

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA İNVAZİV FUNGAL
ENFEKSİYONLAR**

Dr. Aslı ÖNCEL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKUT LÖSEMİ HASTALARINDA İNVAZİV FUNGAL
ENFEKSİYONLAR**

Dr. Aslı ÖNCEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ

ANKARA

2020

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesi'ne göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Aslı ÖNCEL

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları bölümünde uzmanlık eğitimim sırasında değerli bilgileriyle bana yol gösteren ve tez çalışmamda öncülük eden Prof. Dr. Lütfi ÇÖPLÜ hocama, bilimsel çalışma sevgisi kazandıran ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Ahmet Uğur DEMİR hocama ve bilimsel katkılarının yanı sıra olgu yaklaşımlarındaki pratik bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, manevi desteklerini hep hissettiğim bölümümüzdeki diğer çok değerli hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam sırasında olgularından yararlandığım Hematoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yahya BÜYÜKAŞIK hocama ve klinik ve mikrobiyolojik bilgilerinden yararlandığım Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ömrüm UZUN hocama,

Eğitim ve çalışma sürecimi benimle paylaşan, bölümde saygı ve sevgi içinde birlikte çalıştığımız uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyen ve yalnız bırakmayan sevgili aileme,

Çok teşekkür ederim.

Saygılarımla,

Dr. Aslı ÖNCEL

Ankara

2020

ÖZET

Öncel, A., Akut Lösemi Hastalarında İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2020. Bu çalışmada erişkin akut lösemi hastalarında invaziv fungal enfeksiyonların (İFE) dağılımının, risk faktörlerinin ve etken spektrumunun belirlenmesi, EORTC/MSG kriterlerine göre değerlendirilmesi, tanı yöntemi olarak bronkoalveolar lavaj (BAL)'ın etkinliğinin araştırılması ve sağkalım analizlerinin yapılması amaçlandı. 2003-2020 yıllarında yataklı servis veya yoğun bakım ünitesinde yatışı yapılarak takip edilen 502 hastada İFE insidansı %33,1 olarak saptandı. Akut lösemi türüne göre İFE gelişme riskinde farklılık saptanmazken, AML ve ALL hastalarında insidans %33 olarak gösterildi. En sık akciğer tutulumu (%93,4) belirlenirken akciğer tutulumunun sağkalım veya ölüm riski üzerine etkisi olmadığı görüldü. İFE saptanan hastalarda klinik olarak en sık semptom ateş (%79,5) olurken en sık görülen Toraks BT bulgusu makronodüller (%77,7) ve en sık etken *Aspergillus* olarak saptandı. Tanıdaki gecikmelerin önüne geçilebilmesi için EORTC/MSG tarafından oluşturulan tanı kriterlerine göre 32 (%19,3) hasta kanıtlanmış İFE, 35 (%21,1) hasta olası İFE, 99 (%59,6) hasta mümkün İFE olarak tanımlandı. Sadece kanıtlanmış ve olası İFE değerlendirildiğinde ise İFE insidansı %13,3 olarak belirlendi. Hastaların tümü hematolojik maligniteleri nedeniyle EORTC/MSG'nin İFE için gerektirdiği konak faktörüne sahipken kanıtlanmış veya olası İFE tanısı için ek olarak klinik ve mikolojik kriterlere ihtiyaç vardı. *Aspergillus* GM antijen testi 39 (%23,5) hastada serumda ve 6 (%3,6) hastada BAL sıvısında pozitif saptanmıştı. 13 (%7,8) balgam kültürü ve 4 (%2,4) BAL sıvısı kültüründe ise fungal elemanlar gösterilmiş veya patojen üretilmişti. İFE saptanan toplam 26 hastaya BAL uygulanmış, 10 hastada kanıtlanmış veya olası İFE olarak tanıya katkı sağlanmıştı. Buna göre çalışmamızda BAL etkinliği %38,4 olarak belirlendi. İFE gelişme riskinin nötropeni saptanan 136 (%81,9) hastada 3,5 kat arttığı (%95 güven aralığı (GA): 2,248, 5,531), yoğun bakım izlemi olan 64 (%38,6) hastada 2,5 kat arttığı (%95 GA: 1.669, 3.801) ve mekanik ventilator (MV) uygulanan 42 (%25,3) hastada 1,8 kat arttığı (%95 GA: 1.195, 2.997) gösterildi.

Kanıtlanmış İFE olgularından izole edilen ana patojen *Aspergillus* (14, %43,8) olmakla birlikte *Candida* (9, %28,1), *Mucor* (8, %25,0) ve PCP (1, %3,1) patojenleri de saptandı. Çalışmamız antifungal etkinlik veya güvenilirliğini göstermeyi hedefleyen bir çalışma olmamakla birlikte çalışmaya dahil edilen neredeyse tüm hastalara antifungal profilaksi verilmiş olduğu, hastaların izlemlerine göre ampirik, preemtif veya hedefe yönelik antifungal tedavi uygulandığı görüldü. Antifungal ajan olarak en sık Vorikonazol (%24,1) kullanıldığı tespit edildi. İFE saptanan hastaların ortalama sağkalım süresi 5 (1,9-8) ay olarak belirlendi. Yoğunbakım izlemi olmayan hastaların ortalama sağkalım süresi 13 ay iken yoğun bakım izlemi olanlarda 1 ay olarak saptandı ve ölüm riskinde 2,49 kat artış belirlendi. MV uygulanmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 62 ay iken MV uygulananlarda 4,4 ay olarak tespit edildi ve ölüm riskinde 3,82 kat artış saptandı. *Mucor*'un sağkalım ortancası (1 ay) diğer patojenlere göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulundu. BAL yapılan ve yapılmayan hastalarda İFE tanısında veya sağkalımda anlamlı fark saptanmadı. Çalışmanın sonlandırıldığı tarih itibariyle İFE saptanan 166 hastanın 116 (%69,9)'sında İFE ilişkili ölüm tespit edildi.

Bu sonuçlara göre, akut lösemi hastalarında İFE'nin önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğu, en sık akciğer tutulumunun görüldüğü, balgam ve BAL sıvısı gibi akciğer örneklerinin tanıya katkı sağladığı, nötropeni, yoğun bakım izlemi ve MV uygulanmasının İFE gelişiminde risk faktörü olduğu ve ölüm riskini arttırdığı ve daha önceki çalışmalar da dikkate alınarak hematolojik maligniteli hastalarda küf etkenlerinin giderek artmakta olduğu söylenebilir. Hematolojik maligniteli hastaların tanı ve tedavilerini sağlayan bir merkez olarak akut lösemi hastalarında İFE yaklaşımında, yoğun kemoterapi alan ve/veya hematopoietik kök hücre nakil alıcısı olan hastalarda İFE'nin akılda tutulmasını, hastaların klinik izlemleri sırasında aynı zamanda mikrobiyolojik, serolojik ve radyolojik yöntemlerle de takip edilmelerini, gereği halinde bronkoskopi veya doku biyopsisi gibi invaziv tanı yöntemleri ile değerlendirilmelerini öneririz.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv fungal enfeksiyon, akut lösemi, bronkoalveolar lavaj, galaktomannan, hematolojik malignite.

ABSTRACT

Oncel, A., Invasive Fungal Infections in Acute Leukemia Patients, Hacettepe University School of Medicine Department of Chest Diseases Specialty Thesis, Ankara, 2020. In this study, we aimed to determine the distribution of invasive fungal infections (IFI), risk factors and agent spectrum, to evaluate them according to the EORTC/MSG criteria, to investigate the efficiency of bronchoalveolar lavage (BAL) as a diagnostic method and to perform survival analysis in adult acute leukemia patients. The incidence of IFI was found to be 33.1% in 502 patients who were followed up in an inpatient ward or intensive care unit between 2003 and 2020. While there was no difference in the risk of developing IFI according to the type of acute leukemia, the incidence was shown as 33% in patients with AML or ALL. Lung involvement was found to be the most (93.4%), however it affected neither survival time nor death risk. The most common clinical symptom in patients with IFI was fever (79.5%), the most common thoracic CT finding was macronodules (77.7%) and the most common agent was *Aspergillus*. According to the definition criteria established by EORTC/MSG to avoid delays in diagnosis, 32 (19.3%) patients were defined as proven IFI, 35 (21.1%) patients as probable IFI, and 99 (59.6%) patients as possible IFI. When only proven and probable IFI were evaluated, the incidence of IFI was determined as 13.3%. All patients included in the study had the host factor required by EORTC/MSG, due to their haematological malignancies, when additional clinical and mycological criteria were required for the diagnosis of proven or possible IFI. *Aspergillus galactomannan (GM)* antigen test has been found positive in serum in 39 (23.5%) patients and in BAL fluid in 6 (3.6%) patients. Fungal elements have been demonstrated or pathogens been produced in 13 (7.8%) sputum cultures and 4 (2.4%) BAL fluid cultures. BAL was applied to a total of 26 patients with IFI, and contributed to proven or probable IFI diagnosis in 10 patients. Hereunder, BAL efficiency was determined as 38.4% in our study. The risk of developing IFI was increased 3.5 times in 136 (81.9%) patients with neutropenia (95% confidence interval (CI): 2.248, 5.531), 2.5 times in 64 (38.6%) patients who were followed up in the intensive care unit (95% CI: 1.669, 3.801) and 1.8 times (95% CI: 1.195, 2.997) in 42 (25.3%) patients who underwent mechanical ventilator (MV).

Although the main pathogen isolated from proven IFI cases was *Aspergillus* (14, 43.8%), *Candida* (9, 28.1%), *Mucor* (8, 25.0%) and *PCP* (1, 3.1%) were also detected. Our study was not aimed to detect antifungal efficacy or safety, however it was observed that almost all patients were given antifungal prophylaxis, and adapted to empirical, preemptive or targeted antifungal therapy according to the follow-up. Voriconazole (24.1%) was used the most as an antifungal agent. The mean survival time of patients with IFI was determined as 5 (1.9-8) months. While the mean survival time of patients without intensive care follow-up was 13 months, it was 1 month in patients with intensive care follow-up, and also a 2.49-fold increase in death risk was found. Similarly, while the mean survival time of patients who did not receive MV was 62 months, it was 4.4 months in patients who were administered MV, and also a 3.82-fold increase in death risk was found. The mean survival time of *Mucor* infection (1 month) was found to be statistically significantly lower than other pathogens. There was no significant difference in IFI diagnosis or survival time between patients who were applied BAL or not. As of the termination date of the study, IFI-related deaths were detected in 116 (69.9%) of 166 patients with IFI.

According to the results, IFI is an important cause of morbidity and mortality in acute leukemia patients. Lung involvement is seen the most and lung samples such as sputum or BAL fluid can contribute to the diagnosis. Also neutropenia, intensive care follow-up and MV administration are associated with an increased risk in the development of IFI and of death, and mold agents are gradually increasing in patients with haematological malignancies, considering the previous studies. Finally, as a center that provides diagnosis and treatment of patients with haematological malignancies, we recommend in the IFI approach in patients with acute leukemia, to be aware of IFI in patients receiving intensive chemotherapy and/or recipients of haematopoietic stem cell transplantation, and to evaluate with microbiological, serological and radiological tests during the clinical follow-up, and if necessary, to apply invasive diagnostic methods such as bronchoscopy or tissue biopsy.

Key Words: Invasive fungal infection, acute leukemia, bronchoalveolar lavage, galactomannan, hematologic malignancy.

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Mantarların Genel Özellikleri	2
2.1.1. Maya Mantarları	2
2.1.2. Küf Mantarları	3
2.2. Hematolojik Maligniteler	3
2.2.1. Akut Lösemiler	3
2.2.2. Kronik Lösemiler	4
2.3. Tanımlar	6
2.4. Pulmoner Fungal Enfeksiyonlar	9
2.5. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri	10
2.6. Epidemiyoloji	12
2.7. Klinik	14
2.7.1. Aspergilloz	14
2.7.2. Kandidiazis	17
2.7.3. Mukormikoz	18
2.7.4. Kriptokokoz	18
2.7.5. Pneumocystis jirovecii pnömonisi	19
2.8. Tanı Yöntemleri	19
2.8.1. Mikrobiyolojik Yöntemler	19
2.8.2. Radyolojik Yöntemler	20
2.8.3. Serolojik Yöntemler	22

2.8.4. Moleküler Yöntemler	24
2.9. Tedavi Stratejileri	24
2.9.1. Profilaksi	25
2.9.2. Ampirik Tedavi	25
2.9.3. Preemptif Tedavi	26
2.9.4. Etkene Yönelik Tedavi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta Özellikleri	28
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	28
3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	28
3.2. Verilerin Toplanması	29
3.3. Verilerin Kaydedilmesi	29
3.4. Hastalarda İFE Değerlendirmesi	29
3.5. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32
4.1. Demografik Veriler, Medikal Bilgiler ve İFE Risk Faktörlerinin Analizi	32
4.2. İFE Saptanan Hastalarda Semptom ve Bulguların Analizi	35
4.2.1. İFE Tanısı Sırasında Semptomlar	35
4.2.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları	35
4.2.3. Mikolojik Tetkikler	36
4.3. İFE Saptanan Hastalarda Tutulum Yeri	37
4.4. İFE Tedavisi	37
4.5. Sağkalım Analizleri	38
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER	69
EK-1. Veri Toplama Formu	69
EK-2. Etik Kurul Onayı	70

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABPA	: Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalovirus
EORTC/MSG	: Avrupa Kanser Arastırma ve Tedavi Organizasyonu / Mantar Çalışma Grubu; <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer / Mycosis Study Group</i>
GM	: Galaktomannan
GVHD	: Graft-versus-host-disease
HIV	: İnsan immünyetmezlik virüsü; <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
İA	: İnvaziv Aspergilloz
İFE	: İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar
İPA	: İnvaziv Pulmoner Aspergilloz
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PCP	: Pneumocystis jirovecii Pnömonisi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu; <i>Polymerase Chain Reaction</i>
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör-alfa
USG	: Ultrasonografi
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Fungal Patojenlerin Görülme Sıklığı.....	34
Şekil 2. İFE Saptanan Hastalarda Görülen Semptomların Sıklığı.....	35

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Kanıtlanmış İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri [31].	7
Tablo 2. Olası İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri [31].	8
Tablo 2. (Devam) Olası İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri [31].	9
Tablo 3. Kritik Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar için Risk Faktörleri [36].	12
Tablo 4. Galaktomannan Yanlış Pozitifliği veya Yanlış Negatifliği Yapan Etkenler [98-100].	23
Tablo 5. Fungal Pnömonilerde Etkene Yönelik Antifungal Ajanlar [114].	27
Tablo 6. Demografik Verilerin ve Medikal Bilgilerin Analizi.	32
Tablo 8. Fungal Patojenlerin İFE Tanımlarına Göre Dağılımı.	34
Tablo 9. İFE Saptanan Hastaların Toraks BT'lerinde Sık Görülen Bulgular.	36
Tablo 10. İFE Tanısında Kullanılan Mikolojik Tetkikler.	36
Tablo 12. Antifungal Tedaviler.	38
Tablo 13. Cinsiyete Göre Sağkalım Analizi.	38
Tablo 14. Yaşa Göre Sağkalım Analizi.	39
Tablo 15. Akut Lösemi Türüne Göre Sağkalım Analizi.	40
Tablo 16. Nötropeni Varlığına Göre Sağkalım Analizi.	40
Tablo 17. Akciğer Tutulumuna Göre Sağkalım Analizi.	41
Tablo 18. Yoğun Bakım İzlemine Göre Sağkalım Analizi.	42
Tablo 19. Mekanik Ventilasyon Uygulanmasına Göre Sağkalım Analizi.	42
Tablo 20. İFE Saptanan Hastalarda Ölüm Riskinin Analizi.	43
Tablo 21. İFE Saptanan Hastalarda Ölüm Riskine Etki Eden Faktörlerin Analizi.	43
Tablo 22. EORTC/MSG Tanımlarına Göre Sağkalım Analizi.	44
Tablo 23. Fungal Patojene Göre Sağkalım Analizi.	45

1. GİRİŞ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), maya veya küf mantarları ile şiddetli, sistemik bir hastalık tablosunu tanımlamaktadır. Hematolojik maligniteli hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir ve sıklıkla konak savunma mekanizmalarının bütünlüğünün bozulması sonucu gelişir [1]. Epizotlara göre değişiklik göstermekle birlikte hematolojik maligniteli hastalar arasında İFE'nin genel insidansı akut lösemi hastalarında % 10, allojenik hematopoetik kök hücre nakil alıcılarında %10-20 olarak rapor edilmiştir [2]. Sıklığı giderek artan bu enfeksiyonlar sadece immunsuprese hastalarda değil, çeşitli risk faktörleri taşıyan farklı hasta gruplarında da görülmeye başlanmıştır. Öte yandan sık görülen *Candida* ve *Aspergillus* gibi etkenlere ek olarak, günümüzde daha önceleri nadir rastlanılan mantarlar da giderek artan oranda etken olarak saptanmaya başlanmıştır [3].

En sık görülen İFE fungal pnömonidir [4]. Pulmoner tutulum hastaların tedavisini zorlaştıran belirli özellikler gösterir. Tanıda histopatolojik ve mikrobiyolojik (kültür, seroloji ve moleküler) yöntemlere ek olarak görüntüleme yöntemlerinden de yararlanılmaktadır. İnvaziv bir tanı yöntemi olan bronkoalveolar lavaj (BAL) tanıya katkı sağlamaktadır. Morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Hematolojik maligniteli hastalara tanı ve tedavi sağlayan merkezlerde invaziv fungal enfeksiyonlara yaklaşımda uygun stratejiyi belirlemek amacıyla lokal epidemiyolojinin bilinmesi, risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve hızlı tanı ve tedavinin sağlanması önem kazanmaktadır.

Bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde akut lösemi tanısı ile takip edilmiş, kemoterapi almış ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan hasta grubunda gelişen İFE dağılımının, risk faktörlerinin ve etken spektrumunun belirlenmesi, *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (EORTC/MSG) kriterlerine göre değerlendirilmesi, tanı yöntemi olarak BAL'ın etkinliğinin araştırılması ve sağkalım oranlarının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mantarların Genel Özellikleri

Mantarlar doğada yaygın olarak bulunan, ökaryotik hücre yapısına sahip, her tür besiyerinde ve geniş ısı aralığında üreyebilen canlılardır. Bir buçuk milyondan fazla türü olduğu tahmin edilmekle birlikte günümüze dek yaklaşık 75.000 (%5) türü tanımlanmıştır.

Tek hücreli maya formu ve çok hücreli küf formu olmak üzere iki temel morfolojik yapısı vardır. Isıya bağlı olarak her iki formda da bulunabilen mantarlara dimorfik mantarlar denir. Dimorfik mantarlar dış ortamda küf, insan vücudunda maya şeklindedirler [5].

Mantarların hücre duvarının %80-90'ı karbonhidratlardan, %10-20'si protein ve glikoproteinlerden oluşur. Karbonhidratlar; genellikle kitin ve glukun, nadiren glukun ve selülozdan oluşup mantarların patogeneğinde rol alır ve antijenik özellikleri nedeniyle hastalık tanısında kullanılmaktadır. Mantarların hücre zarı ise fosfolipid, glikoprotein ve ergosterol içeren iki tabakalı bir yapıdan oluşur [6]. Amfoterisin B, azoller gibi antifungaller ergosterol üzerinden etki ederler [7]. Bazı mantar türlerinde, polisakkarit yapıda kapsül bulunabilir. En önemli kapsüllü mantarlar *Cryptococcus neoformans* ve *Trichosporon beigelii*'dir.

2.1.1. Maya Mantarları

Tek hücreli ve tek çekirdekli olup tomurcuklanma veya eşeyli sporlanma ile çoğalırlar. Maya hücresinin bir bölümünün uzamasıyla tomurcuklanma (blastokonidyum) oluşur. Bazı mayalarda blastokonidyum ana hücreden ayrılamaz ve hif benzeri tarzda uzayarak psödohif (yalancı hif) denilen yapıyı oluşturur. *Candida* cinsi mantarlar hem gerçek hif hem de psödohif oluşturabilirler. *Candida albicans* nadiren gerçek hif oluştururken ana hücreden boğum yapmadan borucuk şeklinde uzar ve "germ-tüpü" adı verilen yapıyı oluşturur [6].

Bu yapının mikroskop altında görülmesine dayalı "germ-tüpü testi" *C. albicans* ve *C. albicans* dışı maya ayırımında kullanılmaktadır [8].

2.1.2. Küf Mantarları

Çok hücrelidirler ve temel yapılarını hifler oluşturur. Hifleri enine bölen yapılara septa (bölme) adı verilir. Hifler septalı veya septasız olabilir. Genellikle oda ısısında (26°C) ürerler [6]. Küf mantarlarının 37 °C’de üremesi, invaziv enfeksiyon için latent patojen yeteneğinin göstergesidir [9]. İnsanda patolojik *Aspergillus* türleri arasında en sık izole edilen *Aspergillus fumigatus*’tur.

2.2. Hematolojik Maligniteler

Akut veya kronik fazda miyeloid veya lenfoid serileri içerir. Akut fazda, miyeloid serinin erken aşamasında olgunlaşma durur ve sonuçta olgun hücreler üretilemez. Bununla birlikte, kronik faz, apoptoz olmaksızın olgun hücrelerin durmadan birikmesi ile karakterizedir [10]. Tüm hematolojik maligniteler immun sistem ile ilişkilidir ve İFE riskini arttırır. Bunun nedeni T hücre disfonksiyonu (hücrel immunité), hipogammaglobulinemi (humoral immunité), kemik iliği tutulumu nedeniyle nötropeni ve kemoterapiye bağılı olarak lökopenidir [11].

2.2.1. Akut Lösemiler

Akut lösemiler, hematopoyetik kök hücrelerin olgunlaşması sırasında meydana gelen hastalık grubudur. Bu hücreler kontrolsüz şekilde çoğalıp kemik iliğinde ve kanda birikerek klinik tabloya yol açar. Organ infiltrasyonu da yapabilen akut lösemiler tedavi edilmezse hızla fatal seyredebilmektedir [10].

2.2.1.1. Akut Miyeloid Lösemi

Akut miyeloid lösemi (AML), kemik iliğinde miyeloid öncül hücrelerin klonal çoğalması ve farklılaşmasının durması ile karakterize olan bir hematolojik malignitedir. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi çeşididir. İnsidansı 3-5/100.000 düzeyindedir. Tanı anında ortalama yaş 68’dir [12].

Tanı kan ve kemik iliğinin mikroskopik değerlendirilmesi, immunfenotipik, sitogenetik ve moleküler araştırmalarla konulur. Genç hastalarda (<60 yaş) tedavi idarubisin, daunorubisin, sitozin arabinozid bazlı kemoterapilerle yapılırken [13], yaşlı hastalarda (>60 yaş) tedavi seçiminde performans durumu, klinik özellikler, sitogenetik risk grubu ve eşlik eden diğer hastalıklar dikkate alınarak tedavi rejimi

belirlenmektedir. Ciddi komorbidite durumlarında sadece destek tedavisi (hidroksiüre ve transfüzyon desteği) önerilir [14].

Remisyon sonrası tedavi konsolidasyon tedavisi ile devam eder. Bir sonraki tedavi verilmeden önce 4-6 haftalık bir bekleme süresi ile kan değerlerinin düzelmesi beklenmelidir. Bazı hasta alt gruplarının tedavisinde allojenik kök hücre transplantasyonu yararlı bulunmuştur [15]. En önemli ölüm nedenleri enfeksiyonlar, kanama, lökostatiz ve tümör lizis sendromudur [16].

2.2.1.2. Akut Lenfoblastik Lösemi

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğinde, kanda ve ekstremitelerde lenfoid öncül hücrelerin kromozomal anormallikler ve genetik değişiklikler sonucu malign transformasyonu ve çoğalmasdır. Erişkinlerde olguların %75'i B-hücre öncüllerinden gelişirken geri kalan vakalar malign T-hücrelerinden oluşmaktadır [17].

Tüm ALL olgularının üçte ikisi çocuklarda görülür. ALL 15 yaş altı çocuklarda en sık rastlanan neoplastik hastalıktır. Erişkinlerde ise insidansı 1-2/100.000 düzeyindedir. Erişkinlerde en sık görülen ikinci akut lösemidir [18].

Klinik tablo kemik iliği yetmezliğine ait belirtiler (anemi, enfeksiyon, kanama), doku infiltrasyonu, kemik ağrısı, lenfadenomegali ve bazen meninks ve testis tutulumu şeklindedir. Tedavi genellikle remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, santral sinir sistemine yönelik tedavi ve idame tedavi şeklinde yapılmaktadır [18, 19].

Çocuk ALL hastalarında günümüzde %80 düzeyinde kür şansına rağmen erişkin olgularda uzun süreli sağkalım %30-40 civarında saptanmıştır [20]. Erişkinlerde tedavi başarısının düşük olması ilerleyen yaş ile birlikte hastalığın biyolojisinin değişmesi, kötü sitogenetik özelliklerin sıklığının artmasına karşın iyi prognoz ile ilgili genetik değişikliklerin sıklığının azalmasına bağlanabilir. Öte yandan ilerleyen yaş ile birlikte eşlik eden sistemik hastalıklar ve kemoterapiye bağlı toksisite riski de artmaktadır [21, 22].

2.2.2. Kronik Lösemiler

Kemik iliğindeki olgun hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu oluşan hematolojik malignitelerdir.

2.2.2.1. Kronik Miyeloid Lösemi

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), insidansı 1-2/100.000 olan miyeloproliferatif bir neoplazmdir. Erişkinlerde yeni tanı alan lösemi olgularının yaklaşık %15'ini oluşturmaktadır [23]. KML, 9. kromozomdaki *Abelson* geninin (ABL1) 22. kromozomdaki *Breakpoint Cluster Region* (BCR) geniyle dengeli translokasyonu ((9:22) translokasyonu, *Philadelphia* kromozomu) ile karakterizedir [24]. Klinik olarak anemi, kanama ve splenomegali görülebilir.

2.2.2.2. Kronik Lenfoid Lösemi

Kronik Lenfoid Lösemi (KLL) periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda monoklonal lenfositlerin progresif olarak birikmesiyle oluşan bir neoplazmdir. Erişkinlerde en sık görülen lösemi tipidir ve tüm lösemilerin %25'ini oluşturur. Hastalık ilerledikçe lenfadenomegali, splenomegali, hepatomegali görülebilir; otoimmün hemolitik anemi gelişebilmektedir [25].

2.2.2.3. Lenfomalar

Lenfositler (B lenfosit, T lenfosit) veya NK (doğal öldürücü) hücrelerden köken alan, lenf nodlarının büyümesi ile seyreden tümöral oluşumlardır. Sıklıkla (%90) B lenfosit kökenlidirler.

Kaynaklandıkları hücrenin farklılaşma düzeyine göre değişik morfolojik, immünolojik ve klinik özellikler gösterebilirler. Günümüzde en sık kullanılan sınıfama *World Health Organisation* (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından düzenlenen sınıflandırma sistemidir [26].

2.2.2.4. Multipl Miyelom

Multipl miyelom (MM), kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterizedir. Hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu ve tüm malignitelerin yaklaşık %1'ini oluşturur. Tanıda laboratuvar bulguları olarak kemik iliğinde %10'dan fazla plazma hücresi görülmesi, kan serumunda ve/veya idrarda monoklonal protein (paraprotein) saptanması, anemi ve hiperkalsemi; radyolojik bulgular olarak ise akciğer radyografisinde jeneralize osteopeni ve/veya litik kemik leyonları görülmesi anlamlıdır. Tüm MM vakalarının yaklaşık %75'inde paraprotein

(M proteini) bir tip immunoglobulin ile oluşur. Olguların yaklaşık %60'ında *Bence-Jones* proteini olarak bilinen anormal bir protein de idrarda bulunabilir. Kanda veya idrarda paraprotein miktarının ölçülmesi, miyelom tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde değerlidir [27, 28].

2.3. Tanımlar

Ateş: Oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^{\circ}\text{C}$ arası sıcaklık ölçümüdür [29].

Nötropeni: Nötrofil düzeyi $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olan veya nötrofil düzeyi $500-1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlardır.

Ayrıca;

- Derin nötropeni (nötrofil düzeyi $< 100/\text{mm}^3$),
- Nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü,
- Nötropeni süresinin 10 günden uzun olması

nötropenik hastada enfeksiyon gelisme olasılığını arttıran faktörler olarak belirlenmiştir [29].

Febril Nötropeni: Ateş ve malignite sendromu olarak tanımlanmıştır. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda kendini sınırlayıcı benign epizodlardan hayatı tehdit edici enfeksiyonlara kadar ilerleyebilen, sıklıkla hematolojik maligniteli hastalarda özellikle kemoterapi sonrası gelişen bir durumdur [30].

İnvaziv Fungal Enfeksiyon: İFE'nin klinik ve epidemiyolojik araştırmalar için 2002 yılında EORTC/MSG tarafından yapılan ayrıntılı tanımlaması, Eylül 2020'de revize edilmiştir. Güncel EORTC/MSG sınıflandırması aşağıdaki gibidir [31].

- **Kanıtlanmış (proven) İFE:** Etkilenen organdan alınan örneğin histolojik incelemesinde ya da kültüründe mantar saptanmasıdır. Kanıtlanmış İFE kriterleri Tablo-1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Kanıtlanmış İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri [31].

Mantar	Mikroskopik Analiz: Steril materyal	Kültür: Steril materyal	Kan	Serolojik Analiz	Doku Nükleik Asit Tanısı
Küf	İğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilmiş örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde hif veya maya benzeri yapıların görülmesi ve ek olarak ilişkili doku hasarı	BAL sıvısı, paranazal veya mastoid sinüs örneği ve idrar dışında, normalde steril, klinik veya radyolojik olarak enfeksiyon süreciyle uyumlu anormallik gösteren vücut bölgesinden steril koşullarda alınan örnekte küf üremesi	Enfeksiyon hastalığı ile uyumlu süreçte kan kültüründe küf üremesi	Uygulanamaz	Formolle sabitlenmiş parafine gömülü dokuda küf görüldüğünde fungal DNA'nın PCR ile çoğaltılması ve dizin analizi yapılması
Maya	Normalde steril vücut bölgesinden (mukoz membranlar dışında) iğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilmiş örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde maya hücreleri görülmesi (örn: <i>Cryptococcus</i> türleri için kapsüllü tomurcuklanan mayalar veya <i>Candida</i> türleri için psödohipler ya da gerçek hifler)	Normalde steril, klinik veya radyolojik olarak enfeksiyon süreciyle uyumlu anormallik gösteren vücut bölgesinden steril koşullarda alınan örnekte (24 saatten önce ekilmiş olanlar dahil) maya üremesi	Kan kültüründe maya (örn: <i>Cryptococcus</i> veya <i>Candida</i> türleri) veya maya benzeri mantar (<i>Trichosporon</i> türleri) üremesi	Dissemine kriptokokoz tanısında kanda kriptokokal antijen pozitifliği	Formolle sabitlenmiş parafine gömülü dokuda maya görüldüğünde fungal DNA'nın PCR ile çoğaltılması ve dizin analizi yapılması
PCP	Organizmanın konvansiyonel veya immunfloresan boya kullanılarak doku, BAL sıvısı, balgamda mikroskopik olarak saptanması	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Uygulanamaz
Endemik mikozlar	Etkilenen bölgeden alınan örnekte histopatoloji veya direkt mikroskobî ile mantarın ayırt edici yapısının görülmesi	Etkilenen bölgeden alınan örneğin kültüründe mantar üremesi	Kan kültüründe mantar üremesi	Uygulanamaz	Uygulanamaz

BAL: Bronkoalveolar lavaj, PCR: Polymerase Chain Reaction, PCP: Pneumocystis jirovecii Pnömonisi

- **Olası (probable) İFE:** En az 1 konak kriteri, 1 klinik kriter ve mikolojik kanıt varlığı gerekmektedir. Olası İFE kriterleri Tablo-2’de gösterilmektedir.
- **Mümkün (possible) İFE:** En az 1 konak kriteri ve 1 klinik kriter varlığında mikolojik kanıt saptanamamasıdır.

Tablo 2. Olası İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri [31].

Konak kriterleri:
<ul style="list-style-type: none"> • Nötropeni (nötrofil sayısı $<500 /\text{mm}^3$, 10 günden uzun süre ile) • Hematolojik malignite • Allojenik hematopoietik kök hücre nakil alıcısı olmak • Solid organ nakil alıcısı olmak • Uzamış kortikosteroid kullanımı (ABPA dışında, son 60 gün içinde ≥ 3 hafta en az 0,3 mg/kg/gün) • Son 90 gün içinde T hücre baskılayıcı ajan ile tedavi (Kalsinörin inhibitörleri, TNF-alfa blokörleri, lenfosit -spesifik monoklonal antikolar, nükleozid analogları gibi) • Kalıtsal ciddi immün yetmezlik (kronik granülomatöz hastalık, ciddi kombine immüne yetmezlik gibi) • Akut GVHD Evre III veya IV (bağırsak, akciğer veya karaciğer tutulumu olan, steroid ile birinci basamak tedaviye refrakter)
Klinik kriterler:
<p><u>Pulmoner aspergilloz</u> Aşağıdaki 4 BT bulgusundan birinin varlığı,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Çevresinde halo işareti olarak veya olmadan, iyi sınırlı, yoğun içerikli lezyon • Hava-hilal bulgusu • Kavite • Kama şeklinde ve segmental veya lobar konsolidasyon <p><u>Diğer pulmoner küf enfeksiyonları</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner aspergilloz gibi, ek olarak ters-halo bulgusu <p><u>Trakeobronşit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bronkoskopik incelemede trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar varlığı <p><u>Sinonazal enfeksiyon</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı da dahil) • Siyah eskar içeren nazal ülser • Paranazal sinüsten kemiğe ve orbitaya uzanım gösteren lezyon <p><u>Santral sinir sistemi enfeksiyonu</u> Aşağıdakilerden en az birinin varlığı,</p> <ul style="list-style-type: none"> • Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı • Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya BT’de meningeal tutulum

Tablo 2. (Devam) Olası İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri [31].

Mikolojik kriterler:
<u>Direkt testler (direkt mikroskopi veya kültür)</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Kültürde küf üremesi (<i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Zygomycetes</i> ya da <i>Scedosporium</i> türleri) • Balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırça sürüntüsü veya sinüs aspirasyon örneğinin mikroskopik incelemesinde küf düşündüren fungal eleman varlığı
<u>İndirekt testler (Galaktomannan antijeni veya PCR, sadece <i>Aspergillus</i> için)</u>
Plazma, serum, BAL sıvısı veya BOS'ta galaktomannan antijeni saptanması; aşağıdakilerden biri,
<ul style="list-style-type: none"> • Serum veya plazma: $\geq 1,0$ • BAL sıvısı: $\geq 1,0$ • Serum veya plazma: $\geq 0,7$ ve BAL sıvısı $\geq 0,8$ • BOS: $\geq 1,0$
Aspergillus PCR, aşağıdakilerden biri,
<ul style="list-style-type: none"> • Plazma, serum ya da 2 veya daha fazla ardışık tam kan PCR test pozitifliği • BAL sıvısında 2 veya daha fazla PCR test pozitifliği • En az 1 plazma, serum veya tam kan ve 1 BAL sıvısı PCR pozitifliği
ABPA: Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz, TNF-alfa: Tümör nekroz faktör-alfa, GVHD: Graft-versus-host-disease, BT: Bilgisayarlı tomografi, PCR: Polimerase Chain Reaction, BAL: Bronkoalveolar lavaj, BOS: Beyin-omurilik sıvısı

Bu sınıflamaya göre, olası İFE sadece immunsuprese hastalar için kullanılabilirken kanıtlanmış İFE immun sistemden bağımsız olarak herhangi bir hasta için geçerli olabilmektedir. (1,3)-beta-D gluklan herhangi bir invaziv küf enfeksiyonunda mikolojik kriter kabul edilmemektedir [31].

2.4. Pulmoner Fungal Enfeksiyonlar

Pulmoner fungal enfeksiyonlar, özellikle immunsuprese hastalarda ciddi bir klinik problemdir. Bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha az sıklıkta görülmekle birlikte, son yıllarda immunsuprese hasta sayısının artmasıyla pulmoner fungal enfeksiyon insidansı da artmaktadır [32].

Pulmoner fungal enfeksiyon, en sık görülen İFE'dir [4]. Sporların inhalasyonundan sonra veya latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile meydana gelebilir. Hematojen diseminasyon nadir görülmekle birlikte özellikle immun sistemi baskılanmış hastalarda gerçekleşir. İnsanlarda başlıca pulmoner fungal enfeksiyon etkenleri invaziv aspergilloza (İA) neden olan *Aspergillus*, PCP'ye neden olan *Pneumocystis* ve kriptokokoza neden olan *Cryptococcus*'tur [33]. Enfekte hasta

asemptomatik seyredebilir; öksürük, hemoptizi, ateş gibi semptomları olabileceği gibi allerji ya da hayatı tehdit edebilecek değişkenlikte semptomlar gösterebilir [34]. Akciğer radyografisinde pnömoni varlığı ve lokalizasyonu, toraks bilgisayarlı tomografisinde etkene spesifik özellikler, komplikasyonlar ve tedavi yanıtı saptanabilir [35].

Pulmoner tutulum hastanın tedavisini zorlaştıran belirli özelliklere sahiptir. Mantar varlığı gerçek bir enfeksiyonu gösterebilmekle birlikte, sıklıkla yalnızca solunum yollarının kolonizasyonunu işaret etmekte ve çok farklı bir yönetim ve prognoza yol açmaktadır. Kolonizasyon ve enfeksiyon ayrımı kolay değildir. Çoğu zaman antifungal tedavi başlanır ve bununla ilişkili olarak yan etki ve maliyet artar. Öte yandan, mantar enfeksiyonlarında tedavinin geciktiği durumlarda yüksek mortalite görülmektedir. Son yıllarda geliştirilen yeni antifungaller ve bazıları için yeni uygulama yolları, klinisyenlerin antifungal ajan seçimini zorlaştırabilmektedir [36].

Kritik hastalarda solunum yolu fungal enfeksiyonları üzerine yapılan bir çalışmada *Candida spp.* çeşitli vücut alanlarından alınan örneklerden izole edilebilmişken neredeyse tüm *Aspergillus spp.* solunum yolu örneklerinden izole edilebilmiştir. Diğer fırsatçı patojen mantarlar ise %1'den az sıklıkla gösterilebilmiştir [37].

2.5. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar İçin Risk Faktörleri

Son yıllarda İFE görülme sıklığı giderek artmaktadır. Sağlık merkezlerinde İFE sıklığında artış görülmesi İFE'nin hastane yatışı yapılarak tedavi edilen hastalar için önemli bir enfeksiyöz komplikasyon olduğunu göstermektedir [38]. İmmun sistemin baskılanması, deri gibi anatomik bariyerlerin bozulması mantar enfeksiyonları için başlıca risk faktörlerindedir [3].

Muskett ve arkadaşları tarafından yapılan, İFE'de risk faktörlerinin incelendiği 13 çalışmanın değerlendirildiği derlemede cerrahi, total parenteral nütrisyon, fungal kolonizasyon, renal replasman tedavisi, enfeksiyon ve sepsis, mekanik ventilasyon ve diyabet gibi risk faktörleri İFE gelişiminde risk faktörü olarak bulunmuştur [39]. Kritik hastalarda İFE risk faktörleri Tablo 3'te yüksek, orta ve düşük risk grubu olarak sınıflandırılmıştır [36].

Hematolojik maligniteli hastaların tıbbi öyküleri, aldıkları immunsupresif tedaviler ve hastalığın evresi bu hastalarda enfeksiyon gelişiminde ve enfeksiyona bağlı mortalitede önemli rol oynamaktadır. Sitotoksik kanser kemoterapisinin kullanımının artmasına bağlı gelişen nütropenik ateş ve enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar için zemin hazırlamaktadır. İlk kez Bodey ve arkadaşları tarafından 1966 yılında nütropeni süresi ve derinliği ile enfeksiyon sıklığının ilişkisi tanımlanmıştır [30]. Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon gelişimindeki en önemli risk faktörü nütropenidir. Mutlak nötrofil sayısının $500 /\text{mm}^3$ 'ün altına indiği hastalarda enfeksiyon riski belirgin olarak artmakta, $100 /\text{mm}^3$ altına indiği hastalarda ise ciddi enfeksiyon ve bakteriyemi oranları çok yükselmektedir [40]. Enfeksiyon sıklığını ve ağırlığını belirlemede nütropeni süresi de önemli bir faktördür. Uzamış nütropenide enfeksiyon epizodları daha sık ve ağır seyretmektedir [41].

Febril nütropeni kanser hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Febril nütropeni gelişme riski tedavi rejimleri, tedavi yoğunluğu ve hasta popülasyonu ile ilişkilidir. Bu risk, kemoterapinin ilk siklusunda, indüksiyon kemoterapisi sırasında en yüksektir ve ileri yaştaki ek hastalığı olan hastalar en yüksek riskli hasta grubunu oluşturur [42].

Daha yoğun kemoterapi programları ve başarılı KİT uygulamaları, kan transfüzyonları, koloni stimulan faktör kullanımı, santral kateter uygulanması, daha geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiklerin kullanılması ve gelişen tanısal teknikler sayesinde hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresi uzamaktadır ve hatta tam kür sağlanabilmektedir.

Hastaların mantar maruziyetini azaltmak için hava filtrasyonu, düzenli el yıkama, bitki ve çiçeklerden uzak durma gibi pratik önlemler alınabilir ve sistemik mantar enfeksiyonunu önlemek için antifungal tedavi verilebilir. Çoğu mantar enfeksiyonunun spesifik olmayan belirtileri vardır. Bu, hastalığın belirtileri ve bulgularının tanınmasını önemli kılarken klinisyenler için de tanı sürecini zorlaştırır ve çoğu zaman ampirik antifungal tedavi başlanmasını gerektirir [3, 39].

Tablo 3. Kritik Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar için Risk Faktörleri [36].

Yüksek Risk	Orta Risk	Düşük Risk
Nötropeni (<500 / mm ³)	Uzamış steroid tedavisi	Ciddi yanıklar
Hematolojik malignite	Otolog kök hücre nakli	Solid organ transplantasyonu
Akciğer transplantasyonu (profilaksi uygulanmamış)	KOAH	Steroid tedavisi (< 7 gün)
Allojenik kök hücre nakli	Hepatik siroz	Uzamış yoğunbakım yatışı (>21 gün)
	Solid organ malignitesi	Malnütrisyon
	HIV enfeksiyonu	Kardiyak cerrahi sonrası
	Akciğer transplantasyonu (profilaksi uygulanmış)	Suda boğulma
	Sistemik immün sistemi baskılayan tedavi	Multiorgan disfonksiyonu
		İnfluenza A (H1N1) enfeksiyonu

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü; *Human Immunodeficiency Virus*

İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar

2.6. Epidemiyoloji

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, steril vücut sıvılarının, kanın ve iç organların tutulumuyla nitelenen, morbidite ve mortalitesi yüksek sistemik enfeksiyonlardır ve sıklığı son 20 yılda giderek artmaktadır [43]. Bu artışın nedeni olarak günümüzde kanser ve organ nakil hastalarına uygulanan kemoterapiler, santral venöz kateter gibi invaziv araç kullanımındaki artış, immün sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artış (kök hücre ve solid organ nakli ile birlikte), antifungal profilaksi veya tedavi uygulamaları gösterilebilir [44]. Öte yandan gelişen teknoloji ve laboratuvar yöntemleriyle daha nadir etkenlerin de izole edilebilmesi epidemiyolojik verilerin değişmesine katkıda bulunmuştur.

Candida türleri geçmişten günümüze IFE'lerde en sık saptanan etkindir. Genellikle deri, ürogenital sistem ve gastrointestinal sistem florasında bulunur. En sık klinik şekli ise kandidemidir [45]. Tanıda kan kültürü duyarlılığının düşük olması, tanıya yardımcı testlerin (β -D-glukan) yaygın olarak kullanılmaması gibi nedenlerle gerçek insidansı belirlemek zordur [46]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda kandidemi

insidansı 0,56-1,23/1000 hasta yatışı olarak bildirilmiş ve yıllar içinde insidansın arttığı belirtilmiştir [47, 48]. İnvaziv kandidiaziste kaba mortalite %47 ve atfedilen mortalite %15-20 civarında saptanmıştır [49].

İnvaziv *Candida* enfeksiyonu oluşturan türlerin dağılımı coğrafi bölge ve hasta gruplarına göre değişmektedir. En sık etken *C. albicans* olarak saptanırken flukonazol duyarlılığında azalma ile birlikte *C. albicans* dışı türlere bağlı invaziv enfeksiyonların arttığı da bilinmektedir [50]. İnvaziv kandidiazis etkenlerinin araştırıldığı 1997-2016 yıllarında yürütülen çok merkezli bir çalışmada en sık etken *C. albicans* (%46,9) saptanmış ve bunu *C. glabrata* (%18,7), *C. parapsilosis* (%15,9), *C. tropicalis* (%9,3) ve diğerleri (%9,3) izlemiştir [51].

En sık izole edilen invaziv küf etkeni *Aspergillus*'un yüz civarı türü olup klinik olarak başlıca *A. fumigatus* (%62-90), *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus* saptanmaktadır [52]. Hematolojik maligniteli hastalar (nötropenik ve/veya KİT yapılanlar) İA için en riskli grubu oluşturmaktadır [53]. İA insidansı yıllar içinde artmakta olup 2010 yılında 1,8/100.000 olarak belirlenmiştir [54]. İA ciddi seyirli, yüksek riskli hasta grubunda mortalitesi %30-85'lere varabilen bir enfeksiyon hastalığıdır; ancak erken tanı ve uygun tedavi ile bu oran %50'nin altına inmektedir [55].

Mukormikoz, çok agresif seyreden anjiyoinvaziv bir enfeksiyondur. Son yıllarda duyarlı popülasyonun artmasına bağlı olarak insidansının da arttığı bildirilmiştir. Genel mortalite %50 civarındayken komorbiditeler ve hematolojik malignite tedavilerinde yoğun immunsuprese ajan kullanımına bağlı olarak bu oran dissemine enfeksiyonlarda %96'ya kadar ulaşabilmektedir [56]. Rinoserebral formu genellikle diyabetik hastalarda görülürken pulmoner mukormikoz hematolojik malignitesi olan ve/veya KİT yapılan hastalarda görülmektedir. Nakil sonrası nötropeni nedeniyle erken dönemde, GVHD'nin komplikasyonu olarak geç dönemde gözlenir. İzole edilen en yaygın tür *Rhizopus*'tur [57].

Kriptokokkoz immun sistemi baskılanmış hastalarda, en sık *C. neoformans* etkeni ile görülen sistemik mantar enfeksiyonudur. En sık görülen hastalık formu ileri dönem HIV ile enfekte ve immun sistemi baskılanmış hastalarda kriptokok menenjitidir. Antiretroviral tedavilerin yaygın kullanımıyla HIV ile ilişkili kriptokok menenjiti enfeksiyonu azalmakta ve gelişmiş ülkelerde çoğunlukla solid organ nakli (en sık böbrek) yapılan hastalarda görülmektedir [58].

Pneumocystis geleneksel olarak bir protozoa olarak kabul edilse de mantar ailesine dahil olduğu gösterilmiştir. Yılda yaklaşık 400.000 kişinin *Pneumocystis jirovecii* ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir [59]. Daha önceleri HIV ile enfekte kişilerde en yaygın fırsatçı enfeksiyon olarak görülürken antiretroviral tedavilerin kullanımı ile PCP insidansı azalmıştır. Günümüzde en riskli gruplar malignite, nakil veya romatolojik hastalıklar nedeniyle iyatrojenik olarak immun sistemi baskılanmış hastalardır [58].

2.7. Klinik

Hematolojik maligniteli hastaların %80'den fazlasında febril nötropeni gelişir. Ateş nedeni hastaların %20-30'unda klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon, %10-25'inde bakteriyemi, %45-70'inde ise açıklanamayan nedenlerdir [60]. Bu bölümde invaziv fungal enfeksiyonların klinik formları üzerinde durulmaktadır.

2.7.1. Aspergilloz

Aspergillus türleri özellikle pulmoner, gastrointestinal ve cilt tutulumu yaparak hastalarda invaziv, kronik, saprofitik ve alerjik hastalıklara sebep olmaktadır. Sağlık sistemi ve bilimsel çevrelerde hematolojik maligniteli hastalarda hayatı tehdit eden durumlara neden oldukları için büyük önem taşımaktadırlar. İnsanlarda patojenik *Aspergillus* türleri arasında en sık izole edilenler *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus*'tur [61].

Pulmoner *Aspergillus* hastalıkları şunlardır:

- Aspergilloma
- Kronik Nekrotizan “semi-invaziv” Aspergilloz
- Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
- İnvaziv Pulmoner Aspergilloz

2.7.1.1. Aspergilloma

Akciğerde kavite içerisinde fungus topu bulunmasıdır. Kötü prognostik faktörler arasında; altta yatan hastalığın şiddeti, aspergilloma sayı ve boyutunda artış, immunsupresyon, *Aspergillus* spesik immunoglobulin titresinde artış, HIV

enfeksiyonu, kaviter değişiklikler ile seyreden kronik pulmoner sarkoidoz, tüberküloz ve akciğer transplantasyonu yer almaktadır.

American Thoracic Society (ATS) kılavuzuna göre antifungal tedavi önerilmemektedir. Sadece semi-invaziv hastalığın eşlik ettiği durumlarda antifungal kullanımının yeri vardır. Masif hemoptizi görülmesi halinde bronşiyal arter embolizasyonu düşünülmesi, embolizasyon sonrası kanama olması halinde hastanın erken cerrahi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Cerrahinin kontrendike olduğu vakalarda, perkütan intrakaviter antifungal uygulama başarısına ait yeterli veri bulunmamaktadır [62].

2.7.1.2. Kronik Nekrotizan Aspergilloz (KNA)

Genellikle altta yatan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), inaktif tüberküloz, akciğer rezeksiyonu öyküsü, radyasyon tedavisi, pnömokonyoz, kistik fibrozis, nadiren de sarkoidoz gibi akciğer hastalıkları varlığında fırsatçı enfeksiyon olarak ortaya çıkar. KNA'da *Aspergillus* türleri ile oluşan akciğer harabiyeti söz konusudur. Akciğer dokusuna invazyon görülmesi ve daha öncesine ait kaviter lezyonun bulunmaması ile aspergillomadan ayrılır. İnvaziv Aspergillozdan ise, kronik süreçte meydana gelmesi ve vasküler yayılım olmaması ile ayrılır [63].

2.7.1.3. Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA)

Aspergillus antijenlerine karşı oluşan akciğerlere lokalize bir hipersensitivite reaksiyonudur. Özellikle uzun süreli astım veya kistik fibrozis hastalarında görülür. Kortikosteroid bağımlı astım hastalarının %7-14'ünün, kistik fibrozis hastalarının ise %6'sının ABPA tanı kriterlerini sağladığı tahmin edilmektedir [64, 65]. İlk olarak 1977'de Rosenberg tarafından kullanılan tanı kriterlerinin [66] günümüzde yeniden düzenlenmesiyle [67] kabul edilen tanı kriterleri aşağıdaki gibidir.

- Astım veya kistik fibrozis tanısı
- Serum total IgE > 1000 ng/mL
- *A. fumigatus* deri testi pozitifliği ya da *A. fumigatus* spesifik IgE yüksekliği
Ve ek olarak, aşağıdakilerden en az ikisi,
- Serumda *A. fumigatus* presipitan antikorları ya da spesifik IgG varlığı,
- ABPA ile uyumlu radyolojik pulmoner opasiteler

- Total eozinofili >500 hücre/ μ L olması

ABPA tedavisinde immunolojik yanıtı baskılamak için oral kortikosteroidler kullanılmaktadır. Uzun süreli kortikosteroid tedavisinin, invaziv aspergilloz riskinin artması da dahil, yan etkileri olabileceğinden tedavi modaliteleri geliştirilmiştir. Buna göre eş zamanlı düşük doz Itrakonazol kullanımının kortikosteroid dozunu azalttığı, serum IgE konsantrasyonunu düşürdüğü ve solunum fonksiyon testinde gelişme sağladığı gösterilmiştir [63].

2.7.1.4. İnvaziv Pulmoner Aspergilloz (İPA)

Aspergillus filamentlerinin bronşlara ve pulmoner parankime invazyonu ile karakterize, oldukça ciddi bir durumdur. Küf mantarlarının neden olduğu en sık pulmoner enfeksiyondur. Çoğunlukla immunsuprese hastalarda ve immunsupresyonun ilk altı ayında gelişir [68].

Aspergillus türleri, pulmoner odaktan kan yolu ile diğer organlara dissemine olabilmektedir. Santral sinir sistemine invazyona bağlı konvülsiyon, beyinde enfarkt, intrakraniyal hemoraji, menenjit veya epidural abse gelişebilir. Daha nadir olarak cilt, plevra, kalp, özofagus, böbrek, karaciğer gibi organlara hematogen yayılım gösterebilir [63].

Lösemi hastalarında İPA insidansı %12,7 olarak belirtilmiştir [69]. Allojenik kök hücre nakil alıcılarında erken post-allograft dönemde 2. haftada ve 3. ay civarında özellikle graft versus host hastalığı (GVHD)'nın kortikosteroid ve immun sistemi baskılayıcı ajanlarla tedavisi sırasında İPA riski artmıştır. Bunun dışında yoğun bakım ünitelerinde klasik şekilde immunsuprese olmayan hastalarda, lenfoproliferatif hastalıklarda ve solid organ nakli alıcılarında da İPA insidansı artmıştır [70, 71].

İnvaziv hastalığın semptom ve bulguları nonspesifiktir. İlk ve en belirgin semptom öksürük olmakla birlikte dispne, balgam, uygun antibiyotik tedavisine rağmen (>72 saat) yanıt alınamayan ateş yüksekliği ve hemoptizi olabilir. Radyolojik olarak tek veya multipl nodüler opasiteler, kavitasyon ve/veya alveoler konsolidasyon saptanabilmektedir [36, 72].

İPA tanısında gecikme, erken tedaviyi ve prognozu önemli derecede etkilemektedir. Tanıda balgam kültürleri %10-35, BAL %45-60 oranlarında yardımcıdır. Yüksek orofarengeal kolonizasyon özelliği nedeniyle yalancı pozitif

sonuçlar da saptanabilmektedir. Uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığında kültür ve yaymalarda *Aspergillus* elde edilmesi klinisyeni antifungal tedaviye yönlendirmelidir [73, 74]. Kesin tanı transtorasik veya cerrahi olarak alınan akciğer dokusu örneklerinde etkenin gösterilmesi ile konabilmektedir, ancak invaziv tanı yöntemlerinin uygulanması her zaman mümkün değildir. İPA için global ölüm oranları %30-50 civarında seyretmektedir [75].

Tedavide ilk tercih genellikle Amfoterisin B'dir. Ancak yan etki sıklığı nedeniyle kullanımı giderek sınırlanmaktadır. Tanı ve tedavi modalitelerinden ilerleyen bölümlerde detaylı bahsedilmiştir.

2.7.2. Kandidiazis

Kandida enfeksiyonları iki farklı klinik tablo ile karşımıza çıkmaktadır [49]:

- Akut Hematojen Kandidiazis
- Kronik Dissemine Kandidiazis

2.7.2.1. Akut Hematojen Kandidiazis

En yaygın görülen klinik formdur. Olguların büyük kısmında etken *Candida albicans*'tır, daha az sıklıkla *Candida tropicalis* saptanır.

Tanıda laboratuvar testlerinin kullanımı sınırlıdır. Otopsi ile kandidiyazis olduğu kanıtlanmış hastaların yalnızca 1/3'ünde kan kültüründe pozitiflik saptanmıştır. Nötropenik hastalarda kan kültüründe bir kez pozitiflik saptanması mortalitenin yüksek olması nedeniyle anlamlı kabul edilmelidir. Farklı şekillerde yorumlamak mümkün olsa da kandidemi, özellikle nötropenik hastalarda dissemine kandidiyazisin bir işareti olarak kabul edilebilir [49, 76].

Nötropenik hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen ateşin düşmemesi veya tekrar yükselmesi, hipotansiyon, miyalji ve makülopapüler deri lezyonlarının ortaya çıkması akut hematojen kandidiyazisi düşündürmelidir [49, 76, 77].

2.7.2.2. Kronik Dissemine Kandidiyaz

Kandidemi olmadan derin yerleşimli /organ tutulumu ile giden invaziv kandidiaziste %80 sıklıkta intraabdominal kandidiazis görülmektedir. Tekrarlayan

yüksek ateş ve alkalin fosfataz artışı erken bulgularıdır. Çoğu olguda hasta nötropeniden çıkıncaya kadar fark edilmez. Tanıda hepatik, splenik, renal veya pulmoner abseler bilgisayarlı tomografi ile gösterilebilir. Karaciğer biyopsisinde fungusun histopatolojik olarak gösterilebilmesine rağmen biyopsi dokusundan yapılan kültürde genellikle üreme olmaz [76, 77].

2.7.3. Mukormikoz

Zygomycetes sınıfında filamentöz yapıda mantarların neden olduğu, nadir görülen ancak çok mortal seyredabilen bir enfeksiyondur. Hematolojik maligniteli hastalarda ve kök hücre nakil alıcılarında *Aspergillus* enfeksiyonundan sonra en sık görülen invaziv küf mantar enfeksiyonudur. KİT sonrası nötropeni nedeniyle erken dönemde, GVHD'nin komplikasyonu olarak geç dönemde gözlenir [56]. Mukormikoz için risk faktörleri; uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı, viral enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu, diyabetik ketoasidoz ve demir yükleme tedavisidir [78].

Hematolojik maligniteli hastalarda en sık akciğerler tutulur. Diğer tutulum yerleri ise; paranazal sinüsler, beyin, cilt, sindirim sistemi veya birden fazla bölgenin etkilendiği dissemine hastalıktır.

Tanıda histopatoloji ya da kültür için biyopsi materyali elde edilmeye çalışılmalıdır. Ancak hematolojik maligniteli hastalarda trombositopeni nedeniyle invaziv işlemler her zaman mümkün olmayabilir. Öksürük, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizi ile başvuran hastalarda Toraks BT' de 'ters halo bulgusu' gösteren çoklu pulmoner nodüller görülmesi tanıyı güçlendirir. Rinoserebral hastalıkta ateş ve baş ağrısı şikayetleri olabilir. İleri dönemde görülen sert damak tutulumunda sert damakta koyu renkli eskar dokusu görülmesi anlamlıdır [79].

2.7.4. Kriptokokoz

En sık etken *C. neoformans*'tır. Pulmoner kriptokokoz immun sistemi baskılanmış hastalarda olabileceği gibi normal bireylerde de görülebilmektedir [4]. İmmun kompetan hastalar çoğunlukla asemptomatik seyrederek ya da halsizlik, ateş, öksürük, balgam, dispne gibi semptomları olabilir. İmmunsuprese hastalarda ise ateş, kuru öksürük ve dispne semptomları ilerleyerek hayatı tehdit eden ARDS gelişimine neden olabilir.

Kriptokokoz daha çok akciğere sınırlı kalır ve çoğunlukla altta yatan kronik akciğer hastalığı olanlarda meydana gelir [80]. Kriptokokoz ile uyumlu klinik ve radyolojik bulguları olan hastalarda balgam veya BAL sıvısında organizmanın üretilmesi tanıyı doğrular [71].

2.7.5. Pneumocystis jirovecii pnömonisi (PCP)

Hava yolu ile primer olarak ya da immun sistemin baskılanması durumunda latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile oluşabilir. PCP, hematolojik malignitelerin tedavisi veya KİT sonrası hayatı tehdit eden pnömonilere neden olabilir. Bu hastalarda mortalite oranı, özellikle KİT sonrası %30-60 olarak saptanmıştır. Hematolojik maligniteli hastalarda PCP'nin klinik seyri, HIV enfeksiyonu ile ilişkili olandan farklıdır; hastalık akut ve daha şiddetlidir, daha düşük bir mantar yüküne sahiptir ve sıklıkla kortikosteroidlerle tedaviye cevap verir [81].

PCP için risk faktörleri HIV enfeksiyonu, tekrarlayan bakteriyel pnömoni ve kilo kaybıdır. Asemptomatik seyredebileceği gibi ateş, öksürük, dispne, göğüs ağrısı gibi semptomlara da yol açabilir. Akciğer görüntülemesinde Toraks BT'de bilateral yamalı veya nodüler buzlu cam opasiteleri görülmesi hastalık için oldukça duyarlı ve özgüldür [82]. Kesin tanı sitolojik veya histopatolojik olarak solunum yolu örneklerinde kist veya trofik formların gösterilmesiyle konulur [83].

2.8. Tanı Yöntemleri

Hematolojik maligniteli hastalarda uygulanan kemoterapiler ve KİT'e bağlı yoğun immunsupresyon nedeniyle invaziv fungal enfeksiyonların sık görülmektedir. Nötropenik bir hastada inflamasyona ve enfeksiyona dair semptom ve bulgular silik veya nonspesifik olabilir. Febril nötropenik hastaların araştırılmasında klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik tanı yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir.

2.8.1. Mikrobiyolojik Yöntemler

Normal florada bulunan mikroorganizmalar nötropenik hastalarda enfeksiyon etkeni olabilir. Nötropenik hasta örnekleri incelenirken laboratuvar çalışanlarına nötropenik hasta hakkında bilgi verilmelidir. Bu sayede örneklerin farklı özellikleri göz önüne alınarak boyalı preparatlarda polimorfonükleer lökosit (PMNL)

aranmaması gerektiği bilinmeli ve PMNL görülmemesi örneğin işlem görmesine engel olmamalıdır [84]. Direkt mikroskopinin duyarlılığı birçok faktörden etkilenir. Bu yöntemle cins-tür ayırımı yapılamaz ve kesin tanı konulamaz.

Febril nütropenik hastalarda önerilen; kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü), idrar kültürü ve hastanın semptom ve bulgularına göre (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, BOS..vb.) mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri alınmasıdır. Hastaların genel durum bozukluğu, altta yatan hastalıklar ve trombositopeni nedeniyle invaziv örneklerin alınmasında sorunlar yaşanabilmektedir.

İnvaziv fungal enfeksiyonların varlığını kanıtlamada, sinüs hassasiyeti veya radyolojik bulgular varlığında nazal endoskopik inceleme sonucu kazıntı/biyopsi ile alınan doku örnekleri ya da deri lezyonları varlığında biyopsi ile alınan doku örneklerinin de yararlı olduğu bildirilmiştir [84, 85].

2.8.2. Radyolojik Yöntemler

İFE'de görülen klinik semptom ve bulgular spesifik değildir. Ayrıca mantar kültürleri genellikle negatif sonuçlanmakta veya önemli ölçüde gecikebilmektedir. İmmüsuprese hastalarda hızlı tanı ve antifungal tedaviye hızlı başlanması olumlu klinik sonuçlar için önemlidir. İnvaziv fungal elementlerin dokuda gösterildiği histopatolojik yöntem, İFE tanısı için altın standart olmakla birlikte kritik hastalarda veya koagülopatik hastalarda invaziv örnekleme mümkün olmayabilir. Bu nedenle, noninvaziv bir yöntem olan radyolojik görüntüleme, şüpheli İFE'nin hızlı tanı ve tedavisinde önemli bir rol oynar. Uygun klinik özelliklerle birlikte tipik radyolojik bulguların varlığı İFE için yüksek pozitif prediktif değer ile ilişkilendirilmiştir [4].

Hastaların semptom ve bulguları ile biyokimyasal tetkikleri doğrultusunda tercih edilecek olan postero-anterior ve lateral akciğer grafisi, sinüs grafisi, toraks, abdomen, pelvis ve beyin BT'ler, abdominal ultrasonografi ve çeşitli MRG tetkikleri enfeksiyon yerinin belirlenmesinde kullanılabilir [86].

En sık görülen İFE fungal pnömonidir. İmmüsuprese hastalarda Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT), pulmoner enfeksiyonların tespitinde konvansiyonel radyografilerden daha hassastır [31, 87]. Ayrıca YÇBT, şüpheli lezyonlarda bronkoskopinin yanı sıra perkütan veya transbronşiyal biyopsiye rehberlik etmesi için de kullanılabilir. Ancak unutulmamalıdır ki, immüsuprese hastalarda İFE

tespiti için kullanılması önerilen asıl görüntüleme yöntemi düşük doz kontrastsız Toraks BT'dir [88].

İFE'de en sık görülen Toraks BT bulgusu makronodüllerdir (>1 cm) ve İPA'da %65-94 sıklıkla görülmektedir [89]. Anjiyoinvazyonu gösteren halo (buzlu cam dansitesi ile çevrelenmiş makronodül) ve ters-halo (fokal buzlu cam dansitesinin hilal ya da tam bir halka şeklinde konsolidasyonla çevrili olması) bulguları enfeksiyonun akut döneminde ortaya çıkar. Ters-halo bulgusu immun kompetan hastalarda en sık kriptojenik organize pnömonide (KOP) görülürken, immunsuprese hastalarda en sık mukormikozda saptanır [90].

İPA'da daha sık görülen, ama daha az spesifik bulgular segmental veya peribronşiyal konsolidasyon, tomurcuklanmış ağaç görünümü, kaviter lezyon, plevral efüzyon ve buzlu cam opasiteleridir [4]. Kavite ve hava-hilal belirtisi ilk anormal radyolojik bulgunun görülmesinden 1-4 hafta sonra ortaya çıkar. Kavite ve hava-hilal belirtisi İPA için karakteristik olmakla birlikte geç bulgulardır ve genellikle nötropeniden çıkış döneminde artmış inflamatuvar yanıtla beraberdir [91]. Kanıtlanmış İPA olan 235 olgunun Toraks BT bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada olguların çoğunda en az bir makronodül (% 94) ve en az bir halo bulgusu (% 61) saptanmış, kavite ve hava-hilal belirtisine daha az rastlanmıştır [92].

Pulmoner mukormikozun radyolojik bulguları spesifik değildir. Toraks BT'de pulmoner nodüller, kitle lezyonları, konsolidasyon, kavite ve buzlu cam opasiteleri görülebilir. Pulmoner mukormikozu düşündüren ek özellikler, çoklu nodüller (> 10), eşlik eden sinüzit ve plevral efüzyonlardır [4].

Kriptokokozda HIV ile enfekte hastalarda akciğerde diffüz retiküler veya retikülonodüler interstisyel infiltratlar gözlenir [93]. İmmun kompetan konakçılarda ise pulmoner nodüller, kavite, segmental veya lobar konsolidasyon, hiler ve mediastinal lenfadenopati ve plevral efüzyonlar tanımlanmıştır [4].

PCP'de hastaların çeyreğinin akciğer grafisi başlangıçta normaldir. Bulgu olan grafilerde sıklıkla diffüz, bilateral interstisyel veya alveolar infiltratlar (kelebek tarzı) görülür. Daha nadiren lobar veya segmental infiltrasyonlar, nodül veya kistler görülebilir. YÇBT'de bilateral yamalı infiltrasyonlar veya nodüller buzlu cam opasiteleri görülmesinin sensitivitesi %100, spesifitesi %89 saptanmıştır [82].

Hepatosplenik kandidiyazis varlığında karaciğer veya dalakta, abdomen ultrasonografi (USG) ya da abdomen BT ile görülebilen “hedef benzeri” lezyonlar karakteristik bulgudur [86, 94].

2.8.3. Serolojik Yöntemler

Hücre duvar komponentleri olan galaktomannan ve (1,3)- β -D-glukan bakteriyel enfeksiyon, karaciğer hastalığı, hemodiyaliz, abdominal cerrahi ve antibiyotik kullanımı gibi durumlarda yanlış pozitif sonuçlanabilmektedir ve pahalı testlerdir. Bu nedenle halen çoğu merkezde rutin olarak kullanılmamaktadır.

2.8.3.1. Galaktomannan

Galaktomannan (GM) *Aspergillus spp.* hücre duvarında bulunan heteropolisakkarit yapıda bir antijendir. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay* (ELISA) yöntemi ile GM antijeni tarama testi (Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Fransa) geliştirilmiştir.

2003'ten itibaren İPA erken tanısında GM antijen titresinden yararlanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada GM'nin (pozitiflik için GM >0,5 OD indeksi) İPA tanısında duyarlılığı %50, özgüllüğü ise %94 olarak saptanmıştır [95]. Serum ve BAL sıvısı GM sınır değeri için yazarların farklı görüşleri bulunmaktadır. Ard arda alınan iki serum örneğinin pozitif sonuç vermesi kriter olarak alındığında testin özgüllüğü artmaktadır. Tanıda titre artışının saptanması da yol göstericidir [96]. Literatürde yanlış pozitifliğin veya yanlış negatifliğin olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, yapılan son çalışmalarda bu oranın beklenildiği kadar yüksek olmadığı gösterilmiştir [97]. GM antijen testinde yanlış pozitifliğe ve yanlış negatifliğe yol açabilen etkenler Tablo-4'te gösterilmiştir [98-100].

European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 3) yoğun kemoterapi alacak lösemi hastalarında ve allojenik KİT alıcılarında serum GM indeksinin prospektif izlenmesini, bu izlemin hasta yatışından sonra her 2-3 günde bir yapılmasını ve takibinin BT, klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme ile birlikte sürdürülmesini önerilmektedir [101].

Yeni antifungal ajanların primer antifungal profilakside kullanılmaya başlanması ile hematolojik maligniteli hastalar ve KİT alıcılarında invaziv fungal

enfeksiyon insidansı azalmıştır [102]. İPA tanısı için kullanılan galaktomannan testinin duyarlılığının da, Posakonazol ve Vorikonazol profilaksisinin GM sirkülasyonunu engellemesiyle, bu hasta grubunda azaldığı belirtilmiştir [101]. GM testi, yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda yüksek negatif prediktif değeri ve düşük pozitif prediktif değeri ile İPA tanısını dışlamak için kullanılabilir [103].

Tablo 4. Galaktomannan Yanlış Pozitifliği veya Yanlış Negatifliği Yapan Etkenler [98-100].

GM Yanlış Pozitiflik Nedenleri:
<ul style="list-style-type: none"> • Kontamine süt, ekmek, pirinç, hindi, susam, mısır gevreği gibi gıdaların tüketilmesi, diğer küflerle çapraz reaksiyonlar • Sindirim sisteminde kolonizasyon • Siklofosamid ile çapraz reaksiyon, bazı antibiyotikler (Ampisilin-Sulbaktam, Amoksisilin-Klavulanik asit, Piperasilin-Tazobaktam) • Total parenteral nutrisyon • Nötropenik hastalarda stafilocok, enterokok, <i>C. jeikeum</i>, <i>Pseudomonas</i> ve <i>E.coli</i> kaynaklı bakteriyemiler • KİT yapıldıktan sonraki ilk 30 gün ve sitotoksik kemoterapi başladıktan sonraki 10 gün
GM Yanlış Negatiflik Nedenleri:
<ul style="list-style-type: none"> • Sınırlı anjioinvazyon (düşük fungal yük) • Yüksek antikor titresi • Anti-aspergillus antikor varlığı

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

2.8.3.2. (1,3)-β-D-glukan

Zygomycetes ve *Cryptococcus* türleri hariç çoğu mantarın hücre duvar komponenti olan heterojen bir moleküldür. Kolorimetrik yöntemle serumda değerlendirilir. Sınır değeri 30 pg/mL olarak alındığında İFE'de sensitivitesi %95, spesifitesi %85 olarak bulunmuştur [104].

β-D-Glukan testi *Aspergillus* türlerine spesifik değildir; *Candida*, *Pneumocystis jirovecii* gibi birçok etken ile pozitifleşebilmektedir. Hemodiyaliz hastalarında, albümin ve intravenöz immünglobulin verilen hastalarda, bakteriyemi durumunda ve lipemik serumlarda yanlış pozitiflikler bildirilmiştir [105, 106]. ECIL 3'e göre β-D-Glukan antijeni testi İFE tanısında yüksek riskli hastalarda orta kanıt düzeyi (B II) ile önerilmektedir [101].

2.8.4. Moleküler Yöntemler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) doğru ve kesin tanı sunan, negatif prediktif değeri > %99 olan bir tanı yöntemidir [107]. Kan, idrar, BAL, BOS ve doku örnekleri gibi örneklerde PCR ile *Aspergillus* DNA'sı saptanabilmektedir. BAL sıvısında tek başına PCR yönteminin, BAL GM antijeni ölçümü ile karşılaştırıldığı 19 çalışmanın incelendiği bir metaanalizde yüksek riskli hastalarda BAL sıvısında PCR tanısal performansının, BAL GM ile karşılaştırılabilir olduğu bulunmuştur. Ek olarak, iki testin bir arada yapılması ile toplam duyarlılığın, tek başına GM testi sonuçlarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır [108]. Bu makalede, BAL PCR yönteminin yüksek riskli hastalarda İPA için yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü olduğu sonucuna varılmıştır.

Günümüzde *Aspergillus* için kan ve diğer vücut sıvılarında PCR yöntemi standardizasyonun olmaması ve kontaminasyon riski nedeniyle klinik kullanımda tercih edilmemekle birlikte güncel EORTC/MSG kılavuzunda mikolojik kriterler arasında yer almaktadır [31].

2.9. Tedavi Stratejileri

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda tedavi ampirik, preemtif ve etkene yönelik olarak uygulanmaktadır. İmmüsuprese hastalarda prognozun kötü olması, bu enfeksiyonları önlemeye yönelik profilaksi yaklaşımını gündeme getirmiştir.

İdeal antifungal ajan; uzun süreli kullanımda güvenli, etkili, geniş spektrumlu ve fungisidal olmalıdır. Ayrıca ucuz olmalı, oral ve intravenöz şekilleri bulunmalıdır.

Antifungal tedavi nötropenik dönem boyunca ve enfeksiyonun rekürrensini önleyecek ve hematogen yayılıma neden olacak tüm odakların ortadan kalkmasına yetecek süre boyunca uygulanmalıdır.

2.9.1. Profilaksi

2.9.1.1. Primer profilaksi

Ciddi risk faktörlerinin eşlik ettiği durumlarda koruyucu olarak yapılan tedavidir. Amacı, invaziv fungal hastalığı azaltmak, antifungal kullanımını azaltmak, fungal enfeksiyona bağlı mortaliteyi azaltmak ve direnç gelişimini önlemektir.

Yaklaşık 20 yıl önce kök hücre nakil alıcılarında *Candida spp.*'nin neden olduğu invaziv enfeksiyonları önlemeye yönelik Flukonazol'un kullanıma girmesiyle primer profilaksi mümkün olmuştur. Flukonazol'un bu amaçla yaygın kullanımı ise beraberinde Flukonazol dirençli kandida kökenlerini ve artmış küf enfeksiyonlarını ortaya çıkarmıştır.

Yeni geliştirilen İtrakonazol, Posakonazol gibi antifungallerin geniş etki spektrumuna ve düşük yan etkiye sahip olmaları profilaktik yaklaşımda kullanılmalarının önünü açmıştır. Bu ajanlar ile *Candida* türleri için standart olan profilaktik yaklaşım küfler için de uygulanabilir hale gelmiştir [102, 109, 110]. AML veya myelodisplastik sendrom (MDS) nedeniyle indüksiyon kemoterapisi alan hastalar ve GVHD gelişen allojenik kök hücre nakil alıcılarında profilaktik Posakonazol kullanımının invaziv fungal enfeksiyonları azalttığı gösterilmiştir [111].

Infectious Diseases Society of America (IDSA)'nın 2016'da güncellenen rehberine göre IA için en yüksek riski oluşturan uzamış nütropeni durumunda sağ kalımı arttırmak ve İFE insidansını azaltmak için profilakside farklı antifungal ajanların kullanımı önerilmektedir [112].

2.9.1.2. Sekonder profilaksi

İnvaziv fungal enfeksiyonu başarıyla tedavi edilen hastalara, sonrasında immunsupresif kemoterapi alacakları zaman sekonder profilaksi uygulanmalıdır [112].

2.9.2. Ampirik Tedavi

Yüksek riskli hastalarda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen 3. günden sonra ateş cevabı alınamadığında uygulanan tedavidir.

Kalıcı veya tekrarlayan ateşi olan, nütropeni süresi >7 gün olan, yüksek riskli nütropenik hastalarda 4-7 gün sonra ampirik bir antifungal ajan eklenmelidir [60]. Kısa süreli nütropenisi (<10 gün) olan hastalara, diğer bulguların şüpheli invaziv fungal enfeksiyon lehine olmadığı durumlarda ampirik tedavi önerilmemektedir.

Öncesinde antifungal profilaksi almış hastalarda spesifik bir ampirik antifungal ajan önerilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak farklı grup bir ajanın intravenöz olarak başlanması önerilmektedir. Kuvvetle şüphelenilen hastalarda antifungal tedaviye erken başlanması, İFE için tanısal bir değerlendirme yapılırken tedaviyi garanti eder [112].

2.9.3. Preemptif Tedavi

Yüksek riskli hastalarda tanıya götüreceği iyi tanımlanmış klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik sonuçların desteği ile tedavi başlanmasıdır. Serolojik testler ve görüntüleme yöntemleri bu tedavinin başlanmasında kullanılabilir [113]. 2010 yılında yayınlanan IDSA rehberine göre preemptif tedavi yaklaşımı yüksek riskli nütropenik hastalarda ampirik tedaviye alternatif olarak uygun bulunmuştur [60].

2.9.4. Etkene Yönelik Tedavi

Patojenin doğrudan tanımlanmasını gerektiren tedavidir. Tablo-5'te farklı fungal etkenlerin invaziv enfeksiyonlarında tercih edilebilecek antifungal ajanların listesi verilmiştir [114].

Tablo 5. Fungal Pnömonilerde Etkene Yönelik Antifungal Ajanlar [114].

Aspergillus	Vorikonazol Lipozomal Amfoterisin B Kaspofungin Posakonazol
Candida	Flukonazol Kaspofungin Mikafungin Anidulafungin Konvansiyonel Amfoterisin B Vorikonazol
Mucormycosis	Posakonazol Lipozomal Amfoterisin B Konvansiyonel Amfoterisin B
Cryptococcus	Flukonazol Lipozomal Amfoterisin B
PCP	Trimetoprim – Sulfametoksazol (TMP-SMX) Primakin + Klindmisin Atovaquone Pentamidin Metil Prednizolon (ek tedavi)

PCP: Pneumocystic jirovecii pnömonisi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Çalışma kapsamında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı'nda akut lösemi nedeniyle takipli hastalardan Ocak 2003 - Ekim 2020 tarihlerinde hastaneye yatırılarak hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan toplam 516 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar yatışları sırasında enfeksiyon hastalıkları ve göğüs hastalıkları bölümlerine konsülte edilmişlerdir.

Çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde akut lösemi tanısı ile takip edilmiş, kemoterapi almış ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan erişkin hasta grubunda gelişen invaziv fungal enfeksiyonların dağılımının, risk faktörlerinin ve etken spektrumunun belirlenmesi, EORTC/MSG kriterlerine göre değerlendirilmesi, tanı yöntemi olarak BAL'ın etkinliğinin araştırılması ve mortalite oranlarının saptanması olarak belirlenmiştir.

3.1. Hasta Özellikleri

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1) Yeni tanı veya takipli akut lösemi (AML veya ALL) hastası olması,
- 2) En az 1 gün olan hastane yatışı süresince aşağıdakilerden en az birinin varlığı,
 - i. Göğüs hastalıkları uzmanı tarafınca değerlendirilmiş pulmoner fungal enfeksiyon düşündürülen semptomları olması (dispne, öksürük, yüksek ve devam eden ateş, göğüs ağrısı gibi),
 - ii. Radyoloji uzmanı tarafınca değerlendirilmiş radyolojik görüntülemelerinde santral, paranasal, pulmoner, intraabdominal fungal enfeksiyon düşündürülen şüpheli görünümünün olması.

3.1.2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1) 18 yaş altı hastalar,
- 2) Hastane bilgi yönetim sisteminden detaylı bilgisi elde olunamayan hastalar.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), medikal bilgileri (kortikosteroid kullanımı, ek hastalık, sigara içme durumu) ve hastalık ile ilgili verileri hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak geçmişe yönelik anamnezler, laboratuvar tetkikleri, mikrobiyolojik tetkikler, patoloji raporları, radyoloji raporları ve epikrizler incelenerek kayıt edilmiştir.

Hastalık ile ilgili veriler:

- Akut lösemi ile ilgili bilgiler (lösemi tipi, evresi, kemoterapi fazı, relaps varlığı)
- Risk faktörleri (nötropeni durumu ve süresi, renal replasman tedavisi, mekanik ventilator uygulanması, yoğun bakım izlemi ve süresi, CMV enfeksiyonu varlığı)
- Fungal epizodun klinik özellikleri (semptomlar, toraks BT bulguları, tanı alınan mevsim, profilaksi veya antifungal tedavi alma durumu)
- Kanıtlanmış, olası veya mümkün İFE sınıflandırması (Konak kriterleri, klinik kriterler, mikolojik kriterler)

İFE tanısı almış hastaların sağ kalım durumları Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden en son 15 Ekim 2020 tarihinde güncellenerek sağkalım analizleri yapılması amacıyla kayıt edilmiştir.

3.3. Verilerin Kaydedilmesi

Hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilen veriler Veri Toplama Formu (Bkz. Ek-1)'na kaydedilmiştir.

3.4. Hastalarda İFE Değerlendirilmesi

Hastaların verileri incelenerek EORTC/MSG kriterlerine göre kanıtlanmış, olası, mümkün İFE olarak sınıflandırılmıştır. Aksi belirtilmedikçe İFE saptanan hastalar değerlendirilirken kanıtlanmış, olası, mümkün İFE olarak tanımlanan tüm hastalar dahil edilmiştir. İFE sınıflandırılması ve tanı kriterleri genel bilgiler bölümünde özetlenmiştir.

İFE saptanmış hastalarda 13 balgam kültürü ve 4 BAL kültürü olmak üzere toplam 17 akciğer örneği kanıtlanmış İFE tanısına katkı sağlamıştır. Toplam 26 hasta BAL ile değerlendirilmiştir.

Kemoterapi sonrası nötropenik olan hastalar haftada en az iki kez seri kan örnekleri alınarak serum GM antijen testi (Platelia Aspergillus EIA; Bio-Rad Laboratories) ile izlenmiştir. Antibiyoterapiye cevap alınmayan, ateşi olan ve/veya uzamış nötropenisi olan hastalar GM izlemine ek olarak Toraks BT ile takip edilmiştir. İFE düşünülmesi halinde göğüs hastalıkları bölümüne danışılarak etken spesifitesi açısından BAL yapılarak değerlendirilmiştir. BAL yapılan tüm hastalardan BAL sıvısı GM antijeni gönderilmiştir. Serum GM ve BAL sıvısı GM pozitifliği için 2009'da yayınlanan EORT/MSG uzlaşma raporunda belirtilen 0,5 OD indeksi sınır değeri alınmıştır [115]. Bu sınır değerinin erişkin hematoloji hastalarında testin genel performansını iyileştirdiği Maertens ve arkadaşları tarafından 2007'de gösterilmiştir [116].

Akut lösemi nedeniyle hastane yatışı yapılarak takip/tedavi edilen hastalarda, sistemik inflamatuvar yanıtın eşlik ettiği, en az bir kan kültüründe Candida üremesi tespit edildiğinde kandidemi tanısı konmuştur. Nötropeniden çıkarken lökositoz, CRP'de artış, ALT, AST, ALP'da yükselme, görüntüleme yöntemleri ile karaciğer ve dalakta çok sayıda lezyon varlığı hepatosplenik kandidiyazis olarak tanımlanmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde takipli akut lösemi hastalarına uygulanan antifungal profilaksi rejimleri, AML hastaları için Posakonazol 3x200mg ve ALL hastaları için Flukonazol 1x400mg'dır. Antifungal profilaksisine hasta nötropeniden çıkana kadar devam edilmektedir. GVHD gelişen hastalara steroid ve immun sistemi baskılayıcı ajanlarla birlikte Posakonazol 3x200mg başlanmaktadır. Hastanın immun sistemi baskılayıcı ajanlar aldığı süre boyunca antifungal profilaksiye devam edilmektedir.

Mikrobiyolojik değerlendirme

Hastaların alınan balgam, DTA, kan örnekleri ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Bronkoskopi Ünitesi'nde alınan BAL örnekleri ile doku parçası gibi klinik örnekler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Laboratuvarında tam otomatize sistem ile (BacT/ Alert ; Biomerieux , Fransa) işleme alınmıştır.

Radyolojik değerlendirme

İFE düşünülerek tedavi başlanmasında öncelikle nodül, buzlu cam, konsolidasyon olarak görülen Toraks BT bulguları esas alınmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Demografik özellikler ve klinik parametreler ile ilgili değişkenler tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistikler kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler için sıklıklar ve sayısal değişkenler için normal dağılıma uygun ise ortalamalar \pm standart sapma, normal dağılıma uygun değil ise ortanca (min-max) değerleri belirtilmiştir. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler için non-parametrik testler kullanılmıştır.

Alt grup analizlerinin değerlendirilmesinde değişkenler kategorik ise Ki-kare testi, sayısal ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada yapılan istatistiksel analizlerin hazırlanmasında SPSS 25.0 paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Veriler, Medikal Bilgiler ve İFE Risk Faktörlerinin Analizi

Çalışma kapsamında değerlendirilen 516 hastanın 268'i AML, 248'i ALL tanılıydı. AML tanılı hastalardan 6'sı detaylı takip bilgisine ulaşılamaması, 1'i başka nedenle ani exitus ve bir diğeri <18 yaş olması nedeniyle çalışmadan dışlandı. ALL tanılı hastalardan ise 2'si başka nedenle ani exitus, 4'ü <18 yaş olması nedeniyle çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilen 502 hastanın 260 (%52,8)'ı AML, 242 (48,2)'si ALL tanısıyla takipliydi. 153 (%30,5) hastada kemik iliği transplantasyonu (KİT) öyküsü vardı. Hastaların akut lösemi evresi ve kemoterapi fazı Tablo 6'da gösterilmiştir.

Hastaların 289 (%57,6)'u erkekti. Yaş ortalaması $48,3 \pm 17,5$ olarak belirlendi. Obstrüktif akciğer hastalığı olan 16 (%3,2) hasta varken, 156 (%31,1) hastada akciğer dışı bir kronik hastalık mevcuttu. Hastaların 157 (%31,3)'ünde sigara öyküsü bulunuyordu.

Tablo 6. Demografik Verilerin ve Medikal Bilgilerin Analizi.

		N (%)
Cinsiyet	Erkek	289 (57,6)
	Kadın	213 (42,4)
Yaş, ort(min-max)		48,3 (18-89)
Lösemi türü	AML	260 (51,8)
	ALL	242 (48,2)
Evre	Yeni Tanı	146 (29,1)
	Remisyon	272 (54,2)
	Relaps	84 (16,7)
KT fazı	AML	
	İndüksiyon	97 (19,3)
	Konsolidasyon	158 (31,5)
	İdame	5 (1,0)
	ALL	
	Pre-Remisyon	166 (33,1)
	Post-Remisyon	76 (15,1)
KİT	Var	153 (30,5)

AML: Akut Miyeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfositik Lösemi, KT: Kemoterapi, KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

İnvaziv fungal enfeksiyonlar açısından değerlendirilen hastaların 166'sında (%33,1) EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv fungal enfeksiyon saptandı. İFE tanısı olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 7'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 7. İFE Tanısı Olan ve Olmayan Hastaların Klinik Özellikleri.

	İFE (+) (n=166)	İFE (-) (n=336)	p değeri*
Kadın cinsiyet, n (%)	63 (38,0)	150 (44,6)	0,17
Yaş, ort±SS	47,60±16,8	48,71±17,9	0,5
Sigara, n (%)	54 (32,5)	103 (30,7)	0,68
Kronik akciğer hastalığı, n (%)	5 (3,0)	11 (3,3)	1
Ek hastalık, n (%)	55 (33,1)	101 (30,1)	0,53
Nötropeni, n (%)	136 (81,9)	189 (56,3)	<0,001
Evre			
AML, n (%)	86 (51,8)	174 (51,7)	1
Yeni Tanı	33 (38,4)	50 (28,7)	
Remisyon	35 (40,7)	109 (62,6)	
Relaps	18 (20,9)	15 (8,6)	
ALL, n (%)	80 (48,1)	162 (48,2)	1
Yeni Tanı	14 (17,5)	49 (30,2)	
Remisyon	36 (45,0)	92 (56,8)	
Relaps	30 (37,5)	21 (13,0)	
KT Fazı			
AML, n (%)			0,24
İndüksiyon	38 (44,2)	59 (33,9)	
Konsolidasyon	47 (54,7)	111 (63,8)	
İdame	1 (1,2)	4 (2,3)	
ALL, n (%)			0,002
Pre-remisyon	44 (55,0)	122 (75,3)	
Post-remisyon	36 (45,0)	40 (24,7)	
KIT öyküsü, n (%)	46 (27,7)	107 (31,8)	0,37
Yoğun bakım izlemi, n (%)	64 (38,6)	67 (19,9)	<0,001
Mekanik ventilasyon, n (%)	42 (25,3)	51 (15,2)	0,006
Renal replasman tedavisi, n (%)	18 (10,8)	20 (6,0)	0,07
Kortikosteroid kullanımı, n (%)	106 (63,9)	196 (58,3)	0,24
Fungal profilaksi, n (%)	164 (98,8)	319 (94,9)	0,03
Flukonazol	70 (42,7)	160 (50,2)	
Posakonazol	74 (45,1)	159 (49,8)	
Vorikonazol	16 (9,8)	0	
İtrakonazol	4 (2,4)	0	

İFE: İnvaziv Fungal Enfeksiyon, AML: Akut Miyeloid Lösemi, ALL: Akut Lenfositik Lösemi, KT: Kemoterapi, KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

*Chi-square testi uygulanmıştır. p <0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Altta yatan ek hastalıklar açısından incelendiğinde hastaların 55'inin (%33,1) hipertansiyon, diabetes mellitus gibi kronik dahili hastalıkları olduğu; bu hastalardan

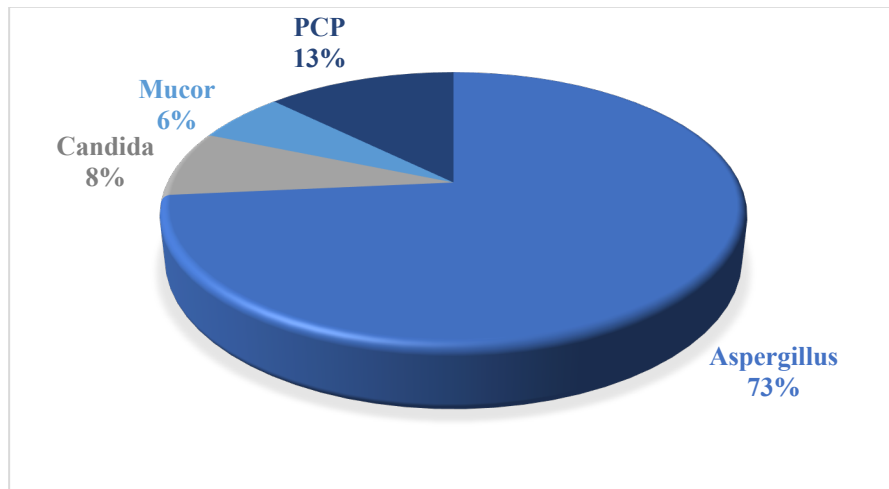
5'inin (%3) astım, KOAH gibi kronik akciğer hastalıkları olduğu saptandı. İFE tanısı olan ve yoğun bakımda izlenen 64 (%38,6) hastanın yoğun bakım izlem süresi ortanca 5,3 (1-65) gündü. Hastaların tamamına yakınına (%98,8) antifungal profilaksi verilmiş olduğu görüldü.

Nötropenik olan hastalarda, olmayanlara göre İFE gelişme riski 3,5 kat daha fazla bulundu (%95 Güven Aralığı (GA): 2,248, 5,531). Yoğun bakım izlemi olan hastalarda, olmayanlara göre 2,5 kat (%95 GA: 1.669, 3.801) ve mekanik ventilasyon (MV) uygulanan hastalarda, MV uygulanmayanlara göre 1,8 kat (%95 GA: 1.195, 2.997) artmış İFE gelişme riski saptandı. İFE tanısı alan hastalarda görülen fungal patojenler ve EORTC/MSG sınıflaması Tablo-8 ve Şekil-1'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Fungal Patojenlerin İFE Tanımlarına Göre Dağılımı.

	EORTC/MSG Kriterlerine Göre İFE Tanımları		
	Kanıtlanmış	Olası	Mümkün
	N (%)	N (%)	N (%)
Toplam	32 (19,3)	35 (21,1)	99 (59,6)
Aspergillus	14 (43,8)	35 (100,0)	73 (73,7)
Candida	9 (28,1)	0	4 (4,0)
Mucor	8 (25,0)	0	2 (2,0)
PCP	1 (3,1)	0	20 (20,2)

EORTC/MSG: *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group*,
PCP: *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi

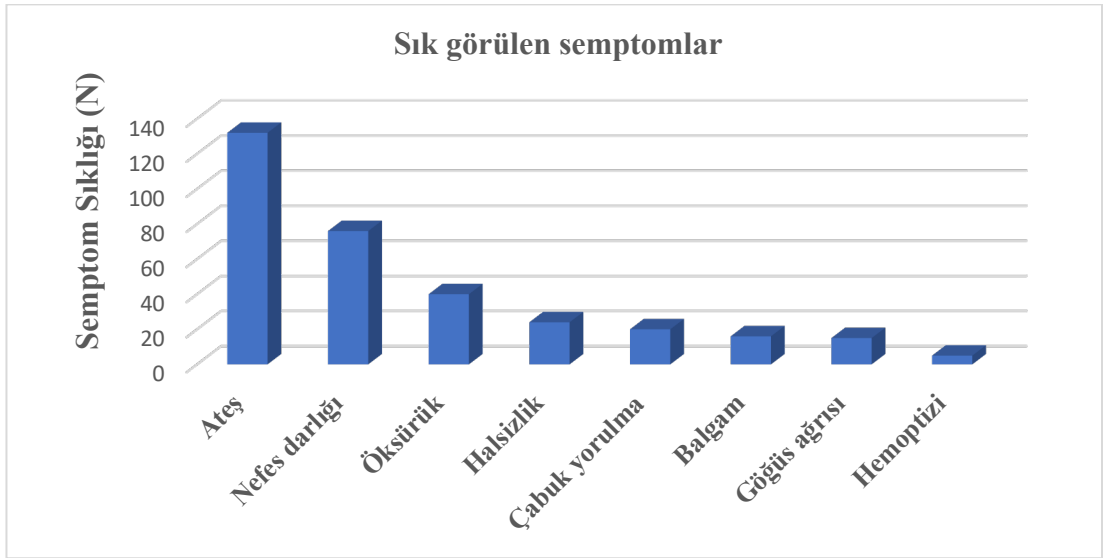


Şekil 1. Fungal Patojenlerin Görülme Sıklığı.

4.2. İFE Saptanan Hastalarda Semptom ve Bulguların Analizi

4.2.1. İFE Tanısı Sırasında Semptomlar

Hastaların semptomları incelendiğinde sıklık sırasına göre ateş (%79,5), nefes darlığı (%45,8), öksürük (%24,1), halsizlik (%14,5), çabuk yorulma (%12,0), balgam (%9,6), göğüs ağrısı (%9,0) ve hemoptizi (%3,0) sık görülen semptomlar olarak belirlendi (Şekil-2).



Şekil 2. İFE Saptanan Hastalarda Görülen Semptomların Sıklığı.

4.2.2. Toraks Bilgisayarlı Tomografi Bulguları

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, yatışları sırasında İFE şüphesi olduğunda en az 1 kez Toraks Bilgisayarlı Tomografisi (BT) ile değerlendirilmişlerdir. İFE saptanan hastaların hastane yatışları sırasında çekilen Toraks BT görüntülerinin ve radyolojik raporlarının incelenmesiyle, bu hastaların Toraks BT'lerinde en sık görülen bulgular belirlendi (Tablo-9).

Tablo 9. İFE Saptanan Hastaların Toraks BT'lerinde Sık Görülen Bulgular.

	N (%) (n=166)
Nodül	129 (77,7)
Buzlu cam opasiteleri	108 (65,1)
Plevral efüzyon	39 (23,5)
Atelektazi	33 (19,9)
Halo bulgusu	24 (14,5)
Alveolar konsolidasyon	21 (12,7)
Hiler / Mediastinal lenfadenopati	17 (10,2)
Kavitasyon	17 (10,2)
Perikardiyal efüzyon	16 (9,6)
Tomurcuklanmış ağaç görünümü	6 (3,6)
Hava-hilal bulgusu	3 (1,8)
Ters-halo bulgusu	3 (1,8)

4.2.3. Mikolojik Tetkikler

İFE tanısında kullanılan mikrobiyolojik tetkikler Tablo 10'da gösterildi. GM için anlamlı sınır (cut off) değeri ile ilgili farklı çalışmalar olmakla birlikte bu çalışmada serum ve BAL sıvısı için GM sınır değeri 0.5 OD indeksi olarak kabul edildi. İFE saptanan hastalardan, hastane yatışları sırasında İFE şüphesi nedeniyle göğüs hastalıkları bölümüne konsülte edilmiş ve işlem için uygun görülmüş 26 (%15,7) hastaya BAL yapılmıştır. Alınan BAL sıvısından aerob kültür, mantar kültürü ve GM testi çalışılmıştır. Bu hastalarda toplam 4 BAL sıvısı kültürü ve 6 BAL sıvısı GM testinin hastaların tanısında yararlı olduğu saptandı.

Tablo 10. İFE Tanısında Kullanılan Mikolojik Tetkikler.

	N (%) (n=166)
Direkt mikroskopi	8 (4,8)
Balgam kültürü	13 (7,8)
Kan kültürü	5 (3,0)
BAL sıvısı kültürü	4 (2,4)
Serum GM	39 (23,5)
BAL sıvısı GM	6 (3,6)
BOS GM	0
PCR	0
Doku biyopsi kültürü	15 (9,0)

BAL: bronkoalveolar lavaj, GM: galaktomannan, BOS: beyin-omurilik sıvısı, PCR: Polimerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

4.3. İFE Saptanan Hastalarda Tutulum Yeri

Hastalar tutulum yerine göre incelendiğinde en sık (%93,4) pulmoner tutulum belirlendi. Tutulum yerleri Tablo-11’da gösterilmiştir.

Tablo 11. İFE Tutulum Yerleri.

	N (%) (n=166)
Akciğer	155 (93,4)
Nazal- Paranasal	13 (7,8)
Böbrek	5 (3,0)
Karaciğer	9 (5,4)
Dalak	6 (3,6)
Santral	3 (1,8)

4.4. İFE Tedavisi

İFE saptanan hastaların tamamına yakınına (%98,8) antifungal profilaksi verilmiş olduğu görüldü. Antifungal profilakside sırasıyla Posakonazol (%45,1), Flukonazol (%42,7), Vorikonazol (%9,8) ve Itrakonazol (%2,4) tercih edildiği saptandı.

Posakonazol tedavisi alan hastalarda Galaktomannan antijen testi incelendiğinde 25 (%31,4) hastada serum ve 3 (%3,8) hastada BAL sıvısında pozitiflik saptandı. Sekonder profilaksi amacıyla uygulanan Vorikonazol tedavisi almakta olan hastalarda ise 3 (%18,8) hastada serum ve 1 (%6,3) hastada BAL sıvısında pozitiflik görüldü.

Preemptif, ampirik, kanıta dayalı tedavi ayrımı yapılamamakla birlikte İFE saptanan hastaların tedavisinde en sık Vorikonazol (%24,1) ve Amfoterisin-B (%23,5) kullanıldığı saptandı. Tedaviye yanıt alınmadığı durumlarda antifungal ajan değiştirilerek başka bir veya birden fazla antifungal ajanın tedavi amaçlı kullanılmış olduğu görüldü (Tablo-12).

Tablo 12. Antifungal Tedaviler.

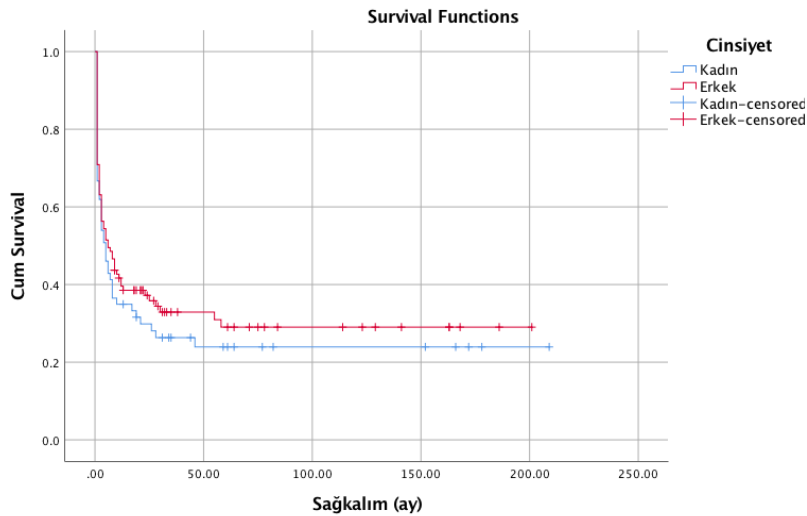
	N (%)
Vorikonazol	40 (24,1)
Amfoterisin-B	39 (23,5)
Kaspofungin	9 (5,4)
Anidulafungin	4 (2,4)
Mikafungin	2 (1,2)
Vorikonazol+Amfotersin-B	36 (21,7)
Amfoterisin+Kaspofungin	10 (6,0)
Vorikonazol+Amfoterisin-B+Kaspofungin	9 (5,4)
TMP-SMX	17 (10,2)

TMP-SMX: Trimetoprim-Sulfametoksazol

4.5. Sağkalım Analizleri

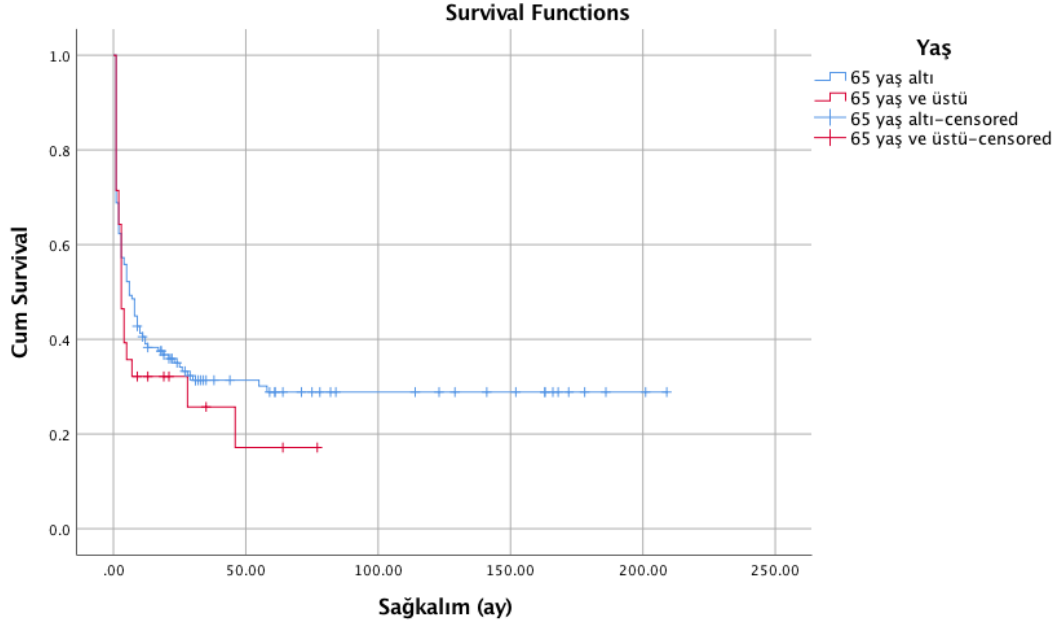
İFE hematolojik maligniteli hastalarda asemptomatik seyredebileceği gibi hayatı tehdit eden bir durum haline de gelebilir. İFE saptanan hastaların sağkalım ile ilgili bilgilerine hastane bilgi yönetim sistemi ve Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden ulaşılmıştır.

İFE saptanan hastalarda Kaplan-Meier analizine göre ortanca sağkalım süresi 5 (%95 GA: 1,9-8) ay bulundu. Çalışmamızda sağkalımı etkileyebilecek faktörler incelendiğinde cinsiyete göre kadınlarda (%38) ortanca sağkalım süresi 5 (%95 GA: 2,4-7,5) ay iken erkeklerde (%62) 6 (%95 GA: 1,4-10,5) ay olarak gösterildi (Tablo-13). Cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirlendi (Log-rank testi, $p=0,4$).

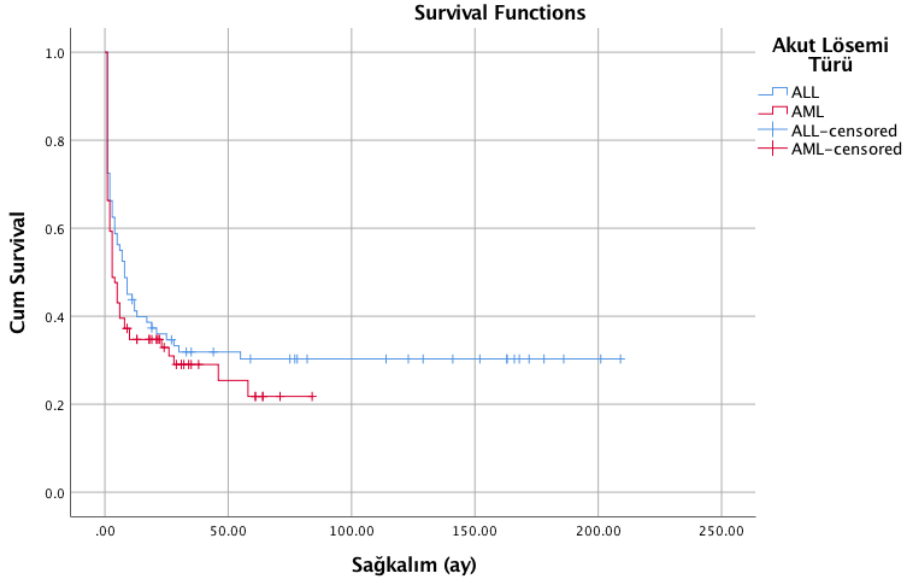
Tablo 13. Cinsiyete Göre Sağkalım Analizi.

Yaşa göre incelendiğinde ortalama sağkalım 65 yaş altı 138 (%83,1) hastada 6 (%95 GA: 2,9-9) ay, 65 yaş ve üstü 28 (%16,9) hastada 3 (%95 GA: 1,5-4,4) ay olarak gösterildi (Tablo-14). 65 yaş altı veya üstü olmanın sağkalım üzerine etkisi olmadığı bulundu (Log-rank testi, $p=0,34$).

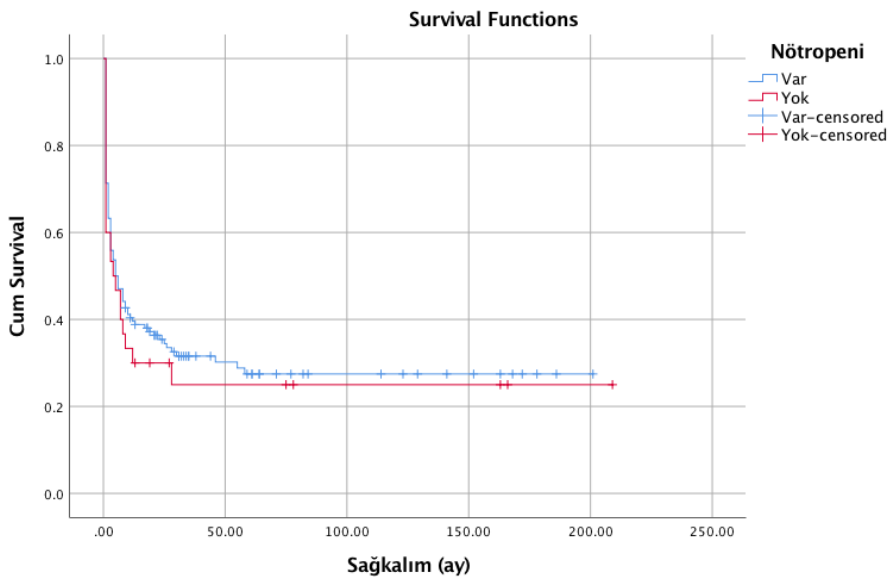
Tablo 14. Yaşa Göre Sağkalım Analizi.



AML hastalarında ortalama sağkalım 3 (%95 GA: 1-4,9) ay iken ALL hastalarında 8 (%95 GA: 4,7-11,2) ay idi (Tablo-15). Akut lösemi türünün sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirlendi (Log-rank testi, $p=0,29$).

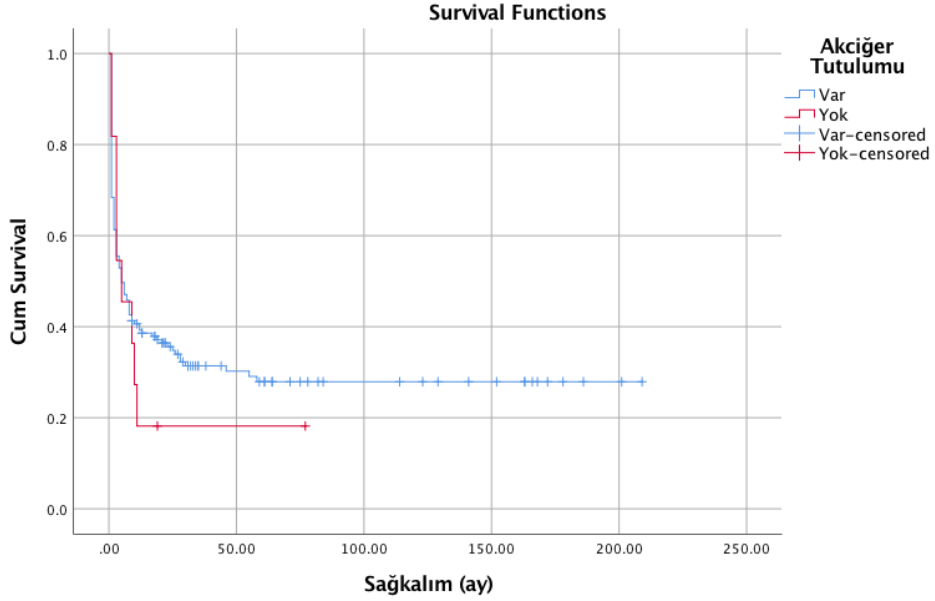
Tablo 15. Akut Lösemi Türüne Göre Sağkalım Analizi.

İFE epizodu sırasında nötropenik olan 136 (%82) hastada ortalanca sağkalım süresi 5 (%95 GA: 1,4-8,5) ay iken nötropenik olmayan 30 (%18) hastada 4 (%95 GA: 0-9,3) ay olarak saptandı (Tablo-16). Nötropenin sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirlendi (Log-rank testi, $p=0,56$). Nötropenik kalınan gün sayısı ile sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,36$).

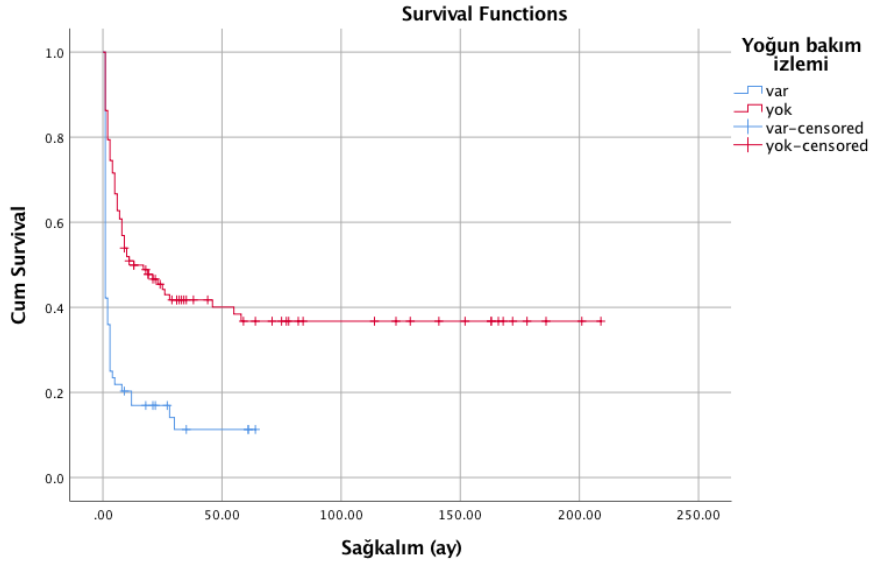
Tablo 16. Nötropeni Varlığına Göre Sağkalım Analizi

Akciğer tutulumu olan 155 hasta ve olmayan 11 hastada ortanca sağkalım süresi 5 (%95 GA: 1,9-8, %95 GA: 0-10,1) ay olarak gösterildi (Tablo-17). Log-rank testine göre akciğer tutulumunun sağkalım üzerine etkisi olmadığı belirlendi ($p=0,52$).

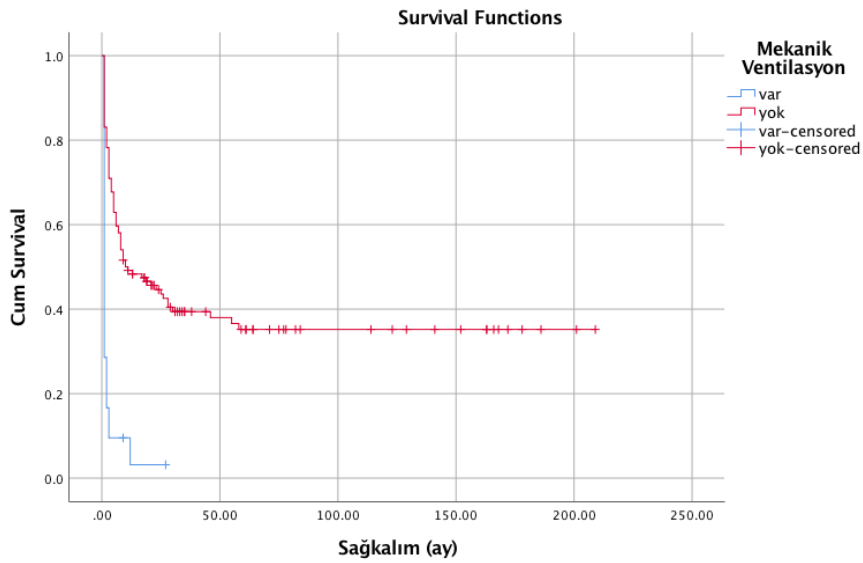
Tablo 17. Akciğer Tutulumuna Göre Sağkalım Analizi



Yoğun bakım izlemi olanların sağkalım süresi ortancası 1 ay iken yoğun bakım izlemi olmayanların 13 ay olarak tespit edildi (Tablo-18). Log-rank testi sonucuna göre yoğun bakım izlemi olan ve olmayan hastaların sağkalım eğrileri anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0.001$). Cox regresyon analizi yapıldığında yoğun bakım izlemi olanlarda ölüm riski (hazardı) 2,49 kat daha fazla bulundu ($p<0,001$).

Tablo 18. Yoğun Bakım İzlemine Göre Sağkalım Analizi.

Mekanik ventilasyon uygulanmasına göre sağkalım incelendiğinde, MV uygulananlarda sağkalım süresi ortancası 4,4 ay iken MV uygulanmayanlarda 62 ay olarak saptandı (Tablo-19). Log-rank testi sonucuna göre mekanik ventilasyon uygulanan ve uygulanmayan hastaların sağkalım eğrileri anlamlı olarak farklı bulundu ($p=0.001$). Cox regresyon analizi yapıldığında MV uygulananlarda ölüm riski 3,82 kat artmış bulundu ($p<0,001$).

Tablo 19. Mekanik Ventilasyon Uygulanmasına Göre Sağkalım Analizi.

Her iki risk faktörünün birlikte değerlendirildiği modelde; ölüm riskinin MV uygulananlarda 2,83 kat, yoğun bakım izlemi olanlarda 1,6 kat artmış olduğu görüldü (Tablo-20).

Tablo 20. İFE Saptanan Hastalarda Ölüm Riskinin Analizi.

	B	SE	P	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
					Upper	Lower
Mekanik ventilasyon	1,04	0,25	0,000	2,83	1,703	4,703
Yoğun bakım izlemi	0,47	0,23	0,046	1,6	1,008	2,54

Cox Regresyon analizi uygulanmıştır.

Sağkalım ortanca süreleri Kaplan-Meier analizi ile gösterilmiş olan faktörlerin ölüm riski hesaplamaları Cox-tek değişkenli analizi ile Tablo-21’de belirtildi.

Tablo 21. İFE Saptanan Hastalarda Ölüm Riskine Etki Eden Faktörlerin Analizi.

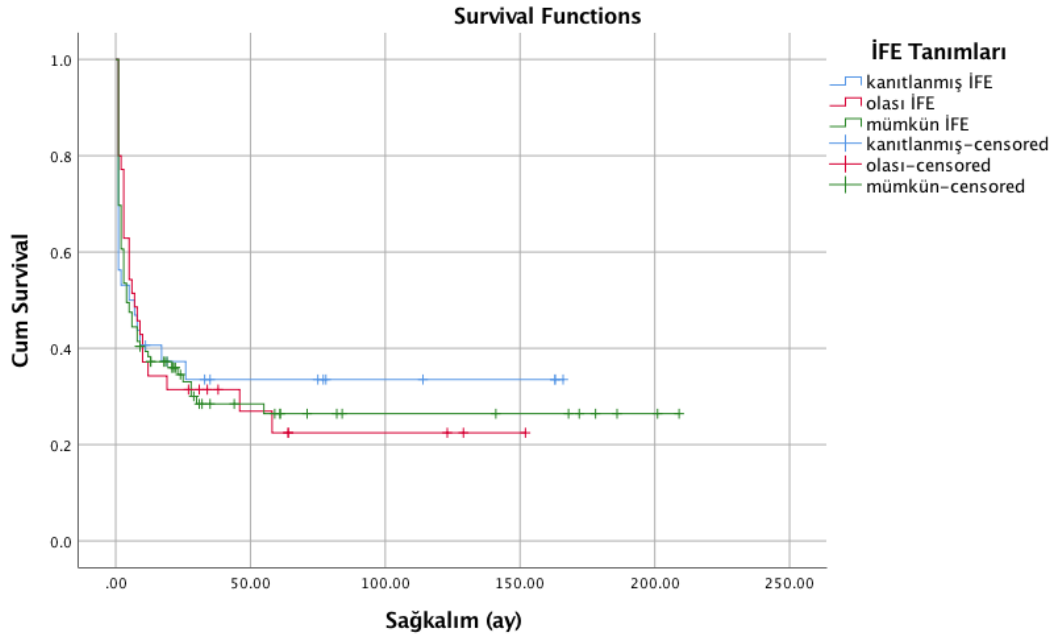
	Sağkalım süresi ortancası (ay)	HR (%95 GA: min-max)	HR* (%95 GA: min-max)
Cinsiyet			
Kadın	5 (2,4-7,5)		
Erkek	6 (1,4-10,5)	0,86 (0,59-1,25)	
Yaş			
65 yaş altı	6 (2,9-9)		
65 yaş ve üstü	3 (1,5-4,4)	1,22 (0,7-1,9)	
Akut Lösemi Türü			
ALL	8 (4,7-11,2)		
AML	3 (1-4,9)	1,19 (0,82-1,72)	
Nötropeni			
Var	5 (1,4-8,5)		
Yok	4 (0-9,3)	1,13 (0,7-1,8)	
AC tutulumu			
Var	5 (1,9-8)		
Yok	5 (0-10,1)	1,2 (0,6-2,4)	1,12 (0,5-2,2)

HR*: Akciğer tutulumunun cinsiyet ve yaşa göre uyarlanmış ölüm riski.

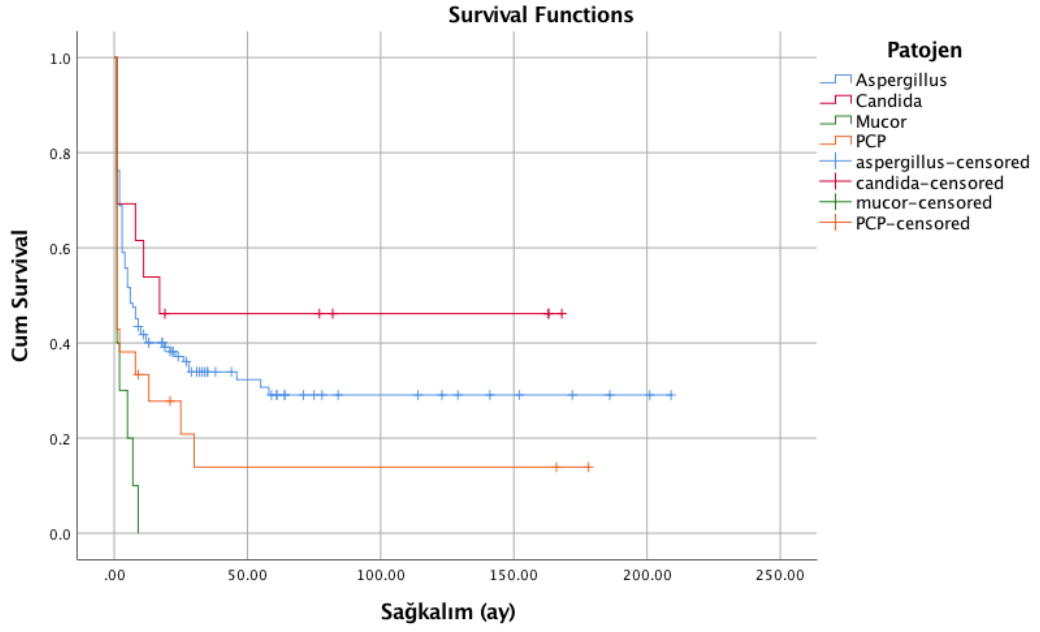
Antifungal profilaksi alanların ortanca sağkalım süresi 5 (1,8-8,1) ay iken antifungal profilaksi almayanların 1 ay olarak bulundu. Profilaksi almanın sağkalım üzerine etkisi gösterilemedi ($p=0,16$). Profilaksi ajanına göre sağkalım incelendiğinde herhangi bir ajanın diğerleri ile arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,19$).

İFE'nin EORTC/MSG sınıflandırmasının sağkalım üzerine etkisine bakıldığında kanıtlanmış İFE'de ortanca sağkalım 5 (0-14,7) ay, olası İFE'de 7 (2-11,9) ay, mümkün İFE'de ise 4 ay (1,5-6,4) olarak bulundu (Tablo-22). Log-rank testi ile en az bir İFE sınıfının diğerleri üzerine etkisi incelendiğinde istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı ($p=0,9$).

Tablo 22. EORTC/MSG Tanımlarına Göre Sağkalım Analizi.



Fungal patojene göre sağkalım incelendiğinde Aspergillus enfeksiyonunda ortanca sağkalım 6 ay, Candida'da 17 ay, Mucor ve PCP'de 1 ay saptandı (Tablo-23). En az bir patojene ait sağkalım eğrisi diğerlerinden farklı bulundu ($p=0,003$). Patojenlerin ikili olarak karşılaştırılmasında Bonferroni düzeltmesinden elde edilen 1. tip hata değeri dikkate alındı ($0,05/6=0,008$). Log-rank testi sonucuna göre Mucor enfeksiyonunun sağkalım ortancası (1 ay), Candida (17 ay) ve Aspergillus (6 ay)'tan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,008$).

Tablo 23. Fungal Patojene Göre Sağkalım Analizi.

İFE saptanan hastalarda BAL etkinliğine bakıldığında BAL yapılan hastalarda ortalama sağkalım 74,4 (15,6-133,2) ay saptanırken BAL yapılmayanlarda 52,14 (34,3-70,3) ay olarak belirlendi. Log-rank testi sonucuna göre BAL yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalım eğrileri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,39$).

5. TARTIŞMA

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, hematolojik maligniteli hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Sitotoksik kanser kemoterapisi kullanımının artmasına bağlı gelişen nötropenik ateş ve enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlar için zemin hazırlamaktadır. Daha yoğun kemoterapi programları ve başarılı KİT uygulamaları, kan transfüzyonları, koloni stimülan faktör kullanımı, santral kateter uygulanması, daha geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiklerin kullanılması ve gelişen tanısal teknikler sayesinde hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresi uzamakta ve hatta tam kür sağlanabilmektedir [3, 117]. Ancak tüm bu uygulamalar sonucu immunsuprese olarak geçirilen süre uzamakta, hastane yatış süresi artmakta ve bununla ilişkili enfeksiyöz komplikasyon veya fırsatçı patojen gelişme riski de artarak mortaliteye sebep olmaktadır [118].

Sağlık merkezlerinde İFE sıklığında artış görülmesi İFE'nin hastane yatışı yapılarak tedavi edilen hastalar için önemli bir enfeksiyöz komplikasyon olduğunu göstermektedir [38]. Fungal hastalık epidemiyolojisinde değişiklikler olması, yeni geliştirilen tedavilerle etkenlerin direnç profillerinin değişmesi, erken tanı ve tedavide kullanılacak standardize edilmiş tekniklerdeki yetersizlikler nedeniyle invaziv fungal enfeksiyonların yönetimi zordur [31, 119]. En sık görülen İFE olan fungal pnömonide ise morbidite ve mortalite oranlarının yüksek olması nedeniyle erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle hematolojik maligniteli hastalara tanı ve tedavi sağlayan merkezlerde invaziv fungal enfeksiyonlara yaklaşımda uygun stratejiyi belirlemek önemli ve değerlidir.

Bu çalışma ile Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde akut lösemi tanısı ile takip edilmiş, kemoterapi almış ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan erişkin hasta grubunda gelişen invaziv fungal enfeksiyonların dağılımının, risk faktörlerinin ve etken spektrumunun belirlenmesi, EORTC/MSG kriterlerine göre değerlendirilmesi, tanı yöntemi olarak BAL'ın etkinliğinin araştırılması ve sağkalım analizlerinin yapılması amaçlanmıştır.

Retrospektif olarak tasarlanan bu çalışmada iç hastalıkları servisi veya yoğun bakım ünitesinde Ocak 2003 - Ekim 2020 tarihlerinde yatarak akut lösemi nedeniyle kemoterapi alan ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan toplam 502 hasta öncelikle

invaziv fungal enfeksiyon sıklığı, risk faktörleri ve etken dağılımı açısından incelenmiştir. İkincil olarak tanı ve tedavi yöntemleri ve sağkalıma etki eden faktörler belirlenmiştir.

Ortanca yaşı 48,3 (18-89) olan 502 akut lösemi hastasının değerlendirildiği bu çalışmada yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak 166 (%33,1) hastada EORTC/MSG kriterlerine göre İFE tanımlanmıştır. Hem AML hem de ALL hastalarında İFE insidansı %33 olarak bulunmuştur. Sadece kanıtlanmış ve olası İFE saptanan hastalar değerlendirmeye alındığında ise İFE insidansı %13,3 olarak belirlenmiştir. Daha önce akut lösemi hastalarıyla yapılan bir çalışmada tanıdan sonraki 100 gün içinde İFE gelişme olasılığı %11,1 olarak saptanmıştır [120]. 2002-2018 Yıllarında 214 erişkin AML hastası ile yapılan bir çalışmada ise 90 günlük hastane yatış izlemi süresince herhangi bir İFE etkeni nedeniyle gelişen İFE insidansı %11 olarak belirlenmiştir [121]. Literatürde AML hastalarında ALL hastalarına göre İFE gelişme riskinin daha fazla olduğu belirtilmiş [122, 123], bu durum AML'deki intrinsik fonksiyonel defekt veya tedavi başlangıcında nötrofil sayısındaki göreceli azalma ile ilişkilendirilmiştir [124]. Ancak bizim çalışmamızda akut lösemi türüne göre İFE gelişme riskinde farklılık saptanmamıştır (p=0,99). Çalışmamızda İFE insidansında saptanan daha yüksek oranların hastalık evresi, KT rejimleri ve immunsupresyon derecesindeki farklılık veya İFE tanısız yaklaşımdaki tutarlılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Mikrobiyolojik tetkikler ve aralıklı olarak yapılan radyolojik görüntülemelere ek olarak, şüphe halinde veya haftada iki kez tekrarlayan şekilde galaktomannan antijen testi çalışılması, gereği halinde bronkoskopik inceleme veya biyopsi ile örnekleme yoluyla fungal enfeksiyonlar doğru ve zamanında teşhis edilebilir. Yapılan bir otopsi çalışması ile İFE insidansının yaşam bulgularından farklı olarak daha fazla tespit edildiği gösterilmiştir [125].

İFE tek bir organı içerebilir veya yayılım gösterebilir. İnvaziv kandidiazis en sık kan dolaşım enfeksiyonlarına neden olurken, İA ve mukormikoz en sık akciğer tutulumu ile seyreder [120, 126, 127]. Pulmoner fungal enfeksiyonlar, özellikle immunsuprese hastalarda ciddi bir klinik problemdir. Bakteriyel ve viral solunum yolu enfeksiyonlarına göre daha az sıklıkta görülmekle birlikte, son yıllarda immunsuprese hasta sayısının artmasıyla pulmoner fungal enfeksiyon insidansı da artmaktadır [32]. Bizim çalışmamızda da en sık İFE tutulum yeri olarak akciğer belirlenmiştir (%93,4).

Akciğer tutulumu olan 155 hasta ve olmayan 11 hastada ortanca sağkalım süresi 5 (%95 GA: 1,9-8, %95 GA: 0-10,1) ay olarak gösterilmiş olup (Tablo-17), akciğer tutulumunun sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (Log-rank testi, $p=0,52$). İFE saptanan hastalarda akciğer tutulumunun yaşa ve cinsiyete göre uyarlanmış ölüm riski ise 1,12 (%95 GA: 0,5-2,2) olarak belirlenmiştir (Tablo-21). Buna göre akut lösemi hastalarında İFE’de akciğer tutulumunun ölüm riski üzerine belirgin etkisi olmadığı görülmüştür.

Spesifik olmayan semptomlar ve klinik bulgular nedeniyle tanı yöntemlerinde gelişmeler olmasına rağmen İFE tanısında gecikmeler yaşanmaktadır. Enfekte hasta asemptomatik seyredebilir; ateş, öksürük gibi semptomları olabileceği gibi allerji ya da hayatı tehdit edebilecek değişkenlikte semptomlar gösterebilir [34]. Çalışmamızda İFE saptanan hastalarda klinik olarak en sık ateş (%79,5), ikinci sıklıkla nefes darlığı (%45,8) ve üçüncü sıklıkla öksürük (%24,1) görülmüştür. Buna göre azımsanamayacak sıklıkla görülen solunumsal semptomların varlığında ve/veya uygun antibiyotik tedavisine rağmen ateş yanıtı alınamayan hastalarda İFE akla gelmelidir. Ancak konak savunma mekanizmalarındaki yetersizlikler nedeniyle her zaman ateş görülemeyebilir. Bizim çalışmamızda da kanıtlanmış veya olası İFE saptanan hastaların 9’unda (%13,4) ateş tespit edilmemiştir.

Pulmoner enfeksiyonların tanısında semptomlar ve radyolojik bulgulardan sık yararlanılmakta, bu bulguların işaret ettiği etkenlere yönelik tedavi başlanabilmektedir. Uygun klinik özelliklerle birlikte tipik radyolojik bulguların varlığı İFE için yüksek pozitif prediktif değer ile ilişkilendirilmiştir [4]. İmmüsuprese hastalarda pulmoner enfeksiyonların tespitinde YÇBT, konvansiyonel radyografilerden daha hassastır [31, 87] ve Toraks BT bulguları EORTC/MSG sınıflamasına göre klinik kriterlerden pulmoner aspergilloz ve diğer küf enfeksiyonları tanı kriterleri arasında yer almaktadır [31]. İFE olgularında Toraks BT’de tek veya multipl nodüler opasiteler, kavitasyon ve/veya alveoler konsolidasyon saptanabilmektedir [36]. İPA’da en sık görülen Toraks BT bulgusu ise makronodüllerdir (>1 cm) ve %65-94 sıklıkla izlenebilmektedir [89]. Bizim çalışmamızda da tüm hastalar, hastane izlemleri sırasında İFE şüphesi olduğunda en az bir kez YÇBT veya düşük doz Toraks BT ile görüntülenmiş, en sık makronodüller (%77,7) saptanmıştır. İkinci sıklıkla buzlu cam opasiteleri (%65,1) görülürken en az

sıklıkla hava-hilal belirtisi (%1,8) ve ters-halo bulgusu (%1,8) tespit edilmiştir. Çalışmamıza benzer olarak Greene ve arkadaşlarının 235 kanıtlanmış İPA olgusuyla yaptıkları bir çalışmada Toraks BT bulgularında % 94 sıklıkla en az bir makronodül ve % 61 sıklıkla en az bir halo bulgusu saptanmış, kavitasyon ve hava-hilal belirtisine daha az rastlanılmıştır [92]. İFE gelişiminde Toraks BT’de erken dönemde nodül veya halo görülürken, hava-hilal belirtisi ve kavitasyon geç dönem bulgularıdır ve nötropeniden çıkış döneminde artmış inflamatuvar yanıtla beraber ortaya çıkar [91].

Hematolojik maligniteli hastalarda İFE tanısındaki gecikmelerin önüne geçebilmek için EORTC/MSG tanı kriterleri oluşturularak hastalar kanıtlanmış, olası, mümkün İFE olarak sınıflandırılmış ve buna göre antifungal tedavi planlanması önerilmiştir [31]. Bu nedenle hastaların konak kriterleri, klinik ve mikolojik kriterler açısından değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda İFE saptanan tüm hastalar hematolojik maligniteleri nedeniyle EORTC/MSG’nin İFE için gerektirdiği konak faktörüne sahiptir. Kanıtlanmış veya olası İFE tanısı için ek olarak klinik ve mikolojik kriterlere ihtiyaç vardır. Aksi belirtilmedikçe İFE saptanan hastalar değerlendirilirken kanıtlanmış, olası, mümkün İFE olarak tanımlanan tüm hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmamızda İFE saptanan 166 hastanın 32 (%19,3)’si kanıtlanmış İFE, 35 (%21,1)’i olası İFE, 99 (%59,6)’u ise mümkün İFE olarak tanımlanmıştır. Büyük çoğunluğu mümkün İFE grubu oluşturmakla birlikte olası veya kanıtlanmış İFE grupları da azımsanamayacak oranlarda tespit edilmiştir. Olası İFE tanısı için konak kriteri ile birlikte bir klinik kriter ve bir mikolojik kriter gerekmektedir. Merkezimizde serolojik yöntemlerden Aspergillus GM antijen testi hematolojik maligniteli hastaların takibinde serum ve BAL sıvısı örneklerinde uygulanmaktadır. İmmüsuprese hastalarda İFE tanısı için GM yararlıdır. Nötropenik hastalarda yüksek kalitede kanıt sağlayan bir test olarak BAL GM tespiti önerilmektedir [128]. BAL GM sensitivitesi yüksek, mikrobiyolojik ve radyolojik kriterlere yardımcı olacak değerli bir tanı aracıdır [129]. Çalışmamızda da 39 (%23,5) hastada serum GM ve 6 (%3,6) hastada BAL sıvısı GM testi pozitif saptanmıştır. (1,3)- β -D-glukan testi rutin olarak kullanılmamaktadır. Kanıtlanmış İFE tanısı için ise etkilenen organdan alınan örneğin histolojik incelemesinde ya da kültüründe mantar saptanması gerekmektedir. Bu amaçla tetkik edilen akciğer örneklerinden 13 (%7,8) balgam kültürü ve 4 (%2,4) BAL

sıvısı kültüründe fungal elemanlar gösterilmiş veya patojen üretilmiştir. İFE saptanan toplam 26 hastaya BAL uygulanmış olup 6 hastada olası İFE, 4 hastada kanıtlanmış İFE olarak tanıya katkı sağlandığı görülmüştür. Buna göre çalışmamızda BAL etkinliği %38,4 olarak saptanmış, sadece kanıtlanmış İFE tanısında ise BAL etkinliği %15,3 olarak belirlenmiştir. Daha önce 16 akut lösemi hastasının verilerinin retrospektif olarak incelenmesiyle yapılan bir çalışmada 8 hastada histopatolojik olarak İPA gösterilmiş ve BAL etkinliği %50 olarak belirtilmiştir [130]. Bizim çalışmamızda BAL sıvısı kültürlerinin İFE tanısına katkısının daha az oranda saptanmasının nedeni olarak, çalışmamıza dahil edilen hastalarda hastalık progresyonu ve/veya enfeksiyona bağlı trombositopeni veya genel durum bozukluğu nedeniyle ileri tanısal tetkiklerin uygulanamamış olması ya da erken dönemde ampirik olarak başlanan antifungal tedaviye yanıt alınması düşünülmektedir. İlişkili olarak BAL yapılan hastalarda ortalama sağkalım süresi 74,4 (15,6-133,2) ay saptanırken BAL yapılmayanlarda 52,14 (34,3-70,3) ay olarak belirlenmiş, ileri tanısal tetkiklerin kısıtlanmasıyla sağkalım süresinin azaldığı gösterilmiştir. Racil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BAL GM duyarlılığının antifungal tedaviyi 2 gün ve daha erken bir dönemde alan hastalarda artış gösterdiği, iki günden uzun süreli tedavi alanlarda ise azalma gösterdiği belirtilmiştir [131]. Becker ve arkadaşlarının yaptığı 20 hasta ve 31 BAL örneğinin incelendiği bir çalışmada Amfoterisin bazlı tedaviyi 2 günden fazla süreyle alan hastalarda GM negatifleştiği saptanmış ve BAL'ın erken dönemde Toraks BT'den hemen sonra antifungal tedavi öncesi yapılması gerektiği belirtilmiştir [132]. Akciğer nakil hastalarıyla yapılan bir çalışmada ise BAL sıvısı kültür ve GM testi ile pre-emptif antifungal tedavi yaklaşımının İPA riskini azalttığı, ancak 1 yıllık mortalitede etkili bulunmadığı gösterilmiştir [133]. Bizim çalışmamızda da benzer olarak BAL yapılan ve yapılmayan hastaların sağkalım eğrileri arasında anlamlı fark bulunmamıştır, ancak çalışmamızın retrospektif planı nedeniyle ileri tanısal tetkiklerin uygulanabilirliği ile ilgili olabilecek bazı bilgilere ulaşamadığı düşünülmektedir.

İFE'nin EORTC/MSG sınıflandırmasının sağkalım üzerine etkisine bakıldığında kanıtlanmış İFE'de ortalama sağkalım 5 (0-14,7) ay, olası İFE'de 7 (2-11,9) ay, mümkün İFE'de ise 4 (1,5-6,4) ay olarak bulunmuştur. Mümkün İFE'de sağkalım süresinin az bulunması da yine bu gruptaki hastalara ileri tanısal tetkik yapılamaması ve hastalığın/enfeksiyonun kötü seyri ile açıklanabilir. İFE

sınıflandırmasında en az bir İFE sınıfının diğerleri üzerine etkisi saptanmamıştır (Cox regresyon analizi, $p=0,76$).

Akut lösemi hastalarında İFE olgularının büyük çoğunluğuna neden olan patojenler *Aspergillus* ve *Candida* türleri olup son yıllarda tedavisi zor ve daha yüksek mortalite ile ilişkili etkenlerin görülme sıklığı artmaktadır [117]. Tanıda kan kültürü duyarlılığının düşük olması, tanıya yardımcı testlerin (β -D-glukan) yaygın olarak kullanılmaması gibi nedenlerle gerçek insidansı belirlemek zordur [46]. Çalışmamızda kanıtlanmış İFE olgularından izole edilen ana patojen *Aspergillus* (14, %43,8) olmakla birlikte *Candida* (9, %28,1), *Mucor* (8, %25,0) ve PCP (1, %3,1) patojenleri de saptanmıştır. Etken alt türleri incelenmemiş olmasına rağmen literatürle benzer şekilde azoller dahil uygulanan antimikrobiyal profilaksi yaklaşımının invaziv kandidiazis sıklığını azalttığı ve flukonazol dirençli non-candida albicans türlerini, non-aspergillus fumigatus türlerini ve non-aspergillus türlerini arttırdığı düşünülmektedir [50, 117, 134]. *Mucor*, hematolojik maligniteli hastalarda *Aspergillus*'tan sonra en sık görülen küf enfeksiyon etkenidir [56]. Çok agresif seyreden anjiyoinvaziv bir enfeksiyon olan mukormikozun son yıllarda duyarlı popülasyonun artmasına bağlı olarak insidansının da arttığı bildirilmiştir. Genel mortalite %50 civarındayken komorbiditeler ve hematolojik malignite tedavilerinde yoğun immunsupresan kullanımı nedeniyle bu oran dissemine enfeksiyonlarda %64-96'ya kadar ulaşabilmektedir [56, 123]. Hematolojik maligniteli hastalarda mukormikozda en sık akciğerler tutulumu görülür; paranasal sinüsler, beyin ve cilt de etkilendiği gösterilen diğer vücut bölgeleridir. Enfeksiyonun ileri döneminde görülen sert damak tutulumunda sert damakta koyu renkli eskar dokusu görülmesi anlamlıdır [79]. Mukormikozda tanı yöntemi bölgeler arasında farklılık göstermemekle birlikte şüphe olduğunda hastalığın derecesini belgelemek için radyolojik görüntüleme yapılmalıdır ve bunu cerrahi müdahalenin izlemesi gerekmektedir [135]. Çalışmamızda kanıtlanmış *Mucor* enfeksiyonu olan 8 hastanın tamamının ALL tanılı olduğu görülmüştür. Bunlardan dördünün burun mukozasında eskar dokusu içeren lezyon saptanmış, doku biyopsisinin histopatolojik incelenmesi ile tanı konulmuştur. Bu hastaların Toraks BT'lerinde ise non-spesifik nodüller ve buzlu cam opasiteleri izlenmiştir. İki hastada akciğer tutulumu görülmezken, birinde cilt diğerinde ise SSS tutulumu saptanmıştır. Her ikisi de doku biyopsi kültüründe *Rhizopus* üremesi ile tanı almışlardır. Diğer bir hastada abdomen

ultrasonografisinde hepatosplenik kandidiazis ile uyumlu bulgular varken kan dolaşım enfeksiyon etkeni olarak *blastoschizomyces capit* izole edilmiştir. Bir hastanın da böbrek biyopsisi histopatolojik incelemesi *Mucor* ile uyumlu olarak raporlanmış ve ayrıca serum GM antijen testi pozitif saptanmıştır. Her iki hastanın akciğer görüntülemelerinde nodüller ve buzlu cam dansiteleri izlenmiştir.

Kanıtlanmış PCP olan hastanın da yine ALL tanılı olduğu belirlenmiştir. Literatürle uyumlu olarak [82] Toraks BT'sinde bilateral yamalı veya nodüler buzlu cam opasiteleri izlenmiş ve BAL sıvısının histopatolojik incelenmesi ile tanı konulmuştur. AML tedavisinde kullanılan çoğunlukla sitarabin ve antrasiklin temelli indüksiyon kemoterapisinden farklı olarak ALL tedavisinde kullanılan protokoller daha çeşitlidir ve merkeze göre değişkenlik gösterebilir. Ek olarak ALL tedavisinde hazırlık tedavisi olarak kortikosteroid uygulanmakta, tedavi devamında da birkaç kez verilmekle birlikte genellikle her uygulama 10 günden kısa süreli olmaktadır. Buna bağlı olarak ALL hastalarında nötropeni süresi ve ilişkili enfeksiyonlar farklılık gösterebilmektedir [136].

Hematolojik maligniteli hastalarda enfeksiyon gelişimindeki en önemli risk faktörü nötropenidir [40]. Enfeksiyon sıklığını ve ağırlığını belirlemede nötropeni süresi de önemli bir faktördür. Uzamış nötropenide enfeksiyon epizotları daha sık ve ağır seyretmektedir [41]. Nötropeni gelişme riski tedavi rejimleri, tedavi yoğunluğu ve hasta popülasyonu ile ilişkilidir. Kemoterapinin ilk siklusunda, indüksiyon kemoterapisi sırasında febril nötropeni riski en yüksektir ve ileri yaşta olup ek hastalığı olan hastalar en yüksek riskli hasta grubunu oluşturur [42]. Çalışmamızda İFE saptandığı dönemde AML hastalarının %44,2'sinin indüksiyon, ALL hastalarının ise %55'inin pre-remisyon kemoterapisi almakta olduğu görülmüştür. İFE saptanan hastaların 136 (%81,9)'sında nötropeni tespit edilmiştir. Ayrıca, İFE gelişme riskinin nötropenik olanlarda, olmayanlara göre 3,5 kat arttığı saptanmıştır (%95 GA: 2,248, 5,531). Nötropenik kalınan ortanca gün sayısı 8,7 gün olarak bulunmakla birlikte nötropenik kalınan gün sayısının sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür (Cox regresyon analizi, p=0,36). Ek hastalıklar açısından incelendiğinde ise hastaların kronik dahili hastalıkları veya kronik akciğer hastalıkları olmasının İFE gelişimi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (p=0,53, p=1).

Daha önce yapılan çalışmalarda sigara içmenin bakteriyel pnömoni ve menenjit riskini arttırdığı gösterilmiş [137, 138], sigara artmış oral kandida enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir [139]. Sigara içenlerde alveolar makrofajların fagositoz yeteneğinin azalmasıyla patojenlerin yok edilme fonksiyonu bozulur ve sigara içmeyenlere göre daha düşük oranlarda pro-inflamatuar sitokin üretimi görülür. Yakın zamanda yayımlanan bir meta-analizde sigara ve İFE arasındaki ilişki incelenmiş ve sigara içenlerde İFE gelişme riskinin 1,41 kat arttığı tespit edilmiştir [140]. Bizim çalışmamızda da hastaların sigara içme durumları sorgulanmış olup İFE saptanan 54 (%32,5) hastanın ortalama 8,4 paket/yıl sigara içtiği belirlenmiştir. Ancak sigara içme durumunun İFE gelişiminde risk faktörü olmadığı görülmüştür (p=0,67).

Hematolojik maligniteli hastalarda İFE gelişimi için nötrojeni dışında kortikosteroid kullanımı, yoğun bakım izlemi, mekanik ventilatör uygulanması, renal replasman tedavisi ve CMV enfeksiyonu gibi birçok risk faktörü tanımlanmıştır [124, 141]. Çalışmamızda İFE saptanan 64 (%38,6) hastada yoğun bakım izlemi olduğu görülmüş, ortalama yoğun bakım izlem süresi 5,3 (1-65) gün olarak belirlenmiştir. Yoğun bakım izlemi olan hastalarda, olmayanlara göre İFE gelişme riskinde 2,5 kat (%95 GA: 1.669, 3.801) artış saptanmıştır. 42 (%25,3) hastaya ise mekanik ventilatör uygulandığı görülmüş, mekanik ventilatör uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre İFE gelişme riskinde 1,8 kat (%95 GA: 1.195, 2.997) artış saptanmıştır. Kritik hastalarda da önemli bir enfeksiyöz komplikasyon olarak görülen İFE ile ilgili yapılan çalışmalarda kritik hastalar için İFE risk faktörleri belirlenmiştir. Buna göre nötrojeni ve hematolojik maligniteler kritik hastalar için İFE açısından yüksek riskli olarak değerlendirilirken kortikosteroid tedavisi orta riskli, uzamış yoğun bakım izlemi ise düşük riskli olarak belirtilmiştir [36, 39]. Çalışmamızda risk faktörleri olarak değerlendirilen kortikosteroid kullanımı ve renal replasman tedavisinin İFE gelişmesi üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır [142].

Hematolojik maligniteli yüksek riskli hastalara ve KİT nedeniyle immunsupresif tedavi alan hastalara antifungal profilaksi uygulanmaktadır. Yeni tanı almış AML hastalarında geniş spektrumlu antifungal profilaksi, özellikle İPA olmak üzere, invaziv mantar enfeksiyonlarının önlenmesi için standart bakım olarak kabul edilmektedir [121]. Merkezimizde de 2006 yılından bu yana AML hastalarında küf etkili profilaksi ajanı olarak Posakonazol kullanılmaktadır. Çalışmamızda İFE

saptanan hastaların tamamına yakınına (%98,8) antifungal profilaksi verilmiş olduğu görülmüş; antifungal profilaksi alan hastalarda, almayanlara göre İFE gelişme riskinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,03$). Klinik olarak anlamlı olmayan bu sonucun antifungal profilaksi verilmeyen İFE saptanan hasta sayısındaki ($n=2$) azlık nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Ayrıca 2013 yılında Posakonazol tablet formunun kullanıma girmesine kadar biyoyararlanımı az olarak gösterilmiş olan Posakonazol oral süspansiyon formunun kullanılmış olması da bu sonuç üzerinde etkili olabilir. Yeni antifungal ajanların primer antifungal profilaksidede kullanılmaya başlanması hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre nakil alıcılarında invaziv fungal hastalık insidansını azaltmıştır [102]. Posakonazol ve Vorikonazol profilaksisinin GM sirkülasyonunu önlediği gösterilmiştir [143]. Çalışmamızda küf etkin Posakonazol profilaksisinin GM pozitifliğine etkisi incelenmiş olup Posakonazol alan hastalarda GM antijen testi 25 (%31,4) hastada serum ve 3 (%3,8) hastada BAL sıvısında pozitif saptanmıştır. Ancak Posakonazol profilaksisinin serum ve BAL GM pozitifliği üzerine anlamlı etkisi olmadığı görülmüştür. Daha önce İFE saptanan 147 hematolojik maligniteli hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada da olası küf enfeksiyonlarını saptamada GM antijen testi en önemli test olarak bildirilmiştir. Olası İFE'lerin %77'sinde, kanıtlanmış İFE'lerin %53'ünde pozitiflik (sınır değer $>0,5$ OD) saptanırken Posakonazol profilaksisinin serum GM pozitifliği üzerine anlamlı etkisi bulunmamıştır [144]. GM antijen testinin, yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda yüksek negatif prediktif değeri ve düşük pozitif prediktif değeri ile İPA tanısını dışlamak için kullanılması önerilmektedir [103].

Çalışmamızda antifungal profilaksi verilen hastaların ortalama sağkalım süresi 5 (%95 GA: 1,8-8,1) ay iken antifungal profilaksi almayanların 1 ay olarak saptanmıştır. Profilaktik antifungal ajana göre sağkalım incelendiğinde herhangi bir ajanın diğerleri ile arasında anlamlı fark saptanmamış, antifungal profilaksi verilen hastalarda, verilmeyenlere göre ölüm riskinde artış belirlenmemiştir ($p=0,16$).

Çalışmamız antifungal etkinlik veya güvenilirliğini göstermeyi hedefleyen bir çalışma olmamakla birlikte çalışmaya dahil edilen neredeyse tüm hastalara antifungal profilaksi uygulanmış olması, ampirik tedavi uygulanmış olması ve hastaların takip sürecinde tedavi yanıtı alınamaması veya hedefe yönelik tedavi stratejisi nedeniyle antifungal tedavinin değişmesi nedeniyle merkezimizde İFE erken tedavisine önem

verildiğini göstermektedir. Çalışmamızda antifungal tedavilerde ampirik, preemtif veya hedefe yönelik ayrımı yapılmamıştır. Ancak en sık kullanılan antifungal olarak Vorikonazol (%24,1) ve Amfoterisin B (%23,5) saptanmıştır. Bu durum çalışmamızda en sık İPA olgularının görülmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda İFE saptanan hastalarda tanı tarihinden itibaren ortalama sağkalım süresi 5 (1,9-8) ay olarak bulunmuştur. Ortanca sağkalım süresi cinsiyete göre incelendiğinde kadınlarda 5 (%95 GA: 2,4-7,5) ay iken erkeklerde 6 (%95 GA: 1,4-10,5) ay olarak bulunmuş, yaşa göre incelendiğinde 65 yaş altı 138 (%83,1) hastada 6 (%95 GA: 2,9-9) ay iken 65 yaş ve üstü 28 (%16,9) hastada 3 (%95 GA: 1,5-4,4) ay olarak tespit edilmiştir. Cinsiyetin veya 65 yaş altı ya da üstü olmanın sağkalım süresi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir (Log-rank testi, $p=0,4$, $p=0,34$). AML hastalarında ortalama sağkalım 3 (%95 GA: 1-4,9) ay iken ALL hastalarında 8 (%95: 4,7-11,2) ay olarak saptanmış, AML ve ALL hastalarının sağkalım süreleri arasında ilişki saptanmamıştır (Log-rank testi, $p=0,29$). Nötropeni durumuna göre incelendiğinde ise nötropenik hastalarda ortalama sağkalım süresi 5 (%95 GA: 1,4-8,5) ay iken nötropenik olmayanlarda 4 (%95 GA: 0-9,3) ay olarak belirlenmiş ve nötropenin sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (Log-rank, $p=0,56$). Nötropenik olmayanlarda sağkalım süresinin daha az bulunmasının, İFE saptanan hastaların %28'inin relaps evresinde olması ve buna bağlı sitotoksik KT etkisi veya eşlik eden bakteriyel enfeksiyon ile açıklanabileceği düşünülmektedir.

Sağkalıma etki edebilecek faktörlerden cinsiyet, yaş, akut lösemi türü, nötropeni ve akciğer tutulumunun akut lösemi hastalarında invaziv fungal enfeksiyonlarda sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir (Tablo-21). Yoğun bakım izlemi olan hastaların sağkalım süresi ortancası 1 ay iken yoğun bakım izlemi olmayanların 13 ay olarak tespit edilmiştir. Ölüm riski ise yoğun bakım izlemi olanlarda 2,49 kat artmış bulunmuştur. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda sağkalım süresi ortancası 4,4 ay iken MV uygulanmayanlarda 62 ay olarak saptanmıştır. MV uygulananlarda ölüm riski, MV uygulanmayanlara göre 3,82 kat artmış bulunmuştur. Yoğun bakım izlemi ve mekanik ventilator uygulanması risk faktörlerinin birbiri üzerindeki etkisi nötrleştirildiğinde ise ölüm riskinin yoğun bakım izlemi olanlarda 1,6 kat, MV uygulananlarda 2,83 kat artmış olduğu gösterilmiştir (Tablo-20). Fungal patojenlere göre sağkalım incelendiğinde, patojenlerin birbiri ile

ikili olarak karşılaştırılması sonucu *Mucor* enfeksiyonunun sağkalım ortancası (1 ay), *Candida* (17 ay) ve *Aspergillus* (6 ay) enfeksiyonlarından anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Tablo-17).

Çalışmamızın sonlandırıldığı tarihte İFE saptanan 166 hastanın 116 (%69,9)'sında İFE ilişkili ölüm tespit edilmiştir. Bu oran hastalarımızın çoğunun İPA tanısı alması ile ilişkilendirilebilir. Literatürde de İPA'nın ciddi seyirli ve mortalitesi %30-85 olabilen bir enfeksiyon hastalığı olduğu belirtilmiştir [55, 123]. İFE ilişkili yüksek ölüm oranları nonspesifik klinik özelliklere, mikroskopi, histolojik inceleme, konvansiyonel radyoloji ve risk altındaki hastalardan elde edilen kültür örneklerindeki düşük sensitiviteye bağlı olabilmektedir [145]. Hematolojik maligniteli hastaların tedavileri süresince İFE ilişkili ölüm oranı ise %35 olarak tespit edilmiştir [122].

Çalışmamızın kısıtlılıklarından en önemlisi tek merkezli retrospektif analize dayanan bir çalışma olmasıdır. Bilgilerin standart kaydedilmiş olmaması ve yatış öncesi anamnez bilgilerinde eksiklikler olması nedeniyle bazı hastaların ilgili verisine ulaşamamış, sadece pozitif saptandığı görülen değerler kaydedilmiştir. Ancak hasta sayısının fazlalığı ve dokümente edilmiş tanı yöntemleri çalışmamızın genellenebilirliğini ve güvenilirliğini arttırmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) steril vücut sıvılarının, kanın ve iç organların tutulumuyla nitelenen, morbidite ve mortalitesi yüksek sistemik enfeksiyonlardır ve sıklığı giderek artmaktadır. İFE'nin mortal seyri nedeniyle erken tanı ve tedavi özellikle immunsuprese hastalarda hayati önem arz etmektedir.

Çalışmamız erişkin akut lösemi hastalarında İFE dağılımının, risk faktörlerinin, etken spektrumunun ve sağkalımın incelendiği literatürdeki en geniş serilerden biri olma özelliğindedir. Çalışmamızda en sık görülen İFE olarak invaziv pulmoner aspergilloz saptanmış olup incelenen risk faktörleri arasından nötropeni, yoğun bakım izlemi ve mekanik ventilasyon uygulanmasının anlamlı olarak İFE gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir. Tanıdaki gecikmeleri önlemek amacıyla oluşturulan EORTC/MSG tanı kriterlerine göre çalışmamızda olası ve kanıtlanmış İFE sıklıkları sırasıyla %21,1 ve %19,3 olarak belirlenmiştir. Olası İFE tanısı için gereken mikolojik kriterlerden biri olarak kullanılan Galaktomannan antijeni 39 (%23,5) hastada serum ve 6 (%3,6) hastada bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında pozitif saptanmıştır. Kanıtlanmış İFE tanısı için incelenen 13 (%7,8) balgam kültürü ve 4 (%2,4) BAL sıvısı kültüründe ise fungal elemanlar gösterilmiş veya patojen üretilmiştir. İFE saptanan toplam 26 hastaya BAL uygulanmış olup 10 hastada olası veya kanıtlanmış İFE olarak tanıya katkı sağlanmıştır. Buna göre çalışmamızda BAL etkinliği %38,4 olarak belirlenmiştir. İFE saptanan hastalarda ortanca sağkalım süresi 5 ay olarak gösterilirken, akciğer tutulumun sağkalım üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Çalışmamızın sonlandırıldığı tarihte İFE saptanan 166 hastanın 116 (%69,9)'sında İFE ilişkili ölüm tespit edilmiştir.

Hematolojik maligniteli hastalara tanı ve tedavi sağlayan merkezlerde İFE'ye yaklaşımda uygun stratejiyi belirlemek amacıyla lokal epidemiyolojinin bilinmesi, risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve hızlı tanı ve tedavinin sağlanması önem kazanmaktadır. İFE insidansını, etkenlerini, risk faktörlerini ve sağkalımı değerlendirmek için doğal, kesintiye uğramış bir zaman serisi çalışması olarak yaptığımız bu çalışmada;

- Yoğun kemoterapi alacak akut lösemi hastalarında ve hematopoietik kök hücre nakil alıcılarında nötropeni, yoğun bakım yatışı ve mekanik ventilatör uygulanmasının İFE gelişim riskini arttırdığının akılda tutulması,
- Klinik şüphe halinde radyolojik görüntüleme yapılması, serum GM indeksi izlemi ve uygun vücut sıvısı ve/veya doku kültür örneklerinin alınması,
- Takibin klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik değerlendirme ile birlikte sürdürülmesi,
- En önemlisi olarak, hematolojik maligniteli hastalarda İFE sıklığının giderek artmakta olduğu ve nadir görülen etkenlerin de günümüzde tespit edilebildiğinin akılda tutulması önerilmektedir.

Akut lösemi hastalarında BAL, tanıya katkı sağlayan bir yöntem olarak uygun hastalara erken tanı ve tedavi amacıyla yapılmalıdır. Fungal enfeksiyon lehine bulgu saptanamasa bile eşlik eden bakteriyel enfeksiyon ve/veya sistemik hastalıklar ile ilgili bulgular elde edilebilir. İFE sırasında hastalık tedavisine ara verildiği için İFE tanı ve tedavisini kısa süreye indirebilmek önemlidir. Akut lösemide remisyon sağlanması ile nötropenide düzelme ve fungal enfeksiyonun sonucunun olumlu etkilenmesi mümkün olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Maertens, J., *Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies*. Eur J Haematol, 2007. **78**(4): p. 275-82.
2. O'Brien, S.N., et al., *Infections in patients with hematological cancer: recent developments*. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2003: p. 438-72.
3. Maertens, J., M. Vrebos, and M. Boogaerts, *Assessing risk factors for systemic fungal infections*. Eur J Cancer Care (Engl), 2001. **10**(1): p. 56-62.
4. Hanson, K.E., et al., *Radiologic imaging techniques for the diagnosis and management of invasive fungal disease*. Current Fungal Infection Reports, 2015. **9**(3): p. 180-189.
5. Deacon, J.W., *Fungal biology*. 2013: John Wiley & Sons.
6. Webster, J. and R. Weber, *Introduction to fungi*. 2007: Cambridge University Press.
7. Geißel, B., et al., *Azole-induced cell wall carbohydrate patches kill Aspergillus fumigatus*. Nat Commun, 2018. **9**(1): p. 3098.
8. Moya-Salazar, J. and R. Rojas, *Comparative study for identification of Candida albicans with germ tube test in human serum and plasma*. Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2018. **3**(3): p. 1-4.
9. van Burik, J.-A.H. and P.T. Magee, *Aspects of fungal pathogenesis in humans*. Annual Reviews in Microbiology, 2001. **55**(1): p. 743-772.
10. Jameson, J.L., *Harrison's principles of internal medicine*. 2018: McGraw-Hill Education.
11. Papon, N., M.E. Bougnoux, and C. d'Enfert, *Tracing the Origin of Invasive Fungal Infections*. Trends Microbiol, 2020. **28**(4): p. 240-242.
12. Shallis, R.M., et al., *Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges*. Blood reviews, 2019. **36**: p. 70-87.
13. Rowe, J.M., *Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission*. Hematology, 2009. **2009**(1): p. 396-405.
14. Döhner, H., et al., *Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet*. Blood, 2010. **115**(3): p. 453-474.
15. Klepin, H.D. and L. Balducci, *Acute myelogenous leukemia in older adults*. Oncologist, 2009. **14**(3): p. 222.
16. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2019*. CA: a cancer journal for clinicians, 2019. **69**(1): p. 7-34.
17. Feng, Q., et al., *Trends in Acute Lymphoblastic Leukemia Incidence in the US from 2000-2016: an Increased Risk in Latinos Across All Age Groups*. American journal of epidemiology, 2020.
18. Terwilliger, T. and M. Abdul-Hay, *Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update*. Blood cancer journal, 2017. **7**(6): p. e577-e577.
19. Paul, S., H. Kantarjian, and E.J. Jabbour. *Adult acute lymphoblastic leukemia*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2016. Elsevier.

20. Larson, S. and W. Stock, *Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia*. Current opinion in hematology, 2008. **15**(4): p. 400-407.
21. DeAngelo, D.J., *The treatment of adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia*. ASH Education Program Book, 2005. **2005**(1): p. 123-130.
22. Stock, W., et al., *What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2008. **112**(5): p. 1646-1654.
23. Hehlmann, R., A. Hochhaus, and M. Baccarani, *Chronic myeloid leukaemia*. Lancet, 2007. **370**(9584): p. 342-50.
24. Jabbour, E. and H. Kantarjian, *Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring*. American journal of hematology, 2016. **91**(2): p. 252-265.
25. Hallek, M., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute–Working Group 1996 guidelines*. Blood, 2008. **111**(12): p. 5446-5456.
26. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-2390.
27. Group, I.M.W., *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. British journal of haematology, 2003. **121**(5): p. 749-757.
28. Kumar, S.K., et al., *NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 1.2020: featured updates to the NCCN guidelines*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2019. **17**(10): p. 1154-1165.
29. Grubu, F.N.Ç., *Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu*. Flora, 2004. **9**(1): p. 5-28.
30. Bodey, G.P., et al., *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia*. Ann Intern Med, 1966. **64**(2): p. 328-40.
31. Donnelly, J.P., 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, 2020. **71**(6): p. 1367-1376.
32. Li, Z., G. Lu, and G. Meng, *Pathogenic Fungal Infection in the Lung*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 1524.
33. Meng, G., Z. Li, and G. Lu, *Pathogenic fungal infection in the lung*. Frontiers in immunology, 2019. **10**: p. 1524.
34. Rafat, Z., et al., *Epidemiology, laboratory diagnosis and clinical aspects of fungal pulmonary infections in 384 patients hospitalized in pulmonary units in Guilan province, Iran*. Iran J Microbiol, 2020. **12**(4): p. 353-363.

35. Garg, M., et al., *Spectrum of imaging findings in pulmonary infections. Part 2: Fungal, mycobacterial, and parasitic*. Pol J Radiol, 2019. **84**: p. e214-e223.
36. Garnacho-Montero, J., et al., *Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient*. Rev Esp Quimioter, 2013. **26**(2): p. 173-88.
37. Tortorano, A.M., et al., *Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008)*. Mycoses, 2012. **55**(1): p. 73-9.
38. Singh, G., et al., *Risk factors for early invasive fungal disease in critically ill patients*. Indian J Crit Care Med, 2016. **20**(11): p. 633-639.
39. Muskett, H., et al., *Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review*. Crit Care, 2011. **15**(6): p. R287.
40. Sipsas, N.V., G.P. Bodey, and D.P. Kontoyiannis, *Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2005. **103**(6): p. 1103-1113.
41. YILDIZ, D.Y., *HEMATOLOJİK MALİGNİTE VE KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYON SPEKTRUMU VE ANTİFUNGAL KULLANIM PRATİKLERİ*.
42. Lyman, G.H. and N.M. Kuderer, *Epidemiology of febrile neutropenia. Supportive cancer therapy*, 2003. **1**(1): p. 23-35.
43. Webb, B.J., et al. *Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network*. in *Open forum infectious diseases*. 2018. Oxford University Press US.
44. Enoch, D.A., et al., *The changing epidemiology of invasive fungal infections*, in *Human Fungal Pathogen Identification*. 2017, Springer. p. 17-65.
45. Warnock, D.W., *Trends in the epidemiology of invasive fungal infections*. Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi, 2007. **48**(1): p. 1-12.
46. Lamoth, F., et al., *Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2018. **73**(suppl_1): p. i4-i13.
47. Yapar, N., et al., *Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter case-control study*. Medical mycology, 2011. **49**(1): p. 26-31.
48. Yeşilkaya, A., et al., *Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014*. Mycoses, 2017. **60**(7): p. 433-439.
49. Pappas, P.G., et al., *Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2009. **48**(5): p. 503-35.
50. Horn, D.L., et al., *Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry*. Clinical infectious diseases, 2009. **48**(12): p. 1695-1703.

51. Pfaller, M.A., et al. *Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for Candida species from 1997–2016*. in *Open forum infectious diseases*. 2019. Oxford University Press US.
52. Rybak, J.M., J.R. Fortwendel, and P.D. Rogers, *Emerging threat of triazole-resistant Aspergillus fumigatus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2019. **74**(4): p. 835-842.
53. Oren, I. and M. Paul, *Up to date epidemiology, diagnosis and management of invasive fungal infections*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014. **20**: p. 1-4.
54. Danion, F., et al., *Why are so many cases of invasive aspergillosis missed?* *Medical mycology*, 2019. **57**(Supplement_2): p. S94-S103.
55. Neofytos, D., et al., *Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study*. *Transplant infectious disease*, 2018. **20**(4): p. e12898.
56. Roden, M.M., et al., *Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases*. *Clinical Infectious Diseases*, 2005. **41**(5): p. 634-653.
57. Prakash, H. and A. Chakrabarti, *Global epidemiology of mucormycosis*. *Journal of Fungi*, 2019. **5**(1): p. 26.
58. Schmiedel, Y. and S. Zimmerli, *Common invasive fungal diseases: an overview of invasive candidiasis, aspergillosis, cryptococcosis, and Pneumocystis pneumonia*. *Swiss medical weekly*, 2016. **146**: p. w14281.
59. Brown, G., et al., *Hidden killers: human fungal infections*. *Sci Transl Med* **4**: 165rv13. 2012.
60. Freifeld, A.G., et al., *Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America*. *Clinical infectious diseases*, 2011. **52**(4): p. e56-e93.
61. Walsh, T.J., et al., *Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America*. *Clinical infectious diseases*, 2008. **46**(3): p. 327-360.
62. Limper, A.H., et al., *An official American Thoracic Society statement: treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011. **183**(1): p. 96-128.
63. Soubani, A.O. and P.H. Chandrasekar, *The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis*. *Chest*, 2002. **121**(6): p. 1988-1999.
64. Basich, J.E., et al., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid-dependent asthmatics*. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 1981. **68**(2): p. 98-102.
65. Mroueh, S. and A. Spock, *Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis*. *Chest*, 1994. **105**(1): p. 32-36.
66. Rosenberg, M., et al., *Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis*. *Annals of Internal Medicine*, 1977. **86**(4): p. 405-414.

67. Agarwal, R., et al., *Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria*. *Clinical & Experimental Allergy*, 2013. **43**(8): p. 850-873.
68. Blot, S.I., et al., *A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients*. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2012. **186**(1): p. 56-64.
69. Borys, M., et al., *Early diagnosis and treatment of invasive aspergillosis as a main determinant of outcome—review of literature according to the presented case report*. *Ann Agric Environ Med*, 2017. **24**(1): p. 100-103.
70. Bassetti, M. and E. Righi, *Fungal pulmonary infections: the conservative approach*. *Complex Pleuropulmonary Infections: European Respiratory Monograph*, 2013. **61**.
71. Smith, J.A. and C.A. Kauffman, *Pulmonary fungal infections*. *Respirology*, 2012. **17**(6): p. 913-926.
72. Alay, M. and R. KAZANCIOĞLU, *Organizasyondan Tedaviye Yoğun Bakım*. 2014.
73. Kousha, M., R. Tadi, and A. Soubani, *Pulmonary aspergillosis: a clinical review*. *European Respiratory Review*, 2011. **20**(121): p. 156-174.
74. Öner-Eyüboğlu, F., et al. *Invasive pulmonary fungal infections in solid organ transplant recipients: a four-year review*. in *Transplantation proceedings*. 2003.
75. Lortholary, O., et al., *Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007)*. *Clinical microbiology and infection*, 2011. **17**(12): p. 1882-1889.
76. Virgili, A., M.R. Zampino, and L. Mantovani, *Fungal skin infections in organ transplant recipients*. *American journal of clinical dermatology*, 2002. **3**(1): p. 19-35.
77. Rubin, M., et al., *The febrile neutropenic patient: newer options for empirical therapy*, in *Acute Leukemias II*. 1990, Springer. p. 531-538.
78. Kontoyiannis, D.P., et al., *Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases*. *The Journal of infectious diseases*, 2005. **191**(8): p. 1350-1360.
79. Walsh, T.J., et al., *Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis)*. *Clinical Infectious Diseases*, 2012. **54**(suppl_1): p. S55-S60.
80. Pappas, P.G., et al., *Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy*. *Clinical Infectious Diseases*, 2001. **33**(5): p. 690-699.
81. Cordonnier, C., et al., *Pneumocystis jirovecii pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2016. **71**(9): p. 2379-2385.
82. Benito, N., et al., *Pulmonary infections in HIV-infected patients: an update in the 21st century*. *European Respiratory Journal*, 2012. **39**(3): p. 730-745.

83. Limper, A.H., et al., *Pneumocystis carinii pneumonia*. Am Rev Respir Dis, 1989. **140**: p. 1204-1209.
84. Bille, J., *Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients*. International journal of antimicrobial agents, 2000. **16**(2): p. 87-89.
85. Sharma, A. and N. Lokeshwar, *Febrile neutropenia in haematological malignancies*. Journal of postgraduate medicine, 2005. **51**(5): p. 42.
86. Mulinde, J. and M. Joshi, *The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient*. The Journal of antimicrobial chemotherapy, 1998. **41**(suppl_4): p. 51-55.
87. Caillot, D., et al., *Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(1): p. 139-147.
88. Greene, R., *The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis*. Medical mycology, 2005. **43**(Supplement_1): p. S147-S154.
89. Park, S.Y., et al., *Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value*. Journal of Infection, 2011. **63**(6): p. 447-456.
90. Godoy, M., et al., *The reversed halo sign: update and differential diagnosis*. The British journal of radiology, 2012. **85**(1017): p. 1226-1235.
91. Kim, M.J., et al., *Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors*. Journal of computer assisted tomography, 2001. **25**(2): p. 305-310.
92. Greene, R.E., et al., *Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign*. Clinical Infectious Diseases, 2007. **44**(3): p. 373-379.
93. Meyohas, M.-C., et al., *Pulmonary cryptococcosis: localized and disseminated infections in 27 patients with AIDS*. Clinical infectious diseases, 1995. **21**(3): p. 628-633.
94. Giamarellou, H. and A. Antoniadou, *Infectious complications of febrile leukopenia*. Infect Dis Clin North Am, 2001. **15**(2): p. 457-82.
95. Verdaguer, V., et al., *Galactomannan antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis*. Expert review of molecular diagnostics, 2007. **7**(1): p. 21-32.
96. Pfeiffer, C.D., J.P. Fine, and N. Safdar, *Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2006. **42**(10): p. 1417-27.
97. Fisher, B.T., et al., *Galactomannan antigen testing for diagnosis of invasive aspergillosis in pediatric hematology patients*. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society, 2012. **1**(2): p. 103-111.
98. Leeflang, M.M., et al., *Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008(4).

99. Steinbach, W.J., et al., *Prospective Aspergillus galactomannan antigen testing in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients*. The Pediatric infectious disease journal, 2007. **26**(7): p. 558-564.
100. Marr, K.A., et al., *Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance*. Journal of Infectious Diseases, 2004. **190**(3): p. 641-649.
101. Marchetti, O., et al., *ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients*. Bone marrow transplantation, 2012. **47**(6): p. 846-854.
102. Cornely, O.A., et al., *Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(4): p. 348-359.
103. Ullmann, A.J., et al., *Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease*. N Engl J Med, 2007. **356**(4): p. 335-47.
104. Obayashi, T., et al., *Reappraisal of the serum (1→3)-β-d-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections—a study based on autopsy cases from 6 years*. Clinical infectious diseases, 2008. **46**(12): p. 1864-1870.
105. Karageorgopoulos, D.E., et al., *β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(6): p. 750-70.
106. Heng, S.-C., et al., *Clinical utility of Aspergillus galactomannan and PCR in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological malignancies*. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2014. **79**(3): p. 322-327.
107. Buitrago, M., et al., *Performance of panfungal-and specific-PCR-based procedures for etiological diagnosis of invasive fungal diseases on tissue biopsy specimens with proven infection: a 7-year retrospective analysis from a reference laboratory*. Journal of clinical microbiology, 2014. **52**(5): p. 1737-1740.
108. Avni, T., et al., *Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review*. Journal of clinical microbiology, 2012. **50**(11): p. 3652-3658.
109. Winston, D.J., et al., *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients: a multicenter, randomized trial*. Annals of internal medicine, 2003. **138**(9): p. 705-713.
110. Rogers, T.R., M.A. Slavin, and J.P. Donnelly, *Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet?* British journal of haematology, 2011. **153**(6): p. 681-697.
111. Girmenia, C., et al., *Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience*. haematologica, 2012. **97**(4): p. 560-567.

112. Patterson, T.F., et al., *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(4): p. e1-e60.
113. Patterson, T.F., et al., *Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical Infectious Diseases, 2016. **63**(4): p. e1-e60.
114. Limper, A.H., et al., *An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(1): p. 96-128.
115. De Pauw, B., et al., *Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group*. Clinical infectious diseases, 2008. **46**(12): p. 1813-1821.
116. Maertens, J.A., et al., *Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay*. Clinical infectious diseases, 2007. **44**(10): p. 1329-1336.
117. Bhatt, V.R., G.M. Viola, and A. Ferrajoli, *Invasive fungal infections in acute leukemia*. Therapeutic advances in hematology, 2011. **2**(4): p. 231-247.
118. Dasbach, E.J., G.M. Davies, and S.M. Teutsch, *Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States*. Clinical Infectious Diseases, 2000. **31**(6): p. 1524-1528.
119. Ostrosky-Zeichner, L., *Invasive mycoses: diagnostic challenges*. The American journal of medicine, 2012. **125**(1): p. S14-S24.
120. Hammond, S.P., et al., *Invasive fungal disease in patients treated for newly diagnosed acute leukemia*. American journal of hematology, 2010. **85**(9): p. 695-699.
121. Martino, R., et al., *Low Rate of Invasive Fungal Infections During Induction and Consolidation Chemotherapy for Adults with De Novo Acute Myeloid Leukemia Without Anti-mold Prophylaxis: Single-Center 2002–2018 Empirical/Pre-emptive Approach*. Mycopathologia, 2020. **185**(4): p. 639-652.
122. Auberger, J., et al., *Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies*. International journal of hematology, 2008. **88**(5): p. 508-515.
123. Pagano, L., et al., *The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study*. Haematologica, 2006. **91**(8): p. 1068-1075.
124. Prentice, H.G., C.C. Kibbler, and A.G. Prentice, *Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients*. British journal of haematology, 2000. **110**(2): p. 273-284.
125. Chamilos, G., et al., *Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003)*. haematologica, 2006. **91**(7): p. 986-989.

126. Pagano, L., et al., *Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study*. *haematologica*, 2010. **95**(4): p. 644-650.
127. Pagano, L., et al., *Mucormycosis in hematologic patients*. *haematologica*, 2004. **89**(2): p. 207-214.
128. Zhou, W., et al., *Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis*. *Journal of Clinical Microbiology*, 2017. **55**(7): p. 2153-2161.
129. Maertens, J., et al., *Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases*. *Clinical infectious diseases*, 2009. **49**(11): p. 1688-1693.
130. Albelda, S.M., et al., *Role of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia*. *Am J Med*, 1984. **76**(6): p. 1027-34.
131. Racil, Z., et al., *Galactomannan detection in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological diseases—the role of factors affecting assay performance*. *International Journal of Infectious Diseases*, 2011. **15**(12): p. e874-e881.
132. Becker, M.J., et al., *Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis*. *British journal of haematology*, 2003. **121**(3): p. 448-457.
133. Husain, S., et al., *A strategy for prevention of fungal infections in lung transplantation: role of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan and fungal culture*. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 2018. **37**(7): p. 886-894.
134. Singh, N., *Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices*. *Clinical Infectious Diseases*, 2001. **33**(10): p. 1692-1696.
135. Cornely, O.A., 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*, 2019. **19**(12): p. e405-e421.
136. Gründahl, M., et al., *Invasive fungal diseases in patients with new diagnosed acute lymphoblastic leukaemia*. *Mycoses*, 2020. **63**(10): p. 1101-1106.
137. Nuorti, J.P., et al., *Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease*. *New England Journal of Medicine*, 2000. **342**(10): p. 681-689.
138. Gold, R., *Epidemiology of bacterial meningitis*. *Infectious disease clinics of North America*, 1999. **13**(3): p. 515-525.
139. Barr, C., P. Friedmann, and D. Desjarlais. *Smoking is a significant factor in HIV-related oral candidiasis*. in *JOURNAL OF DENTAL RESEARCH*. 1998. AMER ASSOC DENTAL RESEARCH 1619 DUKE ST, ALEXANDRIA, VA 22314 USA.
140. Pourbaix, A., et al., *Smoking as a risk factor of invasive fungal disease: Systematic review and meta-analysis*. *Clinical Infectious Diseases*, 2020.

141. Mühlemann, K., et al., *Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies*. *Leukemia*, 2005. **19**(4): p. 545-550.
142. Muderris, T., et al., *Mortality and risk factor analysis for Candida blood stream infection: A three-year retrospective study*. *Journal de Mycologie Médicale*, 2020. **30**(3): p. 101008.
143. Karthaus, M. and D. Buchheidt, *Invasive aspergillosis: new insights into disease, diagnostic and treatment*. *Current pharmaceutical design*, 2013. **19**(20): p. 3569-3594.
144. Nosari, A.M., et al., *Hema e-Chart registry of invasive fungal infections in haematological patients: improved outcome in recent years in mould infections*. *Clin Microbiol Infect*, 2013. **19**(8): p. 757-62.
145. Hope, W., T. Walsh, and D. Denning, *Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis*. *The Lancet infectious diseases*, 2005. **5**(10): p. 609-622.

8. EKLER

EK-1. Veri Toplama Formu

Hasta kodu:		Yaş:	Cinsiyet: K / E
Sigara: Var / Yok ...p/y		Tanı: ALL / AML	Nakil: Var / Yok
Risk Faktörleri:	Renal Replasman ted. Mekanik Ventilator Kortikosteroid CMV enfeksiyonu	Hastalık Evresi:	Yeni Tanı Remisyon Relaps
Nötropeni: Nötropeni süre:	Var / Yok	KT Evresi ALL: AML:	Pre-remisyon Post-remisyon İndüksiyon Konsolidasyon İdame
Yatış süresi: YB izlem süresi:			
Ek hastalıklar:		KT Protokolü:	
Semptomlar:	Halsizlik Çabuk yorulma Öksürük Balgam Nefes darlığı Hemoptizi Göğüs ağrısı Ateş	Tutulum yeri:	Akciğer Paranasal Sinus Burun Böbrek Karaciğer Kalp SSS Diğer:
Toraks BT:	Halo işareti Ters halo işareti Buzlu cam Makronodül Kavitasyon Hava-hilal bulgusu Alveolar konsolidasyon Budlanmış ağaç paterni Plevral efüzyon Atektazi Hiler-mediasten lezyon Perikardiyal efüzyon	Fungal Enf:	Aspergillus Candida Mukormikozis PCP
		(EORTC/MSG) sınıflaması:	Kanıtlanmış Olası Mümkün
		Tanı Tarihi:	
		Tanı Yöntemi: BG: beta-D-glukan GM:galaktomannan	Mikroskobi: Balgam Kx: Kan Kx: Serum GM: Serum BG: Serum mannan: BAL GM: BAL kültür: BAL sitoloji: BOS GM: PCR: Doku Biyopsi:
Profilaksi:			
Antifungal Tedavi:			
Exitus: Sağkalım (ay):	Var / Yok		