

Spinal Mantar Enfeksiyonları

Spinal Fungal Infections

ÖZ

Spinal mantar enfeksiyonları nadir, genellikle immünsüpre bireylerde ve en çok lomber bölgede gelişen enfeksiyonlardır. En sık aspergilloz ve invazif kandidiyazis şeklinde ortaya çıkmaktadır. *Aspergillus* türlerinden en sık etken *Aspergillus fumigatus* (%55) iken; spinal kandidiyaziste en sık etken *Candida albicans* (%62)'dir. Spinal mantar enfeksiyonlarının başlangıç belirtileri genellikle nonspesifiktir; sırt ağrısı, ateş ve gece terlemesi önemli semptomlardır. Nörolojik defisit ortalama %36.5 oranında görülür. Tanıda radyolojik görüntüleme bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır. Görüntüleme; özellikle lomber bölgede tutulum, disk ve disk mesafesinin korunması, vertebranın posterior elemanlarının tutulabilmesi, paraspinal küçük abseler, sık anterior subligamentöz yayılım ve skip lezyonlar gözlemlenebilir. Biyopsi ile alınan örneğin; direkt mikroskopisi, histopatolojisi, kültür üremesi veya polimeraz zincir reaksiyonu (endemik mikoz hariç) ile etkenin gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. Serum, bronkoalveoler lavaj ve beyin omurilik sıvısında galaktomanan antijeni özellikle *Aspergillus* spp. ve serum (1,3)- β -D-glukan testi *Aspergillus* spp. ve *Candida* spp. dahil çoğu mikozun tanısı için kullanılabilir.

Aspergillus türlerine yönelik tedavide ilk seçilmesi gereken antifungal vorikonazoldür. Vorikonazole alternatif olarak lipozomal amfoterisin B kullanılabilir veya kombine edilmektedir ve yanıt alınamayan durumlarda kurtarma tedavisi olarak ekinokandinler, posakonazol ve itraconazol önerilmektedir. Tedavi minimum 8 hafta önerilir. *Candida* spp.'ye bağlı vertebral osteomyelitlerde tedavi 12 aydan fazla (minimum 6 ay) sürebilmektedir. Spinal mantar enfeksiyonlarında cerrahi tedavi endikasyonları; antimikotik tedaviye direnç görülmesi, aylar süren antimikotik tedaviye rağmen konservatif tedavide başarısızlık, spinal kord ve/veya köklere bası olması, nörolojik defisit gelişmesi, spinal instabilite ve/veya deformite gelişmesi, enfeksiyon yükünü ortadan kaldırmak için debridman yapma gerekliliği, kan kültürü, seroloji, iğne biyopsisinde etken organizmanın tanımlanamaması olarak özetlenebilir.

Anahtar Sözcükler: Spinal mantar enfeksiyonları, Omurga enfeksiyonları, Fungal enfeksiyonlar

ABSTRACT

Spinal fungal infections are rare and usually occur in immunocompromised individuals, most commonly developing in the lumbar region. They often manifest as aspergilloz and invasive candidiasis. The most frequent causative agent among *Aspergillus* species is *Aspergillus fumigatus* (55%), while *Candida albicans* (62%) is the most common cause of spinal candidiasis. Initial symptoms of spinal fungal infections are typically nonspecific; back pain, fever, and night sweats are significant symptoms. Neurological deficits are observed in an average of 36.5% of cases. Diagnosis involves the use of radiological imaging techniques such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Imaging may reveal involvement, preservation of disk and disk space, the affected posterior elements of the vertebra, paraspinal small abscesses, frequent anterior subligamentous spread, and skip lesions, especially in the lumbar region. Confirmation of the diagnosis is achieved through biopsy, with direct microscopy, histopathology, culture, or polymerase chain reaction (excluding endemic mycoses) used to identify the causative agent. Galactomannan antigen detection in serum, bronchoalveolar lavage, and cerebrospinal fluid, especially for *Aspergillus* spp., and serum

(1,3)- β -D-glucan testing for various mycoses, including *Aspergillus spp.* and *Candida spp.*, can be utilized for diagnosis. Voriconazole is the preferred antifungal for treatment against *Aspergillus* species. Liposomal amphotericin B can be used as an alternative or in combination, and echinocandins, posaconazole, and itraconazole are recommended as salvage therapies in cases of unresponsive infections. Treatment is usually recommended for a minimum of 8 weeks. For vertebral osteomyelitis caused by *Candida spp.*, treatment may extend beyond 12 months (minimum of 6 months). Surgical indications for spinal fungal infections include resistance to antifungal therapy, failure of conservative treatment despite months of antifungal therapy, compression of the spinal cord and/or roots, development of neurological deficits, spinal instability, and/or deformity, the necessity of debridement to eliminate the infection burden, and failure to identify the causative organism in blood cultures, serology, and needle biopsy.

Keywords: Spinal fungal infections, Vertebral infections, Fungal diseases

SPİNAL MANTAR ENFEKSİYONLARI

Spinal mantar enfeksiyonları nadir görülen, genellikle immünsüprese bireylerde gözlenen ve literatürde çoğunlukla vaka sunumu şeklinde yer alan enfeksiyonlardır. İmmünsüpresif ajan veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, invazif girişim, kateterizasyon, cerrahi, hemodiyaliz ile görülme sıklığı artmaktadır. İmmün yetersizlikler, HIV enfeksiyonu, organ transplantasyonu, damar içi ilaç bağımlılığı, malignite, kontamine spinal travma ile de yakın ilişkilidir (5,24,27,35). Spinal mantar enfeksiyonları erkeklerde daha sık görülür ve en sık lomber bölgede gelişir. En çok sırt ağrısı ile hastane başvurusuna neden olur (23).

İskelet sisteminin en sık fungal tutulum görülen bölgesi spinal bölgedir. Spinal mantar enfeksiyonları çoğunlukla başka bir odaktan hematogen yayılım yoluyla gelişmektedir. Basit diskitten, geniş apselerle seyreden dekstrüktif vertebral osteomyelitte kadar farklı klinik tablolar ile seyredebilmektedir (14). En sık aspergilloz ve invazif kandidiyazis şeklinde ortaya çıkmaktadır. Dünyada görülme sıklığına göre spinal mantar enfeksiyonları, etkenleri, epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörleri Tablo I'de sunulmuştur (2-4,7,17,20,24,25,33,43,45).

Aspergillus türleri, sıklıkla enfeksiyon oluşturduğu primer odak olan akciğere sporlarının inhalasyonu ile girer. Akciğerlerden hematogen yayılım ile osteomyelitte neden olabilirler. Travma veya cerrahiye sekonder olarak kemiklere direkt inokülasyon yoluyla bulaşabilir (13). Vakaların yarısından fazlasında etken *Aspergillus fumigatus* (%55), onu *Aspergillus flavus* (%12) ve *Aspergillus nidulans* (%7) takip eder. Aspergilloz'da osteomyelit %49 spinal bölgede, %18 kafa kemiklerinde, %18 göğüs kafesi kemiklerinde, %9 uzun kemiklerde görülür (12).

Aspergillus türlerinin spinal bölge tutulumlarının yarısından fazlası lomber bölgededir (7).

Genel olarak invazif mantar enfeksiyonlarının en sık nedeni invazif kandidiyazistir (18,37,38). İnvazif kandidiyazis ise en sık kandidemi şeklinde görülür. İnvazif kandidiyazisin diğer klinik prezantasyonları sıklıkla kandidemi sonrası gelişir. Spinal bölge kandidiyazisine, %42.9 oranında kandideminin eşlik ettiği gözlenmiştir (14). Omurga tutulumu %95 lomber veya alt torakal bölgededir. Spinal kandidiyazide *Candida albicans* %62, *Candida tropicalis* %19, *Candida glabrata* %14 etken olarak saptanır (32). Literatürde *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* ve *Candida dubliniensis*'e bağlı vakalar da sunulmuştur (21,34,44,48).

Endemik mikozlar Amerika ve Afrika kıtasında, daha az sıklıkla Güney Doğu Asya ve Orta Doğu'da görülmektedir. Endemik mikozlar içinde spinal mantar enfeksiyonuna yol açabilen koksidioidomikoz, blastomikoz ve histoplazmozda genellikle primer odak akciğerlerdir. Koksidioidomikoz ve blastomikozda daha az sıklıkla primer odak cilt, kas, kemik, santral sinir sistemi veya üriner sistem olabilmektedir. Primer odaktan vücudun herhangi başka bölgesine yayılabilmektedirler. Bu üç endemik mikoz, immünsüprese hastalarda (örneğin eşlik eden HIV enfeksiyonunda) daha ağır seyretmektedir (43). Koksidioidomikozda osteomyelit %40 oranında çok odaklıdır; en sık kafatası kemikleri, metakarp, metatars ve omurga (sıklıkla torakal) tutulur (6,30). Blastomikozda da koksidioidomikoza benzer şekilde çok odaklı kemik tutulumu gözlenebilir ama koksidioidomikozdan farklı olarak spinal bölge tutulumu sıklıkla lomber ve alt torakal bölgededir.

Kriptokokoz en sık HIV'e bağlı ileri hastalığı olanlarda, genellikle damlacık yoluyla bulaşarak gelişmektedir. En

Tablo I: Spinal mantar enfeksiyonları çeşitleri, etkenleri, epidemiyolojik özellikleri ve risk faktörleri

Sıklık Sırasına Göre Spinal Mikozlar	Enfeksiyon Etkenleri	Epidemiyolojik Özellikleri	Risk Faktörleri
Aspergilloz	<i>Aspergillus fumigatus</i> (en sık) <i>Aspergillus flavus</i>	Endojen floramızın üyesidir Doğada yaygındır, fırsatçıdır Hastanedeki inşaatlar ile bulaşabilir	İmmünsüpresyon, malignite, kronik granülomatöz hastalık, uzun dönem antibiyotik kullanımı, ciddi nötropeni, transplantasyon
İnvazif Kandidiyazis	<i>Candida albicans</i> (en sık) <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida glabrata</i>	Endojen floramızın üyesidir Doğada yaygındır, fırsatçıdır	İmmünsüpresyon, malignite, uzamış hastane veya yoğun bakım yatışı, invazif işlem & kateterizasyon, renal yetmezlik, nötropeni, cerrahi, diyabetes mellitus, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
Koksidiyoidomikoz	<i>Coccidioides immitis</i>	Endemik mikozdur Amerika kıtasında görülür	Herhangi bir şekilde (doğa kampı, çiftçilik, fırtına...) endemik bölgede kuru toprak veya toz ile havayolu teması
Blastomikoz	<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Endemik mikozdur Kuzey Amerika, Afrika, Orta Doğu'da görülür	Toprak, su, çürümüş bitki veya tahta ile endemik bölgede direkt temas veya havayolu teması
Kriptokokoz	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Doğada yaygındır, fırsatçıdır Güvercin dışkısında bulunur	HIV, immünsüpresyon, transplantasyon, hematolojik malignite
Zigomikoz (mukormikoz)	<i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i> , <i>Rhizomucor</i>	Doğada yaygındır, fırsatçıdır Çürümüş sebze ve meyve, küflü ekmekte bulunur	KontROLSÜZ diyabetes mellitus, hematolojik malignite, transplantasyon, kronik granülomatöz hastalık, immünsüpresyon, yanık, nötropeni, HIV
Histoplazmoz	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Endemik mikozdur Amerika, Afrika ve güney doğu Asya'da görülür	Endemik bölgede toprak, yarası, mağara veya terk edilmiş binadan havayolu teması
Diğer Mikozlar	<i>Exophiala dermatitidis</i> <i>Pseudallescheria boydii</i> <i>Scedosporium prolificans</i> <i>Fusarium spp.</i>	Doğada yaygındır, fırsatçıdır Durgun ve kirli suda bulunur Doğada yaygındır, fırsatçıdır Doğada yaygındır, fırsatçıdır	İmmünsüpresyon Özellikle kontamine travma sonrası spinal enfeksiyon oluşturmaları

sık klinik prezantasyon şekli menenjit, onu sırasıyla akciğer, cilt, kemik tutulumları takip eder (17). Kriptokokozun kemik tutulumu en sık omurgada; lomber ve servikal bölgede izlenir. Diğer tutulum bölgeleri uzun kemikler ve kaburgalardır (29). Mukormikoz da genellikle immünsüpre bireylerde görülür. Travma, yanık, böcek ısırması ile sağlıklı bireylerde enfeksiyona neden olabilmektedir. Mukormikoz; kutanöz, yumuşak doku, rino-orbito-serebral, sino-pulmoner, gastrointestinal, dissemine şekilde klinik tablo oluşturabilir. Hızlı progresyon ve anjioinvazyon göstererek seyreder (3).

TANI

Klinisyenin şüphesi spinal mantar enfeksiyonu tanısının temelini oluşturur. Risk faktörleri iyi sorgulanmış bir anamnez, bu temeli güçlendirir. Laboratuvar ve radyolojik görüntüleme ile desteklenen tanı, mikrobiyolojik veya histopatolojik tetkikler ile kesinleştirilir. Spinal mantar enfeksiyonlarının başlangıç belirtileri genellikle nonspesifiktir; sırt ağrısı, ateş ve gece terlemesi önemli semptomlardır. Sırt ağrısı özellikle aspergilloz ve invazif kandidiyazis olgularında başvuru nedeni olabilmektedir.

Detaylı nörolojik fizik muayene, gelecekte oluşabilecek nörolojik durumdaki değişiklikleri kıyaslamak amacıyla kayıt altına alınmalıdır (19). Spinal mantar enfeksiyonlarında nörolojik defisit; *Pseudallescheria boydii*'e bağlı spinal enfeksiyonda %75, zigomikoz ve histoplazmozda %50, aspergillozda %41.7, koksidiyoidomikozda %38.1, blastomikozda %23.1, kandidiyazisde %22.9, kriptokokozda %20 ve total ortalamada %36.5 oranlarında görülür (14).

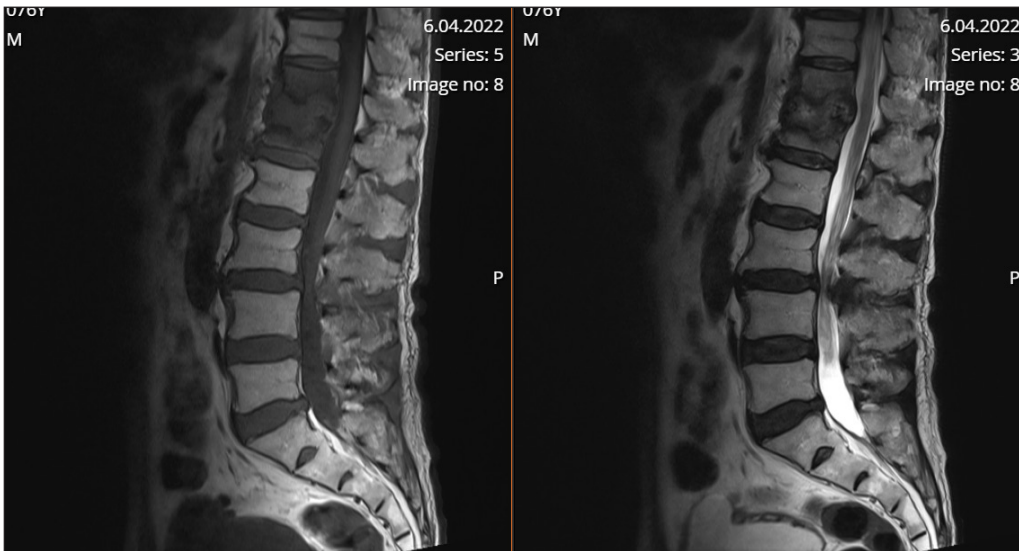
Spinal mantar enfeksiyonlarda tanısal biyopsi, çocuk hastalar dahil önemini korumaktadır. BT eşliğinde biyopsi ile tanı saptanamaz ise açık biyopsi denenebilmektedir (11). Biyopsi materyalinin direkt mikroskopi ve histopatolojik incelemesinde *Candida*, *Cryptococcus*, *Exophiala* maya şeklinde, küf mantarı olan *Aspergillus*, *Zygomycosis*, *Pseudallescheria*, *Scedosporium*, *Fusarium* ise hif olarak görülürler. Endemik mikoz etkenleri olan *Coccidioides immitis*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* dimorfik mantarlardır; ortam ısısına göre maya veya hif formu gösterebilirler. Spinal mantar enfeksiyonlarında alınan örneğin; direkt mikroskopisi veya histopatolojisi veya kültür üremesi veya polimeraz zincir reaksiyonu (endemik mikoz hariç) ile etkenin gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. *Cryptococcus* enfeksiyonlarında serum veya beyin omurilik sıvısında antijen testi pozitifliği de tanıyı kesinleştirir (8).

Radyolojik görüntülemelerde BT ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılmaktadır. Lomber stabilizasyon operasyonu sonrasında spondilodiskit gelişen ve kültüründe *Candida albicans* üremesi olan hastanın radyolojik görüntüleri Şekil 1-2-3'te sunulmuştur. Sintigrafi enfek-

siyon bölgesini tespit edebilir ama tutulum nedeninin ayırımında yetersizdir. Spinal mantar enfeksiyonları; özellikle lomber bölgede gözlenmesi, disk ve disk mesafesinin korunması, vertebranın posterior elemanlarının tutulabilmesi ile tüberküloz'un spinal tutulumu ile benzerlik gösterir ve piyojenik spinal enfeksiyonlardan ayrılır (24). Spinal mantar enfeksiyonlarında ciddi vertebral gövde tutulumu olmaksızın vertebral endplateelerde tırtıklanma şeklinde görünüm gözlenebilir. Paraspinal küçük abseler ve epidural aralığa yayılım ile seyredebilir. Anterior subligamentöz yayılım sıklıkla gözlenebilir (11). Komşu kaburga tutulumu ve nadir drene olan sinüs oluşumu yapabilir (19). Spinal mantar enfeksiyonları radyolojik görüntülemelerde neoplazm ile karışabilir, vertebra gövdesinin tamamen tutulmaması ile malign tutulumdan ayrılır.

Serum, bronkoalveoler lavaj ve beyin omurilik sıvısında galaktomanan antijeni ve serum (24,35)- β -D-glukan testi, duyarlılığı düşük ama özgüllüğü yüksek tanı yöntemleridir. Galaktomanan antijeni özellikle *Aspergillus* türleri, (24,35)- β -D-glukan testi *Aspergillus spp.* ve *Candida spp.* dahil çoğu mikozun tanısı için kullanılabilir. Galaktomanan antijeninin duyarlılığı; nötropenik ve hematolojik maligniteli hastalarda daha yüksektir, *Aspergillus fumigatus*'un neden olduğu enfeksiyonlarda daha düşüktür (1,46,52).

Hematolojik incelemede beyaz küre sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin yüksekliği izlenebilir. Ancak diğer enfeksiyöz etkenlerin ayırımında yardımcı parametreler olarak kullanılamaz. Primer olarak sepsis tanısı için kullanılan



Şekil 1: T12-L1 mesafelerini tutan kandida enfeksiyonunda T1 ve T2 ağırlıklı lomber MR görüntüsü.



Şekil 2: Aynı hastanın kontrastlı MR görüntüsü.



Şekil 3: Aynı hastanın lomber BT görüntüsü.

prokalsitonin, bakteriyel etkenlere kıyasla daha az olmak üzere, özellikle kan dolaşımı enfeksiyonuna yol açan invazif fungal enfeksiyonlarda yükselebilir (>0.5 ng/ml) (9,10). Vertebral osteomyelit olan hastalarda bakteriyel etkenlere göre daha az sıklıkta serum beyaz küre değe-

ri artışı gözlenmektedir (15). Osteomyelit takibinde ve rekürrensi tespit etmek için ESR (>20 mm/saat) ve CRP (>5 mg/l) düzeylerini takip etmek daha doğru olacaktır (28). CRP değerindeki iniş ve çıkışlar ESR'ye göre daha hızlı ve nettir. Uygun tedavi ile ilk olarak prokalsitonin ve beyaz kürede, takiben CRP'de (genellikle haftalar içinde), son olarak ESR'de (genellikle aylar içinde) yanıt alınması beklenir (31,36).

TEDAVİ

Medikal Tedavi

Fungal enfeksiyona neden olan koşulların düzeltilmesi ve antifungal tedavi, spinal mantar enfeksiyonlarında tedavinin ana ilkelerini oluşturur. Hızlı multi-disipliner yaklaşım tedavide önemlidir. Konservatif tedavi yöntemlerinin başarısızlığı, sinirsel elemanlara kompresyon, mekanik dengesizlik (instabilite, ciddi kemik yıkımı) ve inatçı ağrı cerrahiye gerektirmektedir (49). Antifungal tedavide sıklıkla azoller, polienler ve ekinokandinler uzun süre kullanılmaktadır. Spinal mantar enfeksiyonunda sık kullanılan antifungal ajanlar, dozları ve özellikleri Tablo II'de sunulmuştur (16,22,50).

Aspergilloza bağlı spinal enfeksiyonlarda, belirgin instabilite veya nöral kompresyon olmayan durumlarda, hastalık progrese olmuyorsa ve altta yatan immünolojik defisitte düzelme sağlanabiliyor ise monoterapi şeklinde antifungal tedavi yeterli olabilmektedir. Antifungal tedavide ilk seçilmesi gereken antifungal vorikonazoldür (40). Vorikonazole iyi bir alternatif olan lipozomal amfoterisin B, vertebral aspergilloz tedavisinde sıklıkla kullanılmakta ve kombine edilmektedir (41). Başlangıç tedavisi olarak vorikonazol veya lipozomal amfoterisin B ile yanıt alınmayan durumlarda kurtarma tedavisi olarak ekinokandinler, posakonazol ve itraconazol önerilmektedir. Tedavi altı aydan fazla (minimum 8 hafta) sürebilmektedir. Flukonazol veya ekinokandinler de güçlü şekilde önerilmektedir (39). Flukonazol ile de amfoterisin B'ye benzer oranda tedavi başarısı sağlanabilmektedir.

Candida spp.'ye bağlı vertebral osteomyelitlerde antifungal monoterapi ve kombine antifungal tedavi arasında, mortalite açısından anlamlı fark bulunamamıştır (42). Tedavi 12 aydan fazla (minimum 6 ay) sürebilmektedir. Koksidioidomikoz, blastomikoz ve histoplazmoza bağlı osteomyelit veya santral sinir sistemi tutulumu gibi ciddi enfeksiyonlarda tedaviye amfoterisin B ile başlanmalıdır (koksidioidomikozda amfoterisin B + azol kombinasyon-

Tablo II: Spinal mantar enfeksiyonunda sık kullanılan antifungal ajanlar, dozları ve özellikleri

Antifungal Sınıfları	Antifungaller ve Yetişkin Dozları	Özellikler
Azoller	Vorikonazol: <i>İv, ilk gün 2x6 mg/kg yükleme, ikinci günden itibaren 2x4 mg/kg idame</i> <i>Po, ilk gün 2x400 mg yükleme, ikinci günden itibaren 2x200 mg idame</i>	Hepatotoksiklerdir. Vorikonazol görsel bozukluklara yol açabilir.
	Flukonazol: <i>İv/po, ilk gün 1x12 mg/kg yükleme, ikinci günden itibaren 1x6 mg/kg idame</i>	Kreatinin klirensi 50'den düşük olan hastalara vorikonazolün, 30'dan düşük olanlarda itraconazolün iv formları verilmemelidir.
	İtrakonazol: <i>İv/po, 2x200 mg</i>	Posakonazol dışında oral biyoyararlanımları yüksektir.
	Posakonazol: <i>Oral süspansiyon: 3x200 mg</i> <i>İv/oral tablet: ilk gün 2x300 yükleme, ikinci günden itibaren 1x300 mg idame</i>	
Polienler	Amfoterisin B deoksikolat: <i>İv, 0.5-1 mg/kg/gün 240 dakikalık infüzyon</i>	İv yavaş infüzyon şeklinde, dekstroz ile sulandırılarak verilmektedir.
	Lipozomal amfoterisin B: <i>İv, 1x3-5 mg/kg/gün 120 dakikalık infüzyon</i>	Deoksikolat klasik formudur, nefrotoksiktir.
	Amfoterisin B lipid kompleksi: <i>İv, 1x5 mg/kg/gün 120 dakikalık infüzyon</i>	Hipokalemi ve anemi yan etkilerine dikkat edilmelidir.
Ekinokandinler	Kasprofungin: <i>İv, ilk gün 1x70 mg yükleme, ikinci günden itibaren 1x50 mg idame</i>	Yan etkileri minimaldir.
	Mikafungin: <i>İv, 1x100-150 mg/gün</i>	Anidulafungin histamin ilişkili şikayetlere neden olabilir.
	Anidulafungin: <i>İv/po, ilk gün 1x200 mg yükleme, ikinci günden itibaren 1x100 mg idame</i>	

yonu önerilmektedir). Amfoterisin B ile tedavide yanıt alındıktan sonra azol grubu antifungallere geçilmesi gerekmektedir. Endemik mikozlarda en etkin azol itraconazoldür. Tedavi 6-12 ay sürmektedir (43,47).

Amfoterisin B + flusitozin (Türkiye'de kullanımı yok) veya amfoterisin B + flukonazol (1x1200 mg/gün), ilk iki hafta sürecek kriptokokoz "indüksiyon" tedavisi için önerilen ajanlardır. İndüksiyon tedavisi klinik yanıt alınmaz ise bir süre daha uzatılabilir. İndüksiyonu 8 hafta süreyle flukonazol (1x800 mg/gün) verilmesi gereken "konsolidasyon" tedavisi takip etmektedir. Tedavinin son basamağını "idame" tedavi veya "sekonder profilaksi" oluşturur, flukonazolün (1x200mg/gün) aylarca devamı önerilmektedir (17).

Mukormikoz tedavisinde antifungal terapi kadar, altta yatan koşulların kontrolü ve temiz cerrahi sınırları sağlanmış debridman da önemlidir. Antifungal olarak 1x5-10 mg/kg/gün şeklinde yüksek doz lipozomal amfoterisin B önerilmektedir. Klinik yanıt alındıktan sonra posakonazol veya isavuconazol (Türkiye'de kullanımı yok) ile peroral tedaviye geçilebilir. Antifungal tedavi aylar

sürmektedir. Posakonazol, isavuconazol dışındaki azollerin ve ekinokandinlerin mukormikoz tedavisinde yeri yoktur (3,26).

Cerrahi Tedavi

Spinal mantar enfeksiyonlarında antifungal tedavi esastır. İntervertebral disklerin ve omurganın hızlı destrüksiyonu ile sonuçlanan bu enfeksiyonlarda antifungal ajanlar, korse veya alçı ile dışarıdan destek tedavisi ve erken mobilizasyon ile ağrıların kaybolduğu, omurga balansı bozulmadan füzyona giden olgular bildirilmiştir. Ancak konservatif tedavi şansı her vaka için mümkün değildir ve ileri vakalarda, konservatif tedavi tek başına etki olmamaktadır. Bozulan stabiliteyi ve dizilimi tekrar sağlamak için bu vakalarda cerrahi kaçınılmazdır. Nörolojik defisit, spinal instabilite, büyük apse varlığı, klinik olarak kötüleşmekte olan veya persiste eden hastalarda cerrahi endikedir. Sıklıkla lomber ve torakal bölgelerde gözlenen spinal mantar enfeksiyonlarında, vertebra cisminin anterior kısmı ilk olarak etkilenir. Kemik hasarı, kompresyon kırıklarına, disk ve komşu vertebra tutulumlarına, anterior longitudinal ligaman boyunca yayılması ile uzak vertebra

tutulmalarına sebep olabilir. Sonuçta, önemli deformite, psoas absesi, paravertebral abse gibi klinik tablolar ile karşılaşılabılır.

Spinal mantar enfeksiyonlarında cerrahi tedavi endikasyonları; antimikotik tedaviye direnç görülmesi, aylar süren antimikotik tedaviye rağmen konservatif tedavide başarısızlık, spinal kord ve/veya köklere bası olması, nörolojik defisit gelişmesi, spinal instabilite ve/veya deformite gelişmesi, enfeksiyon yükünü ortadan kaldırmak için debridman yapma gerekliliği, kan kültürü, seroloji, iğne biyopsisinde etken organizmanın tanımlanamaması, antimikotik tedaviyi engelleyecek düzeyde yan etki gelişmesidir. Cerrahide alternatif teknikler mümkündür.

Sadece epidural basılarda, füzyon yapmadan dekompresyon ve epidural basının kaldırılması uygulanır. Bu vakalarda, anterior tutulum olmamalıdır. Anterior kolonun destrükte olduğu vakalarda, yalnızca laminektomi uygulanması, progresif kifoza ve instabiliteye yol açar.

Vertebra korpusları ve diskler gibi anterior yapıların tutulumunda anterior yaklaşım tercih etmek doğru olacaktır ve bunlarda kostotransversektomi, posterior ekstrakaviter yaklaşım ile anterior debridman da uygulanabilir. Bu tür vakalarda posteriordan yapılan vetebrektomi de alternatif olarak düşünülebilir. Ancak bu yöntemde, enfekte dokuların yetersiz debridmanı, greftin uygun yerleştirilememesi mikotik anevrizmanın rüptüre olması gibi riskler vardır. Anterior ve posterior kombine girişimler de diğer alternatiflerdir. Anterior korpektomi, greft uygulanması eşliğinde posterior enstrümantasyon, hem enfeksiyon alanına yeterli ulaşım, yeterli debridman, yeterli stabilizasyon imkânı sağlar. Uygun vakalarda, perkütan yöntem ile aspirasyon, stabilizasyon teknikleri bildirilmiştir. Özellikle T3-S1 arası tutulumlarda uygulanabilecek bu yöntemin spinal mantar enfeksiyonlarında kullanımı, sadece örnek alma ile sınırlıdır (19,23,51).

Sonuç olarak, spinal mantar enfeksiyonları nadir gözlenen enfeksiyonlardır. Tanı koymak diğer enfeksiyonlara göre daha zordur. Erken tanı koymak için hastanın klinik durumu, anamnezi, seyahat hikâyesi irdelenmeli ve ayrıntılı fizik muayenesi yapılmalıdır. Medikal tedavide yakın gözlem ve uygun farmakolojik tedavi çok önemlidir. Medikal tedaviye yanıt alınamayan, spinal instabiliteye, nörolojik defisite giden olgularda cerrahi tedavi esastır. Tedavi sonucunu, organizmanın cinsi ve hastanın genel durumu ve tedavinin zamanlaması belirler.

KAYNAKLAR

1. Arıkan Akdağlı S, Azap A, Başaran Demirkazık F, Ener B, Aşcıoğlu Hayran S, Özdemir Kumbasar Ö, Metan G, Zekaver Odabaşı, Uzun Ö, Akan H: Diagnosis of invasive fungal diseases in hematological malignancies: A critical review of evidence and Turkish Expert Opinion (TEO-2). *Türk J Haematol* 31(4):342-356, 2014
2. Berbari EF, Steckelberg JM, Osmon DR. Osteomyelitis. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ: Principles and Practice of Infectious Diseases, cilt 2, sekizinci baskı, Elsevier Health Sciences, 2015:1318-1327
3. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al: Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis* 19(12):e405-e421, 2019
4. Cortés JA, Montañez AM, Carreño-Gutiérrez AM, Reyes P, Gómez CH, Pescador A, Ariza B, Rosso F: Risk factors for mortality in Colombian patients with candidemia. *J Fungi (Basel)* 7(6):442, 2021
5. Crane JK: Intrathecal spinal abscesses due to *Candida albicans* in an immunocompetent man. *BMJ Case Rep* 27:2018:bcr2017223326, 2018
6. Crum NE, Lederman ER, Stafford CM, Parrish JS, Wallace MR: Coccidioidomycosis: A descriptive survey of a reemerging disease. Clinical characteristics and current controversies. *Medicine (Baltimore)* 83(3):149-175, 2004
7. Dai G, Wang T, Yin C, Sun Y, Xu D, Wang Z, Luan L, Hou J, Li S: Aspergillus spondylitis: Case series and literature review. *BMC Musculoskelet Disord* 21(1):572, 2020
8. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis* 71(6):1367-1376, 2020
9. Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, Urban C: Procalcitonin—a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer* 13(5):343-346, 2005
10. Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD: The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection—a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76(4):464-469, 2013
11. Duarte RM, Vaccaro AR: Spinal infection: State of the art and management algorithm. *Eur Spine J* 22(12):2787-2799, 2013

12. Gabrielli E, Fothergill AW, Brescini L, Sutton DA, Marchionni E, Orsetti E, Staffolani S, Castelli P, Gesuita R, Barchiesi F: Osteomyelitis caused by *Aspergillus* species: A review of 310 reported cases. *Clin Microbiol Infect* 20(6):559-565, 2014
13. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Moriyama B, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, Roilides E, Zeller V, Prinapori R, Tajaldeen SJ, Brause B, Lortholary O, Walsh TJ: *Aspergillus* osteomyelitis: Epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome. *J Infect* 68(5):478-493, 2014
14. Ganesh D, Gottlieb J, Chan S, Martinez O, Eismont F: *Fungal Infect Spine* 40(12):E719-728, 2015
15. Ghassibi M, Yen TC, Harris S, Si Z, Leary E, Choma TJ: Responsiveness of routine diagnostic tests for vertebral osteomyelitis may be influenced by the infecting organism. *Spine J* 21(9):1479-1488, 2021
16. Gilbert DN, Chambers HF, Saag MS, Pavia AT, Boucher HW: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2021* (51 ed), elli birinci baskı, Antimicrobial Therapy, 2021
17. Guidelines for the Diagnosis, Prevention and Management of Cryptococcal Disease in HIV-Infected Adults, Adolescents and Children Supplement to the 2016 Consolidated Guidelines on the Use of Antiretroviral Drugs for Treating and Preventing HIV Infection, March 2018
18. Guinea J: Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect* 20 Suppl 6:5-10, 2014
19. Güçlü B, Benli İT: Omurganın mantar enfeksiyonları. Benli İT (ed), *Omurga Enfeksiyonları*, ikinci baskı, Türk Omurga Derneği Yayınları-4, 2016:593-606
20. Hendrickx L, Van Wijngaerden E, Samson I, Peetermans WE: Candidal vertebral osteomyelitis: Report of 6 patients, and a review. *Clin Infect Dis* 32(4):527-533, 2001
21. Huang A, Huang C, Kugathasan S: Vertebral osteomyelitis due to *Candida parapsilosis* in a child with Crohn disease while receiving anti-TNF therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(4):e23-26, 2013
22. Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE: *Essentials of Clinical Mycology*, ikinci baskı, Newyork: Springer, 2011
23. Kim CW, Perry A, Currier B, Yaszemski M, Garfin SR: Fungal infections of the spine. *Clin Orthop Relat Res* 444:92-99, 2006
24. Kumar GRV, Ray DK: Evaluation and treatment of fungal and tubercular infections of the spine. Winn HR (ed), *Neurological Surgery*, cilt 3, sekizinci baskı, Elsevier Health Sciences, 2022:2537-2537e20
25. Lang R, Minion J, Skinner S, Wong A: Disseminated *Exophiala dermatitidis* causing septic arthritis and osteomyelitis. *BMC Infect Dis* 18(1):255, 2018
26. Lanternier F, Poiree S, Elie C, Garcia-Hermoso D, Bakou-boula P, Sitbon K, Herbrecht R, Wolff M, Ribaud P, Lortholary O; French Mycosis Study Group: Prospective pilot study of high-dose (10 mg/kg/day) liposomal amphotericin B (L-AMB) for the initial treatment of mucormycosis. *J Antimicrob Chemother* 70(11):3116-3123, 2015
27. Lee PP, Lau YL: Cellular and molecular defects underlying invasive fungal infections-revelations from endemic mycoses. *Front Immunol* 8:73, 2017
28. Lin Z, Vasudevan A, Tambyah PA: Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein to predict osteomyelitis recurrence. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 24(1):77-83, 2016
29. Liu PY: Cryptococcal osteomyelitis: Case report and review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 30(1):33-35, 1998
30. McHenry MC, Easley KA, Locker GA: Vertebral osteomyelitis: Long-term outcome for 253 patients from 7 Cleveland-area hospitals. *Clin Infect Dis* 34(10):1342-1350, 2002
31. Michail M, Jude E, Liaskos C, Karamagiolis S, Makrilakis K, Dimitroulis D, Michail O, Tentolouris N: The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis. *Int J Low Extrem Wounds* 12(2):94-99, 2013
32. Miller DJ, Mejicano GC: Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: Case report and literature review. *Clin Infect Dis* 33(4):523-530, 2001
33. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D: Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: A systematic review. *Crit Care* 15(6):R287, 2011
34. Oksi J, Finnilä T, Hohenthal U, Rantakokko-Jalava K: *Candida dubliniensis* spondylodiscitis in an immunocompetent patient. Case report and review of the literature. *Med Mycol Case Rep* 3:4-7, 2013
35. Sethi S, Siraj F, Kalra KL, Chopra P: *Aspergillus* vertebral osteomyelitis in immunocompetent patients. *Indian J Orthop* 46(2):246-250, 2012
36. Pääkkönen M, Kallio MJ, Kallio PE, Peltola H: Sensitivity of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in childhood bone and joint infections. *Clin Orthop Relat Res* 468(3):861-866, 2010

37. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, Pastore D, Picardi M, Bonini A, Chierichini A, Fanci R, Caramatti C, Invernizzi R, Mattei D, Mitra ME, Melillo L, Aversa F, Van Lint MT, Falcucci P, Valentini CG, Girmenia C, Nosari A: The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 91(8):1068-1075, 2006
38. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM: Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50(8):1101-1111, 2010
39. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD: Executive summary: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62(4):409-417, 2016
40. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JAH, Bennett JE: Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 63(4):e1-e60, 2016
41. Perna A, Ricciardi L, Fantoni M, Taccari F, Torelli R, Santagada DA, Fumo C, Tamburrelli FC, Proietti L: Spontaneous vertebral aspergillosis, the state of art: A systematic literature review. *Neurospine* 18(1):23-33, 2021
42. Richaud C, De Lastours V, Panhard X, Petrover D, Fantin B, Lefort A: Candida vertebral osteomyelitis (CVO) 28 cases from a 10-year retrospective study in France. *Medicine (Baltimore)* 96(31):e7525, 2017
43. Salzer HJF, Burchard G, Cornely OA, Lange C, Rolling T, Schmiedel S, Libman M, Capone D, Le T, Dalcolmo MP, Heyckendorf J: Diagnosis and management of systemic endemic mycoses causing pulmonary disease. *Respiration* 96(3):283-301, 2018
44. Schilling A, Seibold M, Mansmann V, Gleissner B: Successfully treated *Candida krusei* infection of the lumbar spine with combined caspofungin/posaconazole therapy. *Med Mycol* 46(1):79-83, 2008
45. Schwartz IS, Muñoz JF, Kenyon CR, Govender NP, McTaggart L, Maphanga TG, Richardson S, Becker P, Cuomo CA, McEwen JG, Sigler L: Blastomycosis in Africa and the Middle East: A comprehensive review of reported cases and reanalysis of historical isolates based on molecular data. *Clin Infect Dis* 73(7):e1560-e1569, 2021
46. Susianti H, Parmadi L, Firani NK, Setyawan UA, Sartono TR: Diagnostic value of serum human Galactomannan aspergillus antigen and 1,3-beta-D-glucan in immunocompromised patient suspected fungal infection. *J Clin Lab Anal* 35(6):e23806, 2021
47. Thompson GR 3rd, Le T, Chindamporn A, Kauffman CA, Alastruey-Izquierdo A, Ampel NM, et al. Global guideline for the diagnosis and management of the endemic mycoses: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology. *Lancet Infect Dis* 21(12):e364-e374, 2021
48. Wajchenberg M, Astur N, Kanas M, Camargo TZS, Wey SB, Martins DE: *Candida parapsilosis* infection after lumbosacral arthrodesis with a PEEK TLIF interbody fusion device: Case report. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)* 56(3):390-393, 2021
49. Valancius K, Hansen ES, Høy K, Helmig P, Niedermann B, Bünger C: Failure modes in conservative and surgical management of infectious spondylodiscitis. *Eur Spine J* 22(8):1837-1844, 2013
50. Vallejo C, Barberán J: Empirical antifungal treatment: A valid alternative for invasive fungal infection. *Rev Esp Quimioter* 24(3):117-122, 2011
51. van Ooij A, Beckers JM, Herpers MJ, Walenkamp GH: Surgical treatment of aspergillus spondylodiscitis. *Eur Spine J* 9(1):75-79, 2000
52. Zou M, Tang L, Zhao S, Zhao Z, Chen L, Chen P, Huang Z, Li J, Chen L, Fan X: Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One* 7(8):e43347, 2012