission revealed a purulent drainage on the right side chest tube, a temperature of 38.5°C and decreased breath sounds on the right lung. Piperacillin-tazobactam 3 x 4.5 g intravenous and fluconazole 400 mg intravenous once daily were started. Human immunodeficiency virus test was negative. Gram-negative diplococci and rods, gram-positive cocci and septate hyphae were seen in the Gram stain of his pleural fluid. Pleural fluid culture revealed *Moraxella catarrhalis* after 24 hours incubation and a mold after 72 hours of incubation. Anti-coccidioidal antibodies were found positive in a titer of 1/2. Hydro-pneumothorax, atelectasis and a 3 mm nodules in the right lung were seen in his thorax CT. The patient’s pleural fluid and the culture plates were sent to the Public Health Institute of Turkey, Mycology Reference Laboratory (PHIT-MRL), with a clinical suspicion of coccidioidomycosis. The specimen and plates were submitted to the PHIT-MRL Bio Safety Level-3 laboratory for mycological evaluation. The microscopic examination of 15% KOH preparations of pleural fluid specimens revealed septate hyphae which appear to be in the early stages of forming arthroconidia. The pleural fluid culture grew buff-white coloured colonies with aerial hyphae, which were suspected of being a *Coccidioides* spp. The strain was identified as *C.immitis/posadasii* by direct microscopy and culture, and subsequently confirmed by the FDA-approved DNA probe. DNA sequence analysis of the ITS

and D1/D2 rDNA regions confirmed the isolate to be *C. posadasii* species [ITS 100% match to GenBank Accession No. AB232901 (630/630 base pair match), and D1/D2 100% match to GenBank Accession No. AB232884 (617/617 base pair match)]. ITS1 and ITS2 barcode analysis also confirmed the species to be *C. posadasii*, which is the species endemic in Arizona. Susceptibility testing was performed according to Clinical and Laboratory Standards Institute M38-A2 guidelines in the Fungus Testing Laboratory of the University of Texas Health Science Center at San Antonio and minimal inhibitory concentration values were; 0.125 µg/ml for amphotericin B, posaconazole and voriconazole, 0.5 µg/ml for itraconazole and 8 µg/ml for fluconazole. He had decortication of the pleura and was discharged from hospital after six weeks treatment with intravenous fluconazole which was continued orally for one year. Anti-coccidioidal antibodies were negative after two months of treatment. The patient is currently asymptomatic. The presented case is the third case reported from Turkey and provides additional contribution to the existing literature with regard to the appearance of arthroconidium, which is the unusual hyphal form, instead of the expected spherules in the infected tissue.

Keywords: *Coccidioidomycosis*; *import case*; *Coccidioides spp.*

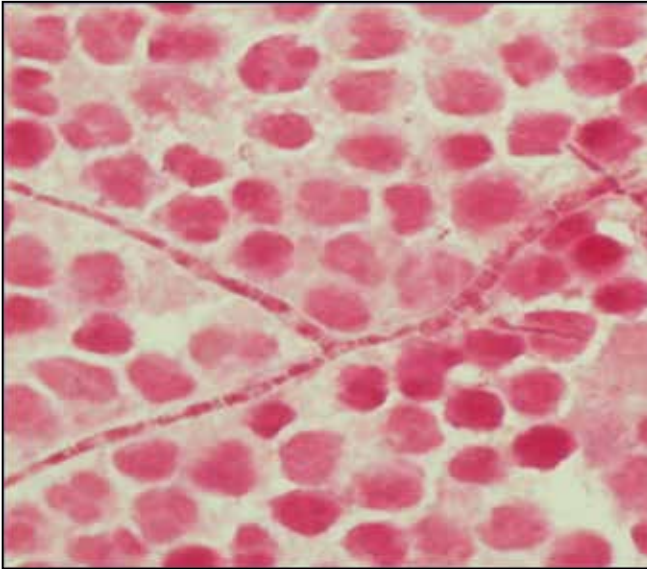
GİRİŞ

Koksidiyoidomikoz, dimorfik bir mantar olan *Coccidioides spp.*'nin neden olduğu enfeksiyon hastalığıdır. Bu cins içinde, *Coccidioides immitis* ve *Coccidioides posadasii* olmak üzere morfolojik olarak benzer, ancak genetik ve epidemiyolojik olarak farklı iki tür yer almaktadır. Her iki tür de kendi kendine sınırlanan akut solunum yolu hastalıklarından, kronik, bazen ölümcül seyrebilen akciğer, deri, kemik, eklem, lenf ganglionu veya santral sinir sistemi enfeksiyonlarına kadar geniş bir yelpazede enfeksiyonlara yol açar. Diğer endemik mikozlarda olduğu gibi termal dimorfizm gösterirler ve bulaşma çevrede ve toprakta bulunan enfeksiyöz artrokonidyumların solunum yoluyla alınmasıyla olur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kurak ve yarı kurak iklimin olduğu bölgelerde, özellikle Kaliforniya, Arizona, New Mexico ve Teksas'ta endemik olarak bulunmakta, bu ülkede yıllık yaklaşık 150.000 olgu saptandığı bildirilmektedir¹⁻⁴. Ülkemiz gibi endemik olmayan bölgelerde ise, etken endemik bölgeye iş veya turistik amaçlı yapılan seyahatlerden sonra dış kaynaklı olgular halinde görülür. Diğer sistemik mikozların ayırıcı tanısında, seyahat öyküsünün yanında klinik örneklerde sferüllerin veya nadiren artrokonidyumların ve kültürde tipik fıçı şeklinde artrokonidyumların tanımlanması önemlidir³⁻⁵. Klinik örneklerin kültürde üretilmesi halinde *Coccidioides spp.*'nin laboratuvarından bulaşabilme ihtimali olduğu için, bu olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin bilinerek, etkenden şüphelenildiğinde, uygun biyogüvenlik düzeyinde çalışılabilmesi için laboratuvara bilgi verilmesi, laboratuvar personelinin enfeksiyondan korunması açısından önemlidir^{3,6}. Bu raporda, Türkiye'de şimdiye kadar sadece iki kez bildirilmiş olan^{7,8} bir dış kaynaklı koksidiyoidomikoz olgusu sunulurken bu konuda farkındalık yaratılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

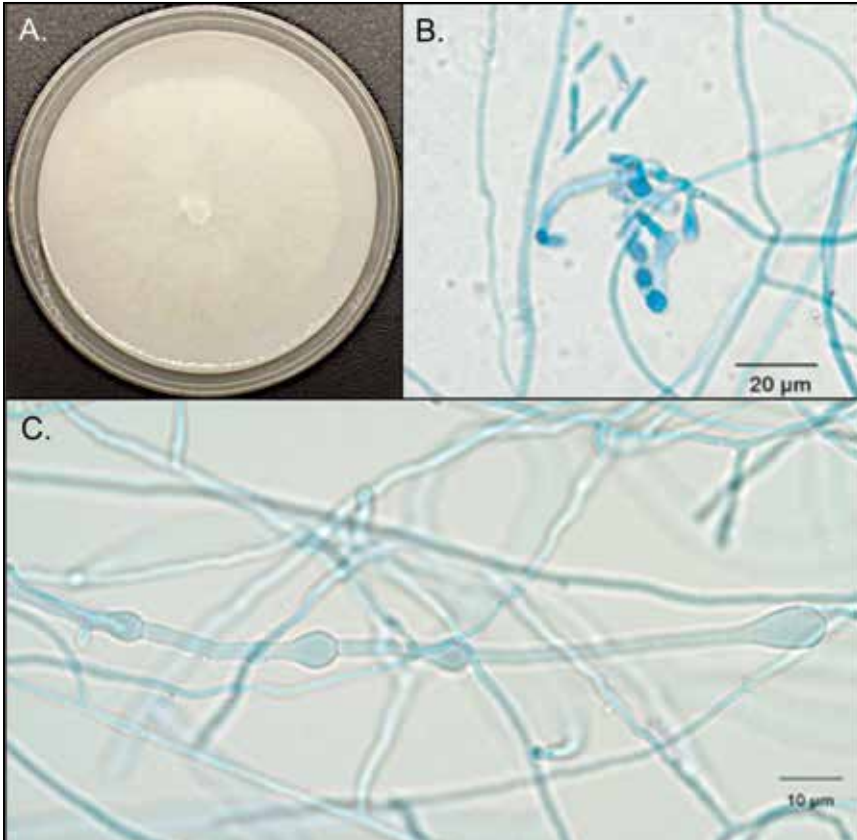
Otuz yaşındaki erkek hasta İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine ateş yakınmasıyla başvurdu. Hasta dört ay öncesine kadar ABD'nin Arizona Eyaleti'nde yaşadığını, burada 3 yıl önce öksürük ve hemoptizi yakınmaları nedeniyle başvurduğu hastanede kendisine pulmoner koksidiyoidomikoz tanısı konularak itraconazol tedavisi başlandığını, bu tedaviyi iki ay süreyle aldığını, sonrasında üç yıldır bir şikayetin olmadığını belirtti. Beş ay önce

Türkiye’ye dönen hastaya, üç ay önce ani gelişen nefes darlığı nedeniyle başvurduğu hastanede hidropnömotoraks tanısıyla toraks tüpü takılarak pürülan sıvı drene edildiği ve amoksisilin-klavulanat başlandığı, pleural sıvının Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyamasında aside dirençli basil (ARB) görülmediği öğrenildi. Dren takıldıktan iki hafta sonra pleural sıvının pürülansı artan hasta 20 gün öncesine kadar amoksisilin-klavulanat kullanmaya devam etmiş ve 15-20 gün önce de ateşi çıkmıştı. Servisimize yatışı yapılan hastanın fizik muayenesinde 38.5°C ateş ve sağ akciğer bazalinde solunum seslerinde azalma gözlemlendi; sağ akciğerde toraks tüpü ve bu drenenden pürülan bir akıntısı vardı. Ampiyem ve koksidiyoidomikoz ön tanılarıyla tedavi olarak piperasilin-tazobaktam 3 x 4.5 g ve flukonazol 400 mg intravenöz başlandı. Kan lökosit sayısı 8000/µl, eozinofil sayısı 1000/µl, kan hemogloblin değeri 11.4 g/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 121 mm/saat, serum CRP seviyesi 294 mg/L idi, diğer rutin biyokimyasal incelemeleri normal sınırlardaydı. Hastanın anti-HIV testi negatif olarak saptandı. Pleural sıvının Gram boyamasında gram-negatif diplokoklar ve çomaklar, artrokonidyum oluşumunun erken döneminde görülen septalı hifler saptandı (Resim 1). Pleural sıvının 24 ve 72 saatlik inkübasyonu sonunda kültür plaklarında *Moraxella catarrhalis* ve bir küf üremesi belirlendi. Serumda immünodifüzyon kompleman fiksasyon yöntemiyle (IMMY Diagnostics, ABD) bakılan anti-koksidiyoidal antikorlar 1/2 titrede pozitif olarak saptandı. Tedavinin dördüncü gününde, hastalığın süresinin uzunluğu dikkate alınarak, flukonazol yerine önce 1 mg/kg/gün klasik amfoterisin B başlandı. Tedavinin dördüncü gününde hipopotasemi gelişmesi üzerine 4 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B ile değiştirildi; ancak ürtiker ve solunum sıkıntısı şeklinde allerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle tekrar flukonazole geçildi. Toraksın bilgisayarlı tomografik incelemesinde sağ akciğerde hidropnömotoraks, atelektazi ve 3 mm’lik bir nodül görüldü.



Resim 1. Plevral sıvı örneğinin Gram boyama görüntüsü (gram-negatif diplokoklar ve çomaklar, artrokonidyum oluşumunun erken döneminde görülen septalı hifler).

Plevral sıvıda üreyen küfün tür düzeyinde tanımlaması ve antifungal duyarlılık testleri Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikoloji Referans Laboratuvarı ve Teksas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi San Antonio Fungus Testleri Laboratuvarında yapıldı. Hastanın plevral sıvı örneği ve üreyen plakları Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Mikoloji Referans Laboratuvarına gönderilirken koksidiyoidomikoz şüphesi bildirildiğinden, örnekler Biyogüvenlik Düzeyi (BGD) 3 olan laboratuvarlarda çalışıldı. Plevral sıvı örneğinin %15 KOH ile yapılan direkt mikroskopik incelemesinde, artrokonidyum oluşumunun erken döneminde görülen septalı hifler izlendi. Klinik örnek, patatesli dekstroza agar (PDA; Oxoid; Hampshire, İngiltere), Sabouraud dekstroza agar (SDA; Oxoid; Hampshire, İngiltere) ve %5 koyun kanlı beyin kalp infüzyon agar (Oxoid; Hampshire, İngiltere)'a ekildi ve 25°C ve 37°C'de inkübe edildi. Birinci haftanın sonunda PDA'daki yüzeyi beyaz pamuğumsu, zemini beyaz-gri olan kolonilerden laktofenol pamuk mavisi boyama yöntemi kullanılarak preparat hazırlandı ve kalın duvarlı fıçı şeklinde artrokonidyumlar, takiben boş hücreler görüldü (Resim 2). İzolat, mikroskopi, kültür ve FDA onaylı DNA prob yöntemiyle



Resim 2. *Coccidioides posadasii*, (A) Patates dekstroza agarda 30°C'de 8 gün inkübasyon sonrası *C.posadasii* üreme görünümü, (B) 30°C'de 8 gün inkübasyon sonrası "fıçı şeklinde" disjunktör hücreli artrokonidyumlar; beraberinde birkaç genç, silindirik şekilde artrokonidyumlar görülebilir, (C) *Coccidioides* cinsine özgü raket hifler bazen görülebilir.

C.immitis/posadasii olarak tanımlandı. ITS ve rDNA D1/D2 bölgelerinin DNA dizi analizi ile izolatin *C.posadasii* türü olduğu doğrulandı [ITS %100 uyum GenBank Accession No. AB232901 (630/630 baz çifti (bp) eşleşmesi) ve D1/D2%100 uyum GenBank Accession No. AB232884 (617/617 bp eşleşmesi)]. ITS1 ve ITS2 barkod analiziyle de izolatin, Arizona'da endemik olan *C.posadasii* türü olduğu doğrulandı^{3-5,9,10}. İzolatin amfoterisin B, flukonazol, itrakonazol, posakonazol ve vorikonazol için duyarlılık testleri, CLSI tarafından önerilen mikrodilüsyon (M38-A2) yöntemi¹¹ kullanılarak gerçekleştirildi; MİK değerleri amfoterisin B 0.125 µg/ml, flukonazol 8 µg/ml, itrakonazol 0.5 µg/ml, posakonazol 0.125 µg/ml ve vorikonazol için 0.125 µg/ml olarak saptandı.

Hastaya Göğüs Cerrahisi kliniğinde plevral dekortikasyon "wedge" rezeksiyon ameliyatı yapıldı; altı haftalık intravenöz flukonazol tedavisinin ardından, toplam bir yıl 400 mg oral flukonazol kullanmak üzere taburcu edildi. Hastanın anti-koksidiyoidal antikorları tedaviden iki ay sonra negatif olarak belirlendi. Ameliyat sırasında alınmış plevra dokusunun histopatolojik incelemesinde, fibrotik ve nekrotik alanlar gözlenirken, sferül veya granülom görülmedi. Hastanın bir yıl sonra herhangi bir yakınması ve klinik bulgusu yoktu.

TARTIŞMA

Koksidiyoidomikozun etkeni olan *Coccidioides* spp. ABD'de Kaliforniya, Arizona, New Mexico, Utah ve batı Texas, Meksika'nın kuzeyi ve Orta-Güney Amerika kıtasının çöl kısımlarında endemiktir. Toprakta yerleşen bir mantar olup, artrokonidyumlarının solunum yoluyla alınması sonucu bulaşır. İnsandan insana doğrudan bulaşma genellikle kabul edilmemekle birlikte, organ nakilleri ve kontamine eşyalar aracılığıyla olabilir. Toprakla temasın arttığı deprem, fırtına, toz bulutları, arkeolojik kazılar olgu sayılarındaki artışın nedenidir¹².

Koksidiyoidomikoz, ülkemiz gibi endemik olmayan bölgelerde, endemik bölgelere yapılan seyahatlerden sonra dış kaynaklı olgu olarak görülebilmektedir. Bu olgu, ABD kaynaklı⁷ ve donörün öyküsünün bilinmediği renal nakil yapılan bir hasta⁸ ile birlikte ülkemizden bildirilen üçüncü olgudur. Hem ilk olguda hem de bizim olgumuzda, endemik bölgeye seyahat öyküsü olmasına karşın tanı konulması gecikmiş, sırasıyla 1 yıl ve 3 ay sürmüştür. Endemik bölgeye seyahat etmiş hastalarda, akciğer semptom ve bulgularıyla seyreden bir hastalık varlığında, endemik mikozlar, özellikle koksidiyoidomikoz ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Koksidiyoidomikoz genellikle asemptomatik seyreder, akciğer enfeksiyonu şeklinde seyredebilen semptomatik olguların küçük bir kısmında nodül, kavite gelişebilir. 5 cm'den büyük olan kaviteler plevral göğüs ağrısı, öksürük veya hemoptiziye neden olabilir^{1,2,13}, plevraya açılarak pnömotoraksa ve ampiyeme yol açabilir¹⁴. Hastamıza, ilk tanı konulduğunda hemoptizisinin olması, kaviter bir akciğer lezyonu olduğunu düşündürmüştür. İlerleyen dönemde bu kavite rüptüre olarak pnömotoraksa ve ampiyeme yol açmıştır. Bu komplikasyonun erkenden belirlenebilmesi için, koksidiyoidomikoz tanısı almış hastaların 1 yıl boyunca belli aralıklarla, akciğer lezyonlarının rezolüsyonunun takibi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir². Hastamızın, hem üç yıl önce başlanmış itrakonazol tedavisini gerekenden daha kısa süreli kullanmış olması hem

de düzenli kontrollerini yaptırmamış olması, bu komplikasyonun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığını düşündürmektedir. Koksidiyoidal kavite rüptüre olduğunda, duvarındaki inflamasyon nedeniyle pnömotoraksla birlikte, bir efüzyona da neden olur, oysa spontan pnömotorakslarda efüzyon görülmez. Bu bulgu ayırıcı tanıda yardımcıdır, hastamızda da rüptür sonrası hidropnömotoraks belirlenmiştir. Erken dönemde tanınması halinde kavitenin cerrahi rezeksiyonu tercih edilen tedavidir ve bu tedavi hastamızda da uygulanmıştır. Özellikle tanısı 1 haftadan sonra konulabilenler de dahil olmak üzere bu hastalarda, amfoterisin B veya flukonazol tedavisi önerilmektedir^{2,12,14}. Hastamızda amfoterisin B'ye allerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle flukonazol kullanılmıştır.

Coccidioides spp., dimorfik bir mantardır, dış ortamda ve kültürlerde hif şeklindedir ve tek hücreli artrokonidyumları üretir. İnsanda, enfeksiyondan sonra, artrokonidyumlar sferül haline dönüşür. Klinik örneklerde en sık, *Coccidioides* spp. için patognomonik olarak kabul edilen sferüller görülür^{12,15}. Hastamızın plevra dokusunun histopatolojik incelemesinde, literatürde bildirilenlerle benzer şekilde, fibrotik ve nekrotik alanlar gözlenmiş^{13,16}, ancak sferül veya granülom görülmemiştir. Hastamızın toraks tüpünden gelen plevra sıvısında ise sadece artrokonidyumlardan oluşmuş hifler görülmüş, sferüller gözlenmemiştir. Geçmişte, *Coccidioides* spp.'nin hif şeklinin canlı dokularda bulunamayacağı bildirilmiş, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özellikle kavite varlığında, klinik örneklerde hif formlarının da nadiren gelişebileceği görülmüştür¹⁷. Literatür araştırmasında, plevral sıvıda artrokonidyumların görüldüğü, sferüllerin gözlenmediği bir olgu daha tespit edilmiştir¹⁴. Sferül görülmeden sadece septumlu hiflerin görülmesi, hastalığın diğer küf enfeksiyonlarıyla karıştırılmasına yol açabilir. Bu nedenle kültürde üretilmiş küflerin tanımlanması ve serolojik testlerin kullanımı önemlidir¹⁸. Serolojik antikor araştıran testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksektir, düşük titrelerde bile enfeksiyonu gösterebilir, tedaviyle birlikte titreleri düşer^{1,2,12}. Hastamızda da, başlangıçta 1/2 titrede pozitif olan antikorlar, tedavi sonunda negatifleşmiştir.

Coccidioides spp. laboratuvar ortamında aerosolize olarak, çalışanlara bulaşabileceği için kültür, tiplendirme ve duyarlılık çalışmaları BGD 3 olan laboratuvarlarda yapılmalıdır¹². Klinik örneklerinde küf üremesi olan hastalarda dimorfik mantar enfeksiyonları da akılda tutulmalı ve uygun epidemiyolojik öyküsü olanlarda laboratuvar uyarılmalıdır.

Coccidioides spp.'nin, *C.immitis* ve *C.posadasii* olarak iki türü vardır. *C.immitis* suşları genellikle Kaliforniya'da, *C.posadasii* suşları ise ABD'nin diğer eyaletlerinde görülmektedir^{12,15}. Bu iki türün fenotipik farklılıkları azdır ve ayırt edilebilmeleri için moleküler yöntemlerin kullanılması zorunludur¹⁵. Enfeksiyonunu Arizona Eyaleti'nde edinmiş olan hastamızdan izole edilmiş suş da moleküler yöntemlerle *C.posadasii* olarak tanımlanmıştır. Suşun tüm azoller ve amfoterisin B için MİK değerleri, literatürle uyumlu şekilde düşük olarak belirlenmiştir¹.

Sonuç olarak koksidiyoidomikoz ülkemiz gibi endemik olmayan bölgelerde dış kaynaklı olarak görülebilir. Sunulan olgudaki gibi uzamış akciğer enfeksiyonu semptom ve bulguları olan hastalarda epidemiyolojik öykünün alınması önemlidir. Koksidiyoidomikozlu olguların klinik örneklerinde mikroorganizma, her zaman sferüller şeklinde değil, bu olguda olduğu gibi nadiren, hifal formları olan artrokonidyumlar halinde de belirlenebilir, bu durumda diğer hif yapan invaziv fungal enfeksiyonlarla karıştırılabilir. Bu nedenle

etkenin tanımlaması ve serolojik testlerin kullanımı önemlidir. Olgumuz, Türkiye'den bildirilen üçüncü olgu olması ve tutulan dokuda görülmesi beklenen sferüllerin yerine olağan olmayan hifal form olan artrokonidyumların görülmüş olması yönleriyle mevcut literatüre ek katkı sağlamaktadır.

TEŞEKKÜR

Olgunun ileri tanımlaması için bize destek olan dönemin Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programları Başkan Yardımcısı Dr. Seher Musaonbaşıoğlu'na ve Teksas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezi San Antonio Fungus Testleri Laboratuvarı sorumlusu Dr. Annette W. Fothergill'e çok teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Anstead GM, Graybill JR. Coccidioidomycosis. Infect Dis Clin North Am 2006; 20(3): 621-43.
2. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, et al. 2016 Infectious Diseases Society of America (IDSA) clinical practice guideline for the treatment of coccidioidomycosis. Clin Infect Dis 2016; 63(6): e112-46.
3. Sutton DA. Diagnosis of coccidioidomycosis by culture: safety considerations, traditional methods, and susceptibility testing. Ann N Y Acad Sci 2007; 1111: 315-25.
4. Larone DH. Hyaline hyphomycetes: *Coccidioides immitis*, pp: 255-261. In: Larone DH (ed). Medically Important Fungi: A Guide to Identification, 2002, 4th ed. American Society for Microbiology Press, Washington DC.
5. Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG. *Coccidioides immitis*, pp: 136-7. In: Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG (eds). Clinically Significant Fungi, 1998, 1st ed. Williams & Wilkins Press, Maryland.
6. Pike RM. Laboratory-associated infections: incidence, fatalities, causes and preventions. Annu Rev Microbiol 1979; 33: 41-66.
7. Kantarcioglu AS, Sandoval-Denis M, Aygun G, et al. First imported coccidioidomycosis in Turkey: A potential health risk for laboratory workers outside endemic areas. Med Mycol Case Rep 2014; 3: 20-5.
8. 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.
9. Engelthaler DM, Chiller T, Schupp JA, et al. Next-generation sequencing of *Coccidioides immitis* isolated during investigation. Emerg Infect Dis 2011; 17(2): 227-32.
10. Tintelnot K, De Hoog GS, Antweiler E, et al. Taxonomic and diagnostic markers for identification of *Coccidioides immitis* and *Coccidioides posadasii*. Med Mycol 2007; 45(5): 385-93.
11. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi: Approved Standard - 2nd ed. M38-A2. CLSI, Wayne, PA.
12. Galgiani JN. Coccidioidomycosis (*Coccidioides* species), pp: 2973-84. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds), Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2015, 8th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia.
13. Sobonya RE, Yanes J, Klotz SA. Cavitory pulmonary coccidioidomycosis: pathologic and clinical correlates of disease. Hum Pathol 2014; 45(1): 153-9.
14. Cunningham RT, Einstein H. Coccidioidal pulmonary cavities with rupture. J Thorac Cardiovasc Surg 1982; 84(2): 172-7.
15. Nguyen C, Barker BM, Hoover S, et al. Recent advances in our understanding of the environmental, epidemiological, immunological, and clinical dimensions of coccidioidomycosis. Clin Microbiol Rev 2013; 26(3): 505-25.
16. Shekkel TA, Ricciotti RW, Blair JE, Colby TV, Sobonya RE, Larsen BT. Surgical pathology of pleural coccidioidomycosis: a clinicopathological study of 36 cases. Hum Pathol 2014; 45(5): 961-9.
17. Nosanchuk JD, Snedeker J, Nosanchuk JS. Arthroconidia in coccidioidoma: case report and literature review. Int J Infect Dis 1998; 3(1): 32-5.
18. Dolan MJ, Lattuada CP, Melcher GP, Zellmer R, Allendoerfer R, Rinaldi MG. *Coccidioides immitis* presenting as a mycelial pathogen with empyema and hydropneumothorax. J Med Vet Mycol 1992; 30(3): 249-55.