

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTE VE KÖK HÜCRE NAKİL
ALICILARINDA İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYON SPEKTRUMU VE
ANTİFUNGAL KULLANIM PRATİKLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR.YEŞİM YILDIZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ESİN ŞENOL

ANKARA
MAYIS 2015

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

HEMATOLOJİK MALİGNİTE VE KÖK HÜCRE NAKİL
ALICILARINDA İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYON SPEKTRUMU VE
ANTİFUNGAL KULLANIM PRATİKLERİ

UZMANLIK TEZİ
DR. YEŞİM YILDIZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ESİN ŞENOL

ANKARA
MAYIS 2015

KISALTMALAR

AKHN: Allojenik Kök Hücre Nakli

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BUN: Kan üre azotu

BT: Bilgisayarlı tomografi

CMV: Sitomegalovirus

EORTC/MSG: Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu/mantar çalışma grubu; *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group*

FEN: Febril nötropeni

GİS: Gastrointestinal sistem

GM: Galaktomannan

GVHH: Graft-versus-host hastalığı

HIV: İnsan İmmünyetmezlik Virüsü

İA: İnvaziv Aspergilloz

İFİ: İnvaziv Fungal İnfeksiyon

YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

KDİ: Kan dolaşımı infeksiyonu

KHN: Kök Hücre Nakli

KLL: Kronik Lenfositik Lösemi

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KTİ: Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon

MALDI-TOF MS: Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry; kütle spektrometri metodu

MR: Manyetik rezonans

MTİ: Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon

NBA: Nedeni bulunamayan ateş

PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi

SVK: Santral venöz kateter

TNF: Tümör nekrotize edici faktör

USG: Ultrasonografi

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO DİZİNİ.....	v
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. FEBRİL NÖTROPENİ	2
2.2.TANIMLAR.....	3
2.3. NÖTROPENİK HASTALARDA İNFEKSİYONA ZEMİN HAZIRLAYAN RİSK FAKTÖRLERİ.....	8
3. HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR	12
3.1. EPİDEMİYOLOJİ	12
3.2. KLİNİK.....	15
3.2.1. Kandida İnfeksiyonları.....	15
3.2.2. Fırsatçı Pulmoner İnfeksiyonlar	17
3.3. TANI.....	20
3.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene	20
3.3.2. Temel Laboratuar Testleri.....	21
3.3.3. Mikrobiyolojik İncelemeler	21
3.3.4. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tanısında Radyolojik İncelemeler	22
3.3.5. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tanısında Serolojik Yöntemler	26
3.3.6. Yeni Tanı Yöntemleri.....	30
4. ANTİFUNGAL TEDAVİ STRATEJİLERİ	31
4.1. Profilaktik Yaklaşım	31
4.2. Ampirik Tedavi	32
4.3. Preemptif Tedavi.....	34
4.4. Hedefe Yönelik Tedavi	35
5. GEREÇ VE YÖNTEM	36
5.1. HASTA ÖZELLİKLERİ VE İZLEMİ	37
5.1.1. Çalışmaya Alma Kriterleri:.....	37
5.1.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri:.....	37

5.1.3. Verilerin Toplanması	37
5.1.4. Verilerin Kaydedilmesi	39
5.1.5. Hastalarda İnfeksiyonların Değerlendirilmesi	43
5.1.6. Tedavi Sonu Değerlendirme.....	44
5.1.7. İstatistiksel Analiz.....	45
5.2. GÜTF İÇ HASTALIKLARI ABD HEMATOLOJİ BİLİM DALI	46
6. BULGULAR.....	48
6.1 DEMOGRAFİK VERİLER VE İFİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ	48
6.2 MORTALİTE ANALİZLERİ	58
7. TARTIŞMA.....	65
8. KAYNAKLAR	76
9. ÖZET	93
10. SUMMARY	97

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri

Tablo 2. Yüksek olası fungal infeksiyon kriterleri

Tablo 3. Nötropenik hastalarda infeksiyona eğilimi arttıran risk faktörleri

Tablo 4. İnvaziv fungal infeksiyon gelişiminde başlıca risk faktörleri

Tablo 5. İmmünesupresif hastalarda İFİ gelişme riski

Tablo 6. Mantar infeksiyonlarının tanısında serolojik belirteçler

Tablo 7. Tez olgu kayıt formu

Tablo 8: Demografik veriler ve İFİ için risk faktörlerinin dağılımı

Tablo 9: Akciğer tomografisinde bulguların dağılımı

Tablo 10: Tanı ve izlemde kullanılan biyobelirteçlerin dağılımı

Tablo 11: Posakonazol profilaksi almakta iken antifungal tedavi başlanan hastalarda serum ve BAL GM pozitifliği

Tablo 12: Tedavi tanımına göre primer antifungal ajanların dağılımı

Tablo 13: İnfeksiyon tanımlarına göre sonuç dağılımı

Tablo 14: Tedavi başlangıcında ve 21.günde infeksiyon tanımlarındaki değişimin dağılımı ile AML ve ALL hastalarında hastalık fazına göre infeksiyon tanımları dağılımı

Tablo 15: Komorbid hastalıklarla risk faktörlerinin mortalite ile ilişkisi

Tablo 16: İnfeksiyon tanımlarına göre mortalite dağılımı

Tablo 17: Hematolojik malignitelerde Olası İFİ- Yüksek Olası İFİ- Kanıtlanmış İFİ ve NBA' nın mortalite dağılımları

Tablo 18: Kanıtlanmış İFİ hastalarının hematolojik malignite türü, fazı , KT fazı, AF profilaksi , serum ve BAL GM , fungal izolat ve mortalite dağılımı

Tablo 19: Yüksek Olası İFİ hastalarının hematolojik malignite türü, KT fazı, AF profilaksi , serum ve BAL GM , AF tedavi ve mortalite dağılımı

Tablo 20: Enfeksiyon odağı akciğer olan hastalarda tedavi türü, primer antifungal ajan ve ikincil AF ajan ile mortalite dağılımı

Tablo 21: Enfeksiyon odağı akciğer olan hastalarda primer antifungal tedavi olarak kullanılan Vorikonazol ve Kaspofungin'in mortalite açısından farkı

Grafik 1. Nötropenik hastalarda nötropeni süresinin nötropeni derecesine dağılımı

Grafik 2. İFİ odaklarının dağılımı

Grafik 3. Nötropeni derecesine göre serum galaktomannan dağılımı

Grafik 4. Tedavi tanımına göre primer antifungal ajanların dağılımı

Şekil 1. İnvaziv fungal infeksiyonların tanısında radyolojik bulgular

1. GİRİŞ

İnvaziv fungal infeksiyonlar hematolojik malignitesi olan hastalar ve kök hücre nakil alıcılarında infeksiyon ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Son yıllarda invaziv fungal infeksiyon görülme sıklığı artmıştır. Bu artış yoğun sitotoksik kemoterapi maruziyeti, kök hücre nakli, myeloablative radyoterapi, kortikosteroid kullanımı, siklosporin ve yeni immünsupresif ajanların kullanımının konak savunma mekanizmalarını bozması ile ilişkilendirilmiştir .

Hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre nakil alıcılarında invaziv fungal hastalığa neden olan ana patojenler *aspergillus* ve *candida* türleridir .Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları incelendiğinde daha yüksek mortalite ile ilişkili ve tedavi edilmesi daha zor patojenlerin sıklığının artmakta olduğu dikkati çekmektedir . İnvaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojisi farklı coğrafi bölgeler ve farklı sağlık merkezleri arasında değişkenlik göstermektedir. Ülkemizde bu hastalarla karşılaşma olasılığı olan merkezlerin giderek arttığı düşünülmektedir. Bu nedenle invaziv fungal hastalık tedavi yaklaşımında en uygun stratejiyi belirlemek için lokal epidemiyolojinin bilinmesi önem kazanmaktadır.

İnvaziv fungal infeksiyon epidemiyolojisi ile ilgili birçok ülkede yapılmış çalışmalardan elde edilen verilere sahip olmamıza rağmen Türkiye’de bu konuda tek merkezli, seçilmiş hasta gruplarında veya seçilmiş patojenler özelinde yapılan çalışmalar dışında epidemiyolojik veri elde edebileceğimiz çalışma

bulunmamaktadır. Ancak epidemiyolojik veriler ve merkezin izlediği bu grup hastadaki bireysel risk faktörlerinin belirlenmiş olması tanı ve tedavi yaklaşımları açısından kuvvetle önerilmektedir.

Bu çalışma ile hastanemizde hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan hasta grubunda gelişen invaziv fungal hastalıkların dağılımının; etken spektrumu ve EORTC/MSG kriterlerine göre değerlendirilmesi ve bu hastalarda antifungal kullanım pratiklerinin analiz edilerek kendi merkezimizin lokal epidemiyolojisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL NÖTROPENİ

‘Febril nütropeni’ yaklaşık 100 yıldır bilinen ancak ilk kez 1966 yılında tanımlanmış bir sendromdur (1). Ateş ve malignite sendromu olarak tanımlanan bu durumun, immünsupresif hastalarda kendini sınırlayıcı benign epizodlardan hayatı tehdit eden infeksiyonlara kadar ilerleyebildiği belirtilerek, sıklıkla hematolojik maligniteli hastalarda özellikle kemoterapi sonrası geliştiği vurgulanmıştır.

Sitotoksik kanser kemoterapisinin artan kullanımına bağlı gelişen nütropenik ateş ve infeksiyonlar sonraki yıllarda önemli bir klinik sorun haline almıştır (2). Bodey ve ark. tarafından 1966 yılında ilk kez nütropeni süresi ve derinliği ile infeksiyon sıklığının ilişkisi tanımlanmıştır (3).

Daha yoğun kemoterapi programları ve başarılı KHN uygulamaları, trombosit transfüzyonları, koloni stimulan faktör kullanımı, santral kateter yerleştirilmesi, daha geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiallerin kullanımı ve gelişen tanısal teknikler sayesinde hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresi uzamakta; hatta tam kür sağlanabilmektedir. Buna karşın, tüm bu uygulamalar sonucu immünyüpresif geçirilen süre uzamakta ve bununla ilişkili olarak da çok sayıda infeksiyöz komplikasyon ve daha fazla sayıda fırsatçı patojen kanser hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır (4).

2.2.TANIMLAR

2.2.1. Ateş Tanımı: Oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38.2^{\circ}\text{C}$ arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanmıştır (5).

2.2.2. Nötropeni Tanımı:

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 durumlar nötropeni olarak tanımlanmıştır (5). Ayrıca;

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

gelirme olasılığını arttıran faktörler olarak belirlenmiştir (5).

Blastik fazda olan, çok yüksek lökosit sayısına sahip hastalar da başvuru anında, genel durum bozukluğu ve titreme ile yükselen ateş mevcutsa antibiyotik tedavisi başlanması açısından nütropenik kabul edilebilir. Hastaların değerlendirmesinde kullanılacak lökosit ve nütrofil sayımı doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır (5).

2.2.3. İnfeksiyon Kategorileri:

Febril nütropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında epizodlar başlıca üç grupta değerlendirilmelidir (5).

2.2.3.1. Nedeni bulunamayan ateş (NBA): Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar olarak infeksiyon bulgusu olmayan izole ateş olarak tanımlanır.

2.2.3.2. Klinik olarak tanımlanmış infeksiyon (KTİ): Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği infeksiyonlardır (örneğin; pnömoni, perianal infeksiyon).

2.2.3.3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış infeksiyon (MTİ): Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği infeksiyonlardır.

2.2.4. İnvaziv Fungal İnfeksiyon:

Son yıllarda hematolojik maligniteli hastalarda uygulanan kemoterapiler ve KHN'ye bağlı yoğun immunsupresyon nedeniyle invaziv fungal infeksiyonların sıklığı giderek artmaktadır. Bu konuda 2002 yılında uluslararası komite tarafından yapılan ayrıntılı tanımlamalar, 2008 yılında revize edilmiştir. 2008 yılında invaziv fungal infeksiyonların tanımlanmasında 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) kriterleri tanımlanmıştır (6).

Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon tanısı, sadece infeksiyon odağından alınan örneğin histolojik incelemesinde ya da kültüründe mantar saptanması durumunda; *Cryptococcus neoformans* varlığında, beyin-omurilik sıvısında (BOS) kapsüller antijen pozitifliği ya da çini mürekkebiyle boyanmış BOS örneğinde maya hücresi görülmesiyle koyulabilmektedir. Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri tablo-1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri (6)

ANALİZ VE ÖRNEK	KÜFLER	MAYALAR
MİKROSKOPİK ANALİZ		
Steril materyal	İğne aspirasyonu ya da biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde doku hasarını gösteren hif ya da maya benzeri yapıların görülmesi	Normalde steril kabul edilen vücut bölgelerinden alınan (müköz membranlar dışında) iğne aspirasyonu ya da biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde hif ya da maya hücreleri görülmesi
KÜLTÜR		
Steril materyal	Bronkoalveolar lavaj sıvısı, kraniyal sinüs materyali ve idrar dışında steril vücut bölgelerinden steril koşullarda alınan örnekte küf üremesi	Enfeksiyöz hastalık sürecinde klinik ya da radyolojik olarak anormal bulunan, normalde steril olan vücut bölgesinden steril şartlarda (taze örnek-son 24 saat içinde alınan) alınan örnekte maya üremesi
Kan	Kan kültürü örneğinde küf üremesi	Kan kültüründe maya ya da maya benzeri fungus üremesi
SEROLOJİK ANALİZ		
Beyin omurilik sıvısı (BOS)	Uygulanamaz	Dissemine kriptokokoz tanısında BOS'ta kriptokokal antijen pozitifliği

Yüksek olası (probable) ve olası (possible) invaziv fungal infeksiyon tanısı ise temel olarak üç kriter göz önüne alınarak koyulmaktadır: konak faktörü, klinik kriterler ve mikolojik kriterler.

Yüksek olası invaziv fungal infeksiyon tanısı için bir konak faktörü, bir klinik kriter ve bir mikolojik kriter; olası invaziv fungal infeksiyon tanısı için ise mikolojik faktör yokluğunda bir konak faktörü ve bir klinik kriter varlığı gerekmektedir.

Yüksek olası invaziv fungal infeksiyon kriterleri Tablo-2'de gösterilmektedir(6).

Tablo 2. Yüksek olası invaziv fungal infeksiyon kriterleri

Konak faktörü
<ul style="list-style-type: none">• Nötrofil sayısının <500 nötrofil/mm³ olması ve nötropeninin >10 gün olması• Allojeneik Kök hücre nakli alıcısı olmak• Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (3 haftadan uzun süre en az 0.3 mg/kg/gün dozda)• Son 90 gün içinde T hücre baskılayıcı tedavi (Monoklonal antikor ya da nükleozit analogu; almak siklosporin, TNF-alfa blokörleri, alemtuzumab gibi)• Ailesel ciddi immün yetmezlik (kronik granülatöz hastalık ya da ciddi kombine immün yetmezlik gibi)
Klinik kriterler
<u>Alt solunum yolu enfeksiyonu</u> Bilgisayarlı tomografi (BT)“de aşağıdaki bulgulardan en az birinin saptanmış olması, Çevresinde halo isareti olsun/olmasın, yoğun içerikli, iyi sınırlı lezyon Hava-hilal bulgusu Kavite
<u>Trakeobronşit</u> Bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak ya da skar varlığı
<u>Sinonazal enfeksiyon</u> Görüntülemelerde sinüzit ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı, Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı da dahil) Siyah skar içeren nazal ülserasyon Paranasal sinüslerden kemik bariyerlere ya da orbitaya uzanım gösteren lezyon
<u>Santral Sinir Sistemi enfeksiyonu</u> Aşağıdakilerden en az birinin varlığı, Görüntülemelerde fokal enfeksiyon varlığı Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) ya da BT“de meningeal tutulum
<u>Dissemine kandidiyazis</u> Son iki haftada gelişen kandidemi ataku sonrası aşağıdakilerden en az birinin varlığı, Karaciğer ve dalakta küçük, hedef benzeri apseler Göz dibi incelemesinde ilerleyici retinal eksudasyon
Mikolojik kriterler
<u>Direkt testler</u> (sitoloji, direkt mikroskopi ya da kültür) Balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, fırça örnekleme ya da sinüs aspirasyon örneğinde küf varlığı Küf düşündüren fungal eleman varlığı Kültürde küf üremesi (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes ya da Scedosporium türleri)
<u>İndirekt testler</u> (antijen ya da hücre duvar elemanı araştırılması)
Aspergilloz Plazma, serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı ya da BOS“ta galaktomannan antijeni saptanması
İnvazif fungal hastalık (Kriptokokoz ya da zigomikoz dışı) Serumda beta-glukan saptanması

2.3. NÖTROPENİK HASTALARDA İNFEKSİYONA ZEMİN HAZIRLAYAN RİSK FAKTÖRLERİ

Hematolojik maligniteli hastaların tıbbi öyküsü, altta yatan neoplazinin fazı ve aldıkları immunsupresif tedaviler bu hastalarda infeksiyon gelişiminde ve infeksiyona bağlı mortalitede önemli rol oynamaktadır (7).

Hematolojik maligniteli hastalarda infeksiyon gelişimindeki en önemli risk faktörü nütropenidir. Mutlak nütrofil sayısının 500/mm³'ün altına düştüğü hastalarda infeksiyon riski belirgin olarak artmakta, 100/mm³ altına düştüğünde ciddi infeksiyon ve bakteriyemi oranları çok yükselmektedir (7).

Nütropeni gelişimine zemin hazırlayan durumlar hastanın aldığı kemoterapi veya radyoterapiye bağlı kemik iliği baskılanması ya da miyelodisplazi veya aplastik anemi ilişkili malign hücrelerin kemik iliğindeki hematopoetik hücrelerle yer değiştirmesi olabilir (7,8).

İnfeksiyon sıklığını ve ağırlığını belirlemede nütropeni süresi de önemli bir faktördür. Uzamış nütropenide infeksiyon epizodları daha sık ve ağır seyretmektedir (9).

Kanserli hastalara primer hastalıklarının tedavisi için verilen sitotoksik ajanlar bu hastalarda gastrointestinal sistem (GİS) mukoza bütünlüğünü bozarak bakteri invazyonuna eğilim hazırlamakta, diğer yandan hücrel ve hümorale immün yetmezliğe de yol açarak infeksiyon eğilimini arttırmaktadır.

Ayrıca uygulanan intravenöz, üretral kateterler, endotrakeal entübasyon gibi invaziv işlemler de konak savunma mekanizmalarını zayıflatarak infeksiyon riskindeki artışa katkı sağlamaktadır (9).

Mukozit gibi kemoterapi sonrası gelişen mekanik bariyer hasarı da hematolojik maligniteli hastalarda infeksiyona eğilimi arttıran önemli nedenlerdendir. Lenfoma ve akut lösemi tedavilerinde B ve T hücre reseptörlerine karşı geliştirilen monoklonal antikorların kullanımının yaygınlaşması ile de infeksiyon riski artmıştır (8).

Febril nötropeni gelişme riski ayrıca tedavi rejimleri, verilen tedavi dozu yoğunluğu ve hasta popülasyonu ile ilişkilidir. Bu risk, kemoterapinin ilk siklusunda, indüksiyon kemoterapisi sırasında en yüksektir ve en yüksek riskli hasta grubu ileri yaştaki komorbiditesi olan hastalardır (10,11).

Febril nötropeni kanser hastalarında en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Doksanlı yılların sonlarında artık hastalar, düşük ve yüksek riskli hastalar olarak ayrılmaya ve ampirik tedavi yaklaşımları da bu doğrultuda oluşturulmaya başlanmıştır (12, 13).

Nötropenik hastalarda infeksiyona eğilimi arttıran risk faktörleri Tablo-3'te, invaziv fungal infeksiyon gelişiminde etkene göre başlıca risk faktörleri Tablo-4'te, immunsupresif hastalarda altta yatan hastalığa göre İFİ gelişme riski Tablo-5'te tanımlanmaktadır.

Tablo 3. Nötropenik hastalarda infeksiyon riskini arttıran faktörler (14)

Nötropenik hastalarda infeksiyon riskini arttıran faktörler

1. Ani başlangıçlı, uzun (>10 gün) ve derin (< 100 hücre/mm³) nötropeni

2. Nötropeni ile eş zamanlı gelişen hücrel immünitede bozukluk

3. Ciddi mukozit

4. Deri ve mukozal doku bütünlüğünün bozulması

5. Deriye penetre venöz kateter sayısı

6. Mukoza hasarı ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadan dolayı antibiyotiklerin kaybı, dağılım hacminin değişimi

7. Alerjik reaksiyon eğiliminin artması ve ilaç etkileşimleri

8. Mekanik bariyer hasarı

9. Flora değişimi

10. Organ disfonksiyonu

11. İmmun sistemin farklı komponentlerini baskılayan ilaçlar : kortikosteroid, fludarabin, monoklonal antikolar

12. Genetik faktörler

Tablo 4. İnvaziv fungal infeksiyon gelişiminde etkene göre başlıca risk faktörleri

Risk faktörü	<i>Candida</i> infeksiyonu	Aspergilloz
Nötropeni	+	+
Steroid kullanımı	+	+
Graft Versus Host Hastalığı	+	+
Kalıcı SVK	+	-
Bakteriyel infeksiyon varlığı	+	+
Geniş spektrumlu antibakteriyel kullanımı	+	-
Yetersiz profilaksi	+	+
CMV infeksiyonu	-	+
Mukoza kolonizasyon	+	+
İnsaat çalışmaları	-	+

Tablo 5. İmmünespresif hastalarda altta yatan hastalığa göre İFİ gelişme riski

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Otolog KHN	ALL	AML 1.indüksiyon
Hodgkin Lenfoma	KLL	Allojenik KHN
Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar	Non-Hodgkin Lenfoma	Kalp Nakli
Solid Kanserler	KOAH	Akciğer Nakli
Multiple Myeloma	HIV	Karaciğer Nakli
Böbrek nakli	Myelodisplastik Sendrom	
SLE		

3. HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR

3.1. EPİDEMİYOLOJİ

Hematolojik maligniteli hastalar ve/veya kök hücre nakil alıcılarında invaziv fungal infeksiyonlar(İFİ) önemli morbidite ve mortalite nedenidir (15). İFİ'lerin en sık nedeni *Candida* türleridir. Bununla birlikte 1978-1992 yılları arasında invaziv kandida enfeksiyonları azalırken küflere bağlı invaziv infeksiyonlarda artış gözlenmiştir. 2003-2005 yılları arasında kök hücre nakil alıcısı olan 81 olgu ile yapılan bir çalışmada İFİ'lerin %62'si aspergilloz, %25'i kandidiyaz olarak saptanmıştır (16).

Candida spp en sık maya, *Aspergillus spp* en sık küf etkeni olarak izole edilmektedir. Küflerden *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, *Penicillium spp* ve *Zygomycetes*'in son zamanlarda arttığı gözlenmektedir (16-20).

Kandida genellikle deri, ürogenital sistem ve gastrointestinal sistem florasında bulunur. Klinik örneklerden en sık izole edilen *C. albicans* olmakla beraber *C. albicans* dışı kandida etkenlerinin giderek arttığı görülmektedir. Kandidemi oranları 1980 yılında artmaya başlamış olup, ABD'de kan akımı infeksiyonu nedenleri arasında dördüncü sırayı almaktadır. 1990'da epidemiyolojide değişiklik olup *C.albicans* insidansında azalma görülürken, *C. albicans* dışı mayalarda artış gözlenmiştir (17).

Hematoloji hastalarında flukonazol proflaksisinden önce invaziv kandidiyaz riski kök hücre alıcısının yaşı, altta yatan hastalığı, kateter girişimi, kandida ile kolonizasyon, kemoterapinin indüklediği ciddi mukozit ve tüm vücut ışınlanması ile ilişkilendirilmiştir. Proflaksiden sonra ise öncesinde bakteriyemi olması, CMV enfeksiyonu ve gastrointestinal kolonizasyonla ilişki bulunmuştur. Bu hastalarda tüm kandida türleri etken olmakla birlikte *C.albicans* dışı türler daha sıktır (16).

C.albicans dışı kandida enfeksiyonları için risk faktörleri; iki farklı bölgede kolonizasyon, böbrek yetmezliği, katater varlığı (*C.parapsilosis* ve *C.glabrata*), yanık (*C.rugosa*) olup hematolojik maligniteli hastalarda ek risk faktörleri nötropeni, antifungal profilaksi (*C.crusei* ve *C.glabrata*) ve Amfoterisin B kullanımı (*C.lusitania* ve *C.guilliermondi*) olarak tanımlanmıştır (23,24).

Kandidalarda azol direnci ve azol dirençli suşların sıklığı artmaktadır (25). Azollere çapraz direnç nedeniyle flukonazol dirençli *C.glabrata* suşlarında vorikonazol duyarlılığı %10 civarındadır. Yüksek riskli kök hücre nakli yapılan hastalarda vorikonazol profilaksisi altında breakthrough *C.glabrata* enfeksiyonları görülmektedir (26).

Aspergillus fumigatus en sık izole edilen invaziv küf etkenidir. KHN yapılan hastalarda 1985’de invaziv aspergilloz (İA) olgularının %82’sinde, 1999’da %66’sında *A.fumigatus* izole edilmiştir. *A.terreus* 1999 da %2’nin altındayken, 2001 de bu oran %15 olarak değişmiştir. İA, 1990’da artmaya

başlamıştır. 2001-2005 yılları arasında 100 transplant başına 20 olgu iken, 2005 ikinci yarısında birden artarak 100 transplant başına 40 olgu bildirilmiştir.

İA genellikle posttransplant geç dönemde (engraftman sonrası- ortalama 96. gün) gözlenmektedir. Risk faktörleri; uzamış nötropeni (> 3 hafta), yüksek doz sitarabin, nötrofil disfonksiyonu, steroid tedavisi, hematolojik malignite, greft versus host hastalığı (GVHH), sitotoksik ilaçlar, AIDS ve transplantasyondur. İA için en önemli risk uzamış nötropenidir. Allojenik ve otolog transplant yapılan hastalarda İA % 13 olarak bildirilmiştir (17,27).

Nötropenik olmayan yoğun bakım hatalarında da İA artma eğiliminde olup, insidans %0.3-5.8 olarak bildirilmiştir (28).

Zigomikoz etkenleri *Rhizopus spp*, *Mucor spp*. *Absidia corymbifera* ve *Cunninghamella bertholletiae* dir. İnsidansı son yıllarda artmaktadır. Bu artışın nedeni Aspergillus'a etkili ancak zigomikoza etkisiz antifungal ajanların (vorikonazol, ekinokandinler) uzun süreli ve yaygın kullanımı olarak bildirilmiştir. Maligniteli hastalarda pulmoner, diyabetik hastalarda rinoserebral tutulum ön plandadır (19,22,36).

Nadir küf etkenlerinden en sık gözlenen *Fusarium spp*. ve *Scedosporium spp*.dir. *Fusarium* türleri sağlıklı kişide deri ve yumuşak doku ile ilişkili infeksiyon yapar. Son 20 yılda sitotoksik kemoterapi alan hastaların sayısının artmasıyla birlikte invaziv ve dissemine fusariyoz olguları da artmıştır (19).

3.2. KLİNİK

Hematolojik maligniteli hastaların %80'den fazlasında febril nütropeni gelişir. Ateş nedeni hastaların %20-30'unda klinik olarak dökümanente infeksiyon, %10-25'inde bakteremi, %45-70'de ise açıklanamayan nedenlerdir (29). Bu bölümde invaziv fungal infeksiyonların klinik formları üzerinde durulmaktadır.

3.2.1. Kandida İnfeksiyonları

Kandidalar iki farklı klinik tablo ile karşımıza çıkarlar (30).

- 1) Akut Hematojen Kandidiyaz
- 2) Kronik Dissemine Kandidiyaz

1) Akut Hematojen Kandidiyaz: En yaygın görülen klinik formdur. Olguların büyük kısmında etken *Candida albicans*' dir. *Candida tropicalis* daha az sıklıkta etken olmasına rağmen zaman zaman *C. albicans* ile yer değiştirdiği görülmektedir.

Candida crusei infeksiyonunun flukonazol tedavisi almayan hastalarda da görülebilmeye karşın, insidans artışında flukonazol kullanımının rolü olduğu ileri sürülmektedir.

Candida parapsilosis infeksiyonu ise total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı veya kateter ile ilişkilidir. *Candida guilliermondii*, *Torulopsis glabrata* ve *Candida lusitaniae* ise nadiren fungemi yaparlar. Tanıda laboratuvar testlerinin faydası sınırlıdır. Otopsi ile kandidiyaz olduğu kanıtlanmış hastaların yalnızca 1/3'ünde kan kültürlerinde pozitiflik saptanmıştır.

Nötropenik hastalarda kan kültürünün bir kere pozitif olması mortalitenin yüksek olması nedeni ile anlamlı kabul edilmelidir. Farklı şekillerde yorumlamak mümkünse de kandidemi, özellikle nötropenik hastalarda dissemine kandidiyazın bir işareti olarak kabul edilebilir (31).

Nötropenik hastalarda klinik bulguların yorumlanması çok önemlidir. Geniş spekturumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen ateşin düşmemesi veya tekrar yükselmesi, hipotansiyon, miyalji ve makülopapüler deri lezyonlarının ortaya çıkması akut hematojen kandidiyazı düşündürmelidir. Akut hematojen kandidiyazın majör komplikasyonlarından biri orbital ağrı, görme bulanıklığı, skotoma, fotofobi ve görme kaybı ile seyreden endoftalmidir. Roth lekelerine benzer ve vitröz sıvı içine yayılan lezyonlar oldukça anlamlıdır (13, 30, 31).

2) Kronik Dissemine Kandidiyaz: Hasta nötropeniden çıkıncaya kadar fark edilmez (13, 31). Erken bulgular tekrarlayan yüksek ateş ve alkalin fosfatazdaki artıştır. Hepatik, splenik, renal veya pulmoner apseler bilgisayarlı tomografi taraması ile gösterilebilir. Teşhiste karaciğer biyopsisinde fungusun histopatolojik olarak gösterilmesine rağmen biyopsi dokusundan yapılan kültürde genellikle üreme olmaz.

Trichosporonosis başlıca *Trichosporon beigelii*' ye bağlı olup deri lezyonları nekrotik ülserlerle karakterizedir, bunun dışında oluşturduğu tablo kandidiyaza çok benzer. Renal tutulum sıklıkla görülür ve bunu renal yetmezlik takip eder. Kriptokok antijen testi düşük titrede (1/32'den küçük) pozitifdir ve bu tanıda yardımcı olabilir. Trichosporonosis nütropenik hastalarda genellikle ölümcül seyreder (32).

3.2.2. Fırsatçı Pulmoner İnfeksiyonlar

Lokal ve sistemik savunma mekanizmalarında hasar oluşması inhale edilen mikroorganizmalara karşı akciğerleri savunmasız hale getirir. Bu nedenle immün sistemi baskılanmış hastalarda pulmoner infeksiyonlar oldukça sık görülür (33, 34). Nütropenik hastalarda öksürük ve balgam gibi pulmoner infeksiyonlara özgü semptomlar yoktur ve 1/3'ünden fazlasında raller ve konsolidasyon bulguları olmaz.

İnvaziv Aspergilloz: İmmüsuprese hastada başlıca *Aspergillus spp.*'ye bağlı invaziv aspergilloz en sık görülen mortal seyirli enfeksiyonlardandır. Enfeksiyon riski nütropenin süresine bağlı olarak artar. Aspergillozun görüldüğü iki ana bölge akciğerler ve paranazal sinüslerdir. İnvaziv aspergilloz epidemilerinin çoğunun hastanedeki inşaat çalışmaları ile ilgili olduğu bildirilmiştir. Klinik bulgular geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen dirençli veya nüks eden ateş, plöretik göğüs ağrısı ve kuru öksürüktür. Dispne ve hipoksemi daha geç ortaya çıkar ve geniş çaplı invazyon ile birlikte kötü prognozun göstergesidir. Nazal akıntı, epistaksis, yüzde ödem ve hassasiyet sinüs

tutulumunu göstermektedir. Bunların dışında en sık (%10–15) Santral sinir sistemi (SSS) tutulur.

BT standart radyografiden üstündür ve ilk şüphede yapılmalıdır. Radyolojik bulgular kavitasyon ve diffüz pulmoner tutulumla eğilimle birlikte soliter veya multipl nodüler lezyonları ve üçgen şekilli (triangüler) periferik infiltrasyonları içerir (35).

Mukormikoz : Aspergilloza benzer klinik bulgular gösterir ancak daha nadir görülür ve daha ölümcül seyreder. Zigomikoz için risk faktörleri; uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı, diyabetik ketoasidoz ve demir yüklenmesidir. Transplant sonrası nötropeni nedeniyle erken dönemde, GVHH'nin komplikasyonu olarak geç dönemde gözlenir. *Aspergillus* aktif antifungal ajanların (vorikonazol, ekinokandinler) kullanımının yaygınlaşması ile son yıllarda insidansında artış bildirilmektedir (36-38).

Hematolojik maligniteli hastalarda pulmoner, sinüs, rinoorbital, rinoserebral veya kütanöz tutulum ile karşımıza çıkar. Öksürük, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizi ile başvuran hastada toraks BT' de 'ters halo' bulgusu gösteren çoklu pulmoner nodüller (>10) görülmesi tanıyı güçlendirir. Rinoserebral hastalıkta ateş, yüzde ağrı, baş ağrısı şikayetleri olur. Orbitaya yayılım sonucu ekstraoküler kas tutulumu ve proptozis gelişebilir. Sert damak tutulumu ve beyin dokusuna yayılım ileri dönemde görülür. Sert damakta koyu renkli eskar dokusu mukormikoz düşündürmelidir (39).

Fusarioz: Fusarium için deri en önemli giriş kapısıdır. Deri lezyonlarının erken tanınması önemlidir. İkinci olarak sporları solunum ile alınır, sinüzit ve pnömoni yapar. Hastalık ilk pikini nütropeniden çıkmadan, ikincisini transplanttın 2 ay sonra, üçüncüsünü transplanttın 1 yıl sonra yapmaktadır. Fusarium türleri aspergilloz ve mukormikoza çok benzer bir fırsatçı pnömoni meydana getirirler fakat fusariozda deri makülopapüler lezyonları daha sıktır ve nekrotik ülserler meydana getirebilir (13).

Mortalite için tek prognostik faktör sebat eden nütropeni olarak bildirilmiştir (19). Son yıllarda hematolojik malignitelerde tedavi olanaklarının artması, kök hücre naklinin yaygınlaşması ve sitosoksik kemoterapilerin uygulanması nedeniyle invaziv fusarioz olgularında artış bildirilmektedir (40).

Koksidiodomikoz, histoplazmoz ve blastomikoz Kuzey Amerika ve Afrika’da coğrafi olarak iyi tanımlanmış bir alanla sınırlıdır. Endemik bölgelere seyahat veya bu bölgelerde yaşama öyküsü önemlidir. Çünkü pulmoner infeksiyon uzun süre sessiz seyrederken immün supresyon durumunda reaktif olabilir (13).

3.3. TANI

Nötropenik bir hastada inflamasyona ve enfeksiyona ait semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. FEN hastalarının değerlendirilmesi esnasında ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve tanı yöntemleri birlikte değerlendirilmelidir.

3.3.1. Anamnez ve Fizik Muayene

FEN hastası ile karşılaşıldığında ateş dışında başka bir yakınması olup olmadığı öğrenilmelidir. Hastanın yakınmaları ayrıntılı olarak sistemlere göre sorgulanmalıdır (kullanılan ilaçlar, ilaç allerjisi olup olmadığı, odinofaji, perineal ağrı, deri döküntüsü, ishal, diş problemleri, genitouriner sisteme ait yakınmaları, postnazal akıntı, burun tıkanıklığı, öksürük, balgam, vs).

Fizik muayenede her sistem ayrıntılı olarak muayene edilmelidir. Periodontum, farenks, oral mukoza, akciğer, perine, anüs, deri, kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları, göz dibi muayenesi mutlaka değerlendirilmelidir (2, 8, 41).

Anemi olan hastalarda inflamasyon belirti ve bulguları siliktir ya da olmayabilir. Bu nedenle endurasyon, eritem, püstül gibi bulgular olmaksızın deri infeksiyonları; balgam, dinleme bulguları, akciğer grafisinde infiltrasyon olmaksızın pulmoner infeksiyonlar; dizüri, piyüri olmaksızın idrar yolu infeksiyonları; meningeal irritasyon bulguları ve BOS bulguları olmaksızın menenjit; fluktuasyon gelişmeksizin perianal apse görülebilir (2, 8, 41).

3.3.2. Temel Laboratuvar Testleri

FEN hastası izleminde tam kan sayımı ve rutin biyokimya testleri: kan üre azot (BUN), kreatinin, elektrolitler, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) temel laboratuvar testleri arasındadır. BUN, kreatinin ve elektrolitler tedavi süresince en az üç günde bir, özellikle de nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa her gün tekrarlanmalıdır (2, 8, 42).

3.3.3. Mikrobiyolojik İncelemeler

FEN hastalarında klinik semptom ve bulgular silik ve nonspesifik olabilir. Etyolojik ajanlar çeşitli olup, izolasyonu ve üretilmesi zor bakteriler infeksiyon etkeni olabilir.

Normal floradaki mikroorganizmalar nütropenik hastalarda infeksiyona neden olabilir. Laboratuvar nütropenik hasta materyallerine, farklı özelliklerini göz önüne alarak yaklaşmalı, boyalı preparatlarda polimorfonükleer lökosit (PNL) aranmaması gerektiğini bilmeli, PNL görülmemesi materyalin işlem görmemesine, ekim yapılmamasına neden olmamalıdır. Bu aşamada klinisyen-laboratuvar işbirliği çok önemlidir (2, 43–47).

FEN hastalarında önerilen rutin klinik mikrobiyolojik işlemler hastanın özelliklerine bakılmaksızın; kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürü), idrar kültürü ve hastanın semptom ve bulgularına göre klinik mikrobiyolojik inceleme için kültür örnekleri (balgam, kateter giriş yeri, dışkı, BOS vb...) alınmalıdır (2, 43–47).

Mikrobiyolojik incelemeler için invaziv örneklerin alınmasında hastaların genel durum bozukluğu, altta yatan hastalıkları ve trombositopenik olmaları nedeniyle problemler olmaktadır. İnvaziv fungal infeksiyonların varlığını kanıtlamada sinüs hassasiyeti veya radyolojik bulgular varlığında nazal endoskopik inceleme sonucu alınan kazıntı/biyopsi şeklinde doku örnekleri ve varsa deri lezyonlarından biyopsi ile alınacak doku örneklerinin de yararlı olduğu bildirilmektedir (45,48).

3.3.4. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tanısında Radyolojik İncelemeler

Hastaların semptom, bulgu ve biyokimyasal tetkiklerinin yönlendirdiği doğrultuda tercih edilecek olan postero anterior ve lateral akciğer grafileri, sinüs grafileri, göğüs, karın, pelvis ve beyin tomografileri, abdominal ultrasonografi ve çeşitli manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri infeksiyon lokalizasyonu için kullanılabilir (47, 48).

Akciğer grafisinin normal olduğu hastaların yarısından fazlasında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide (YRBT) pnömoni bulguları saptanabilmektedir. Genel durum bozukluğu ya da trombositopeni nedeniyle invaziv girişimlerin yapılamadığı durumlarda YRBT’de saptanan ‘hava-hilal’ görünümü aspergilloz tanısını düşündüren önemli bir bulgudur (49,50,51).

Hepatosplenik kandidiyaz varlığında dalakta, abdomen ultrasonografi (USG) ya da BT’de saptanan “boğa gözü” lezyonları karakteristik bulgudur (47, 48).

Pnömoni kliniği çok silik ve atipik olabilir. Erken dönemde akciğer grafisi normal olabilirse de başlangıçta grafi çekilmesi tanıda yararlı olabilir. Herhangi bir semptom olduğunda, fizik incelemede ral, ronküs, frotman duyulduğunda, hipoksi geliştiğinde akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir. Radyolojik bulgular ve klinik seyir infeksiyon etkeninin tahmini konusunda ipuçları sağlar. Akciğer grafisinin normal olduğu olgularda YRBT'nin pnömoninin erken tanısında değerini gösteren çalışmalar vardır (52, 53).

Kavitasyon ve hava-hilal belirtisinin ortaya çıkması ilk anormal radyolojik bulgunun görülmesinden 1-4 hafta sonra olmaktadır. Kavitasyon ve hava-hilal belirtisi invaziv akciğer aspergillozunda karakteristik olabilmekle birlikte geç bulgulardır ve özellikle nötrofil sayısının düzelmesiyle birlikte görülür (54). Akciğer mukormikoz olgularının %25'inde kavitasyon, %8'inde hava-hilal belirtisi görülebilmektedir. Hava-hilal belirtisinin varlığı fatal hemoptizi ile yakından ilişkilidir (55).

Fungal infeksiyonların erken tanısında hematolojik maligniteli nötropenik hasta grubunda haftada bir akciğer tomografi tetkiki önerilmektedir. İnvaziv aspergillozda erken tomografi bulguları tek veya çoklu nodül ve halo işaretidir. Nodül ve çevresinde kanama alanına bağlı olarak ortaya çıkan, nodülden daha az yoğunluklu buzlu cam alanı olarak tanımlanan halo işareti erken tanı ve tedavide önemlidir.

Erken dönem bulgularından yaklaşık 1-2 hafta sonra kavitasyon ve hava-hilal belirtisi görülebilmektedir. Hava-hilal belirtisi nodülde nekroz ve nekrotik akciğer dokusunun komşu akciğer parankiminden ayrılmasıyla nodül içinde hilal şeklinde saydam alan oluşumuyla karakterizedir. Hava-hilal belirtisi genellikle nötroopeniden çıkış döneminde artmış inflamatuvar yanıtla beraberdir ve geç dönem bulgusudur. Halo işareti semptomlar başlamadan yaklaşık 10 gün önce saptanabilmektedir (56). Bu radyolojik özellikler riskli hasta grubunda invaziv aspergillozu öncelikle düşündürmekle birlikte invaziv akciğer aspergillozu teşhis edici nitelikte değildir. *Pseudomonas aeruginosa* ve *Nocardia* türlerinin yanı sıra, *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri gibi diğer anjiyoinvaziv filamentli mantara bağlı infeksiyonlar da halo işaretine ve aspergilloz için tanımlanan diğer radyolojik görüntülere yol açabilir (57).

Şekil 1. İnvaziv fungal infeksiyonların tanısında radyolojik bulgular



Kanıtli invaziv aspergilloz olan 235 olgunun BT bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada olguların çoğunda en az bir makronodul (% 94) ve en az bir halo bulgusu (% 61) saptanmış olup kavitasyon ve hava hilal belirtisine daha az rastlanmıştır (51).

Akciğer zigomikozlu olgularda halo belirtisi olguların %25'inde saptanmış olup 10'dan fazla nodul ve plevral sıvı saptanmasının zigomikoz lehine olduğu vurgulanmıştır. Zigomikozlu olguların %25'inde kavitasyon ve %8'inde hava-hilal belirtisi saptanmıştır (51).

BT'de 'ters halo' işaretinin görülmesi pulmoner zigomikoz dşndrebilir ancak yapılan çalışmalarda invaziv aspergilloz da dahil olmak üzere birçok pulmoner hastalıkta (tüberküloz, organize pnömoni) benzer Şekilde 'ters halo' işareti görüldüğü belirtilmektedir. Mukormikozu diğer fırsatçı etkenlerden ayırmak için altın standart steril bölgeden veya plevral efüzyondan kültür alınmasıdır (58).

İnvaziv girişim yapılamayan hastalarda tanıda balgam örnekleri kullanılabilir ancak ağız florasındaki mikroorganizmalarla bulaş olasılığı etken tanısında güçlük yaratır. Balgam rneklerinde *Candida spp.* reyen olgularda kolonizasyonun yanı sıra invaziv kandidiyaz açısından dikkatli olunmalıdır. *Aspergillus spp.* başta olmak üzere kf funguslarının balgamdan izole edilmesi halinde bu bulgunun infeksiyon lehine değerlendirilebilmesi için en az iki ya da üç balgam örneğinde aynı tür kf fungusunun izole edilmesi gerekmektedir (59).

Hastanın klinik koşulları elverdiğinde invaziv yöntemler devreye girmelidir. Bronkoskopi ile bronş lavajı, bronkoalveoler lavaj, korumalı fırça veya transbronşiyal biyopsi örnekleri alınmalıdır. Alınan materyallerin histopatolojik, mikrobiyolojik ve sitolojik incelemeleri yapılmalıdır (2, 60).

3.3.5. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tanısında Serolojik Yöntemler

(1,3)-β-D-glukan: Glukan, *Zygomycetes* sınıfı hariç diğer fungusların ve bazı bakterilerin duvarında bulunan bir glikoz polimeridir. Aspergilloz ve invaziv kandidiyaz tanısında kullanılmak üzere onay almıştır ancak özgüllüğü düşüktür. Hemodiyaliz hastalarında, albümin ve intravenöz immünglobulin verilen hastalarda, bakteremi durumunda ve lipemik serumlarda yanlış pozitiflikler bildirilmiştir. Serumda değerlendirilir, eşik değer 80 pg/ml olarak belirlenmiştir (59,61). Tanıdaki kısıtlılıklara rağmen pratik uygulamada özellikle yüksek riskli ve klinik infeksiyon bulguları olan hastalarda seri ölçümler İFİ varlığı açısından ayırıcı tanıda kullanılabilir (62,63).

Galaktomannan antijeni: Serumda *Aspergillus*'un hücre duvar komponenti olan galaktomannan antijeninin saptanması, son yıllarda invaziv aspergilloz erken tanısında önem kazanmış bir serolojik testtir. Bu testin birçok çalışmada %85-90 duyarlı ve %80-98 özgül olduğu bildirilmiştir. Art arda alınan iki serum örneğinin pozitif sonuç (>0,5) vermesi kriter olarak alındığında, testin özgüllük oranı yükselmektedir. Tanıda titre artışının saptanması yol göstericidir (64-67). Galaktomannan düzeyinin seri takipleri ile serumda düzeyinin azalması ve

antifungal tedavinin 6.haftasının sonunda normal değerlere dönmesi tedaviye yanıt değerlendirme kriterlerinden biridir (68,69).

Galaktomannan kandan çabuk elimine edilen bir polisakkarid olup, anti-Aspergillus antikorların kanda bulunma olasılığı yalancı negatif sonuçlara yol açabilir. Hastanın invaziv aspergilloz açısından risk durumu, hastalık fazı, ntopeninin süresi ve derinliği de testin güvenilirliğini etkileyen faktörlerdir (70).

Besinlerde bulunan galaktomannanın intestinal mukozal bariyerin bozulması sonucunda bağırsaklardan translokasyon yoluyla kana geçmesi, destek oral-intravenöz beslenme ürünü kullanıyor olmak, testin yapıldığı sırada antibiyotik (amoksisilin, piperasilin vb.) veya antifungal kullanıyor olmak, diğer funguslarla çapraz reaksiyon yalancı pozitif test sonuçlarına yol açabilmektedir (71,72).

Yeni antifungal ajanların primer antifungal profilakside kullanılmaya başlanması hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre nakil alıcılarında invaziv fungal hastalık insidansını azaltmıştır (73). İnvaziv aspergilloz tanısı için kullanılan galaktomannan testinin duyarlılığı bu hasta grubunda azalmıştır. Posakonazol ve vorikonazol profilaksisi GM sirkülasyonunu önlemektedir (67). Yüksek riskli hematoloji hastalarında test yüksek negatif prediktif değeri ve düşük pozitif prediktif değeri ile invaziv aspergillozu dışlamak için kullanılabilir (74). BAL örneklerinde değerlendirilen GM duyarlılığı serum örneklerine göre daha yüksektir (75,76).

Moleküler yöntemler: Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) doğru ve kesin tanı sunan, negatif prediktif değeri >%99 olan tanı yöntemidir (77). Morrissey ve arkadaşlarının invaziv aspergilloz için yüksek riskli olan hematolojik maligniteli hastalarda ampirik antifungal kullanımını değerlendirmek için standart tanı yöntemleri (kültür, sitoloji) ile hızlı tanı yöntemlerini (GM ve aspergillus PCR) karşılaştırdığı bir çalışmada tedaviyi yönlendirmek için PCR ve GM kullanılmasının ampirik antifungal kullanımını azalttığı sonucuna varmışlardır (78). Yaptıkları bir diğer çalışmada BAL örneğinden bakılan aspergillus PCR ve GM'nin yüksek negatif prediktif değeri ile riskli hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pulmoner aspergilloz varlığını gösterme veya dışlama açısından anlamlı olduğunu göstermişlerdir (79).

PCR ve GM testlerinin birlikte kullanımı önerilmekle birlikte pratik uygulamaya katkısı netleştirilmemiştir. Günümüzde PCR testi standardizasyon olmaması, kontaminasyon riski ve GM'dan üstünlüğünün gösterilememiş olması nedeniyle EORTC/MSG tarafından rutin olarak önerilmemektedir (6,80,81).

Mantar infeksiyonlarının tanısında kullanılan serolojik belirteçler Tablo-6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Mantar infeksiyonlarının tanısında serolojik belirteçler

Mantar	GM 1	BG 2	PCR ₃ ,*
<i>A.fumigatus</i>	+	+	+
Fumigatus dışı <i>Aspergillus</i>	+	+	+
<i>Fusarium</i>	-	+	+
Zikomikozlar	-	-	+
<i>Candida</i>	-	+	+
<i>Cryptococcus</i>	+**	±***	+
<i>Penicillium</i>	+	+	+
<i>Paecilomyces</i>	+	+	+

* Genomik fungal DNA saptanmasına ilişkin tecrübe *Aspergillus*, *Candida* ve *Cryptococcus* dışındaki mantarlarda sınırlıdır.

** *Cryptococcus* hücre duvar elemanı olan galaktoxylomanın *Aspergillus* GM'1 ile çapraz reaksiyon gösteren epitoplara sahiptir.

*** *Cryptococcus* hücre duvarının içerdiği 1-3 β -D-glukanın az bir kısmı dolasına salınır. İnvaziv kriptokokozlu hastaların sadece %25'inde dolasında BG saptanabilir

1GM: Galaktomannan, 2 BG: Beta-glukan, 3 PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

3.3.6. Yeni Tanı Yöntemleri

MALDI-TOF MS: Kütle spektrometresi son yıllarda mikrobiyoloji laboratuvarlarında bakteri ve mantarların tanımlanmasında kullanılmaya başlanmıştır. Yapılan bir çalışmada fungal infeksiyonları saptamak için standart yöntemlerle karşılaştırılan MALDI-TOF MS yönteminin iki kere tekrar edilmesiyle %98 örnekte tiplendirme sağlanmıştır (82). Yöntemin geliştirilerek kullanımının yaygınlaşması beklenmektedir.

“LATERAL FLOW” TEKNİĞİ: Thornton tarafından geliştirilen immünokromatografik yöntemle *Aspergillus*-spesifik monoklonal antikor (MAb JF5) kullanılarak invaziv pulmoner aspergilloz tanısı koyulabilmektedir. Yöntemin en önemli avantajı MAb JC5'in yalnızca aspergillus ait ekstraselüler glikoproteini bağlaması nedeniyle aktif bölünme evresindeki fungusları tespit etmesidir (83). Agrawal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da GM ve (1,3)- β -D-glukan ile karşılaştırıldığında MAb JC5 ile lateral flow tekniğinin invaziv pulmoner aspergilloz tanısında pozitif prediktif değerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (84).

4. ANTİFUNGAL TEDAVİ STRATEJİLERİ

4.1. Profilaktik Yaklaşım

Fungusların neden olduğu invaziv infeksiyonlar bağışıklığı baskılanmış konakta oldukça yüksek mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. SEIFEM 2004 çalışmasının sonuçlarına bakıldığında invaziv fungal hastalık gelişme riski; AKHN alıcısı %15-25, AML %10-15, ALL %5-10 , OKHN alıcısında %2-6 dır. İnvaziv aspergillus infeksiyonları invaziv kandida infeksiyonlarından daha fazla görülmektedir. Küf infeksiyonları; %43 indüksiyon, %28 reindüksiyon, %21 kurtarma, %8 konsolidasyon amaçlı kemoterapi verilen dönemlerde görülmektedir (21). İnvaziv mantar infeksiyonlarının prognozunun kötü olması, bu infeksiyonları önlemeye yönelik (profilaktik) yaklaşımları gündeme getirmiştir.

Antifungal profilakside amaç; invaziv fungal hastalığı azaltmak, antifungal kullanımını azaltmak, fungal hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmak ve direnç gelişiminin önüne geçmektir (19,22).

1980'li yıllarda kök hücre alıcılarında *Candida spp.*'nin neden olduğu invaziv infeksiyonların önlenmesi söz konusu olunca flukonazolün kullanıma girmesi primer antifungal profilaksiyi mümkün kılmıştır. Sağ kalımı artırdığını gösteren çalışmaların yayımlanmasıyla birlikte pek çok merkez de bu hasta grubuna rutin flukonazol profilaksisi uygulamaya başlamıştır.

Flukonazolün bu endikasyonla yaygın kullanımı ise beraberinde flukonazol dirençli kandida kökenleri ve küfler ile gelişen infeksiyonların artışı getirmiştir. Yeni geliştirilen antifungal ajanların (itrakonazol, posakonazol vb.) düşük yan etkiye ve geniş etki spektrumuna sahip olmaları, profilaktik yaklaşımda kullanılmalarının yolunu açmıştır. Bu ilaçlar sayesinde *Candida* türleri için standart olan profilaktik yaklaşım küfler için de uygulanabilir hale gelmiştir.

Günümüzde yapılan randomize kontrollü ve karşılaştırmalı çalışmaların (85-90) sonuçlarına dayanarak hazırlanan rehberlerin önerisiyle yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre nakil alıcılarında sağ kalımı arttırmak ve İFİ insidansını azaltmak için farklı antifungal ajanlar profilakside kullanılmaktadır. Akut myeloid lösemi (AML) veya myelodisplastik sendrom (MDS) nedeniyle indüksiyon tedavisi alan hastalar ve GVHH'si olan allojeneik kök hücre alıcılarında profilaktik olarak posakonazol kullanılmasının invaziv fungal infeksiyonları azalttığı gösterilmiştir (29,59,60,91-93).

4.2. Ampirik Tedavi

Febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedaviye rağmen en az 4-7 gün süren sebebi bilinmeyen ateş olması ve fungal infeksiyonların dışlanamaması durumunda antibiyotiklerin yanına (tercihen küf ve maya türlerini kapsayan) antifungal bir ajan eklenmesidir.

Ampirik yöntem uzun yıllardır kullanılmakta olan tedavi yaklaşımı olup, üzerine birçok çalışma yapılmıştır (94-96) Ampirik tedavi yönteminin sıkıntısı hastaların sadece ateş belirtisi üzerinden tedavi edilmeye çalışılmasıdır.

Nötropenik bir hastada ampirik antibiyotik altında ateşe neden olabilecek onlarca neden vardır. Başka bir açıdan da, yapılan bir çalışmada nötropenik hastalarda aspergilloz geliştiğinde hastaların %75'inde ateş yaptığı, %25 vakada ateş olmadığı gösterilmiştir (97).

Febril nötropeni ampirik tedavisinde uzun yıllar dünya genelinde konvansiyonel (deoksikolat) amfoterisin B (AmB-D) kullanılmış ancak yan etkileri nedeni ile alternatif ajanlar bulunmak zorunda kalınmıştır. Bu ajanlardan birisi lipozomal amfoterisin B (AmB-L) olup AmB-D ile yapılan karşılaştırmalı çalışmada febril nötropenik hastada her iki ilaç eşdeğer bulunurken yan etki ve tolerabilite açısından lipozomal form üstün bulunmuştur (94).

Başka bir çalışmada febril nötropenik hastaların ampirik antifungal tedavisinde L-AmB ile kaspofungin karşılaştırılmış ve ikisi de aynı oranda etkili bulunmuştur (96). Bu çalışmada, kaspofungin başlangıç İFİ tedavisi başarısında, yedi günlük sağ kalımda ve yan etki nedeni ile ilacı bırakmak zorunda kalınması gibi alt noktalarda L-AmB 'den üstün bulunmuştur. Vorikonazol ise L-AmB ile karşılaştırıldığında başlangıçta belirlenen “non-inferiority” kriterlerini sağlayamadığı için febril nötropenik hasta ampirik antifungal tedavisinde onay alamamıştır ancak alternatif ajan olarak kullanılabilir (95).

4.3. Preemptif Tedavi

Preemptif tedavi ile amaçlanan yüksek riskli febril nütropenik hastada muhtemel bir invaziv fungal infeksiyonu erken tedavi etmektir. Radyoloji (örneğin akciğer tomografisinde halo ile çevrelenmiş nodül) ve fungal infeksiyon tanısına yönelik serolojik özel laboratuvar testlerinin (galaktomannan veya beta-d-glukan testi, polimeraz zincir reaksiyonu ile fungal DNA tayini) pozitifliği durumunda antifungal tedavi başlanır.

Cordonnier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda ampirik ve preemptif antifungal tedavi verilen hastalar sağ kalım ve İFİ gelişimi açısından incelenmiş; sonuçta preemptif tedavi kolunda antifungal kullanım oranı daha az ve ateş başladıktan sonra tedaviye kadar geçen süre daha uzun olarak bulunmuş. Ampirik tedavi kolunda ise indüksiyon KT alan AML hastalarında daha iyi sağ kalım görülmüş (98).

Pagano ve arkadaşlarının 397 ateşli hematolojik maligniteli hasta ile yaptığı bir çalışmada 190 hastaya ampirik antifungal tedavi başlanmış. 14 hastada (%7,4) İFİ gelişmiş, 1 epizod (%7.1) mortalite ile sonuçlanmış. Preemptif tedavi kolunda izlenen 207 hastada ise 49 hastada (%23,7) İFİ gelişmiş, 11 epizod (%22,5) mortalite ile sonuçlanmış. Sonuç olarak ampirik antifungal tedavi ile İFİ insidansı azalmış ($p<0,001$) ve İFİ' ye atfedilen mortalite hızı azalmış ($p=0,002$) (99).

Aynı çalışmada preemtif tedavinin dezavantajları; klinik ve radyolojik bulguların geç ortaya çıkması (özellikle ağır nötropenide), fungal infeksiyonların radyolojik bulgularının patognomonik olmaması ve üzerinde fikir birliği olmaması, mikrobiyolojik testlerin duyarlılığının sınırlı olması olarak belirtilmiş.

4.4. Hedefe Yönelik Tedavi

Steril sıvı veya kan örneklerinde kandida veya invaziv enfeksiyona neden olan küf izole edilen hastalara etkene yönelik tedavi başlama yaklaşımıdır.

Sonuç olarak İFİ riski hasta özelinde değerlendirilmeli, rehberler öncülüğünde profilaksi ve tedavi stratejileri belirlenmelidir. Yüksek riskli hastalarda profilaksi ya da ampirik tedavi tercih edilirken daha düşük riskli hastalarda pre-emptif tedavi düşünülebilir. Merkeze ait protokollerin oluşturulması ve tedavi stratejilerine karar verilmesinde hastanın izlendiği merkezin fungal infeksiyon açısından lokal epidemiyolojisi etkili olmaktadır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız tek merkezli gözlemsel, müdahalesiz, kesitsel bir kayıt çalışması olarak tasarlanmıştır. Çalışmaya Nisan 2013 - Mart 2015 tarihleri arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji ve Kök Hücre Nakil Ünitelerinde yatarak takip edilen hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan hastalardan takibi sırasında tedavi dozundan herhangi bir antifungal ajan başlanan hastalar dahil edilmiştir. Bu zaman periyodunda hematoloji yataklı servisi ve kök hücre nakil birimine 793 hematolojik maligniteli hasta yatışı yapılmış olup 72 yatış epizodunda sistemik antifungal tedavi uygulanmıştır. Kayıt altına alınan hastalar 21 gün süreyle izlenmiştir. Aynı hastada gelişen her antifungal tedavi epizodu ayrı ayrı kaydedilmiştir.

Hastalar hematologlar tarafından Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü'ne konsülte edilmiştir.

18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Çalışmanın amacı hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan hastalarda gelişen invaziv fungal hastalık ile ilgili merkezimizdeki epidemiyolojiyi ortaya koymaktır. İlaça yönelik etkinlik ve güvenilirlik çalışması değildir. Araştırmacılar içinde ilaca, tetkike ve tedaviye karar vericiler yoktur. Sonuçları etkileyebilecek yanlılık oluşması söz konusu değildir.

5.1. HASTA ÖZELLİKLERİ VE İZLEMİ

5.1.1. Çalışmaya Alma Kriterleri:

- Kadın ve erkek hastalardan 18 yaş üzeri olanlar
- Hematolojik malignite nedeniyle KT alan ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan tedavi dozundan antifungal tedavi başlanan tüm hastalar
- 3.hafta sonunda verileri kaydedilen hastalar

5.1.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri:

- 18 yaş altında olanlar
- Tedavi dozundan antifungal alan hastalardan hematolojik malignite tanısı olmayanlar

5.1.3. Verilerin Toplanması

Çalışma süresince hastalardan iki vizitte veri toplanmıştır.

İlk vizitte hasta ile ilgili demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, yattığı ünite, yatış tarihi, hematolojik hastalığın tipi ve fazı, KT veya KHN tarihi, KHN tipi) ve medikal bilgilerden ilk vizit gününe kadar elde edilmiş olanlar kaydedilmiştir.

Medikal bilgiler:

- Risk faktörleri (GVHH varlığı ve tipi, santral venöz katater varlığı, nütropeni durumu, teşhis sırasındaki mutlak nötrofil sayısı, tanı öncesi 30 gün içinde steroid kullanımı, ek hastalıklar)
- Fungal epizodun klinik özellikleri (bölgesi, ateş / sepsis varlığı, teşhis sırasında veya son 30 gün içinde antifungal kullanım durumu, eş zamanlı kullanılan diğer antiinfektif ilaçlar ve eşlik eden diğer infeksiyon etkenleri)
- Olası / yüksek olası veya kanıtlanmış İFİ tanımlaması (galaktomannan, B-D-glukan, fungal PCR, kan ve steril sıvı kültür sonuçları, doku biyopsilerinin histopatolojik inceleme sonuçları, sinüs-abdomen-toraks tomografisi, abdomen USG, EKO ve oftalmolojik muayene sonuçları)

İkinci vizitte medikal bilgilere yeni eklenen veriler kaydedilerek ; tedavi yanıtı, sağ kalım durumu ve invaziv fungal hastalık epizodu içinde kullanılan antifungal ajanlar değerlendirilmiştir. İkinci vizit sonunda hastanın invaziv fungal hastalığı ile ilişkili sonuç değerlendirmesi yapılmıştır.

5.1.4. Verilerin Kaydedilmesi

Çalışmaya alınan hastaların rutin tam kan parametreleri, AST, ALT, GGT, ALP, T.BİL, D.BİL, kreatinin düzeyleri, patoloji raporları, radyoloji sonuçları, EKO ve göz dibi inceleme sonuçları, antibakteriyel-antiviral-antifungal profilaksi ve tedavilere ait kayıtları hasta dosyaları, hematoloji konsey defteri ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Seroloji, kültür ve diğer mikrobiyolojik inceleme sonuçları enfeksiyon hastalıkları laboratuvarı kayıtlarından, merkez mikrobiyoloji laboratuvarı kayıtlarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir.

Nisan 2013-Haziran 2014 tarihleri arasındaki veriler hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak kaydedilmiştir. Haziran 2014-Mart 2015 tarihleri arasında hastalar prospektif olarak kayıt altına alınmıştır. Hastayı takip ve tedavi eden ekibe hastaya yapılacak tetkikler veya uygulanacak tedavilerle ilgili hiçbir müdahalede bulunulmamıştır.

Hasta dosyaları, hematoloji konsey defteri, hastane bilgi yönetim sistemi, enfeksiyon hastalıkları laboratuvarı ve merkez mikrobiyoloji laboratuvarından elde edilen bilgiler 'Tez Olgu Kayıt Formu'na kaydedilmiştir.

Tablo 7. Tez Olgu Kayıt Formu

HEMATOLOJİK MALİGNİTE VE/VEYA KÖK HÜCRE NAKİL ALICILARINDA İNVAZİV
FUNGAL İNFEKSİYON SPEKTRUMU VE ANTİFUNGAL KULLANIM PRATİKLERİ

OLGU KAYIT FORMU

DEMOGRAFİK VERİLER;

AD-SOY AD

YAŞ

CİNSİYET

YATIŞ TARİHİ

KOMORBİD HASTALIK DM HT KAH KBY KOAH/ASTİM

HEMATOLOJİK MALİGNİTE TÜR (AML ALL MDS MM KLL KML LENFOMA DİĞER)

FAZ

KÖK HÜCRE NAKLİ EVET HAYIR

KAÇ DEFA/TARİH/ALLO-KHN OTO-KHN

KAYNAK (PERİFER - Ki)

DONÖR TİPİ HLA EŞLEŞEN-İLİŞKİLİ HLA EŞLEŞEN-İLİŞKİSİZ

HLA EŞLEŞMEYEN-İLİŞKİSİZ

HAZIRLAMA REJİMİ(TBI/KT/AZALTILMIŞ)

KT FAZİ (İNDÜKSİYON- REMİSYON İNDÜKSİYON - KONSOLİDSASYON- RELAPS)

SON KT TARİHİ

GVHH PROFİLAKSİ SİKLOSPORİN A + MTX

SİKLOSPORİN A + MİKOFENOLAT

DİĞER

GVHH TÜR/GRADE

İFi ÖNCESİ;

SON 30 GÜN KORTİKOSTEROİD KULLANIMI

NÖTROPENİK GÜN SAYISI /NÖTROPENİ DERECESİ <100 100-500 500-1000 >1000

ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ AJAN: /KAÇ GÜN:

TEŞHİSTE;

AST: ALT: ALP: GGT: T.BİL: D.BİL: BUN: CRE: GFR:

DESTEK TEDAVİ GEREKSİNİMİ HD MV TPN SANTRAL KATATER

AÇIKLAMA:

EŞLİK EDEN İNFEKSİYONLAR TARİH - NE KÜLTÜRÜ - ETKEN - TEDAVİ

1)

2)

3)

VİRAL İNFEKSİYON: TARİH-SONUÇ-TEDAVİ- AÇIKLAMA:

ÇEVRESEL FAKTÖRLER;

(YBÜ- GENEL KOĞUŞ- HEPA FİLTRELİ ODA-ÖZEL KORUNMASIZ TEK KİŞİLİK ODA-İNŞAAT)

TEŞHİSTE KLİNİK;

ATEŞ(>38,3 'C) EVET HAYIR

SOLUNUM SİSTEMİ BULGULARI ÖKSÜRÜK/BALGAM/HEMOPTİZİ/GÖĞÜS AĞRISI

CİLTTE DÖKÜNTÜ

SSS BULGULARI

GİS BULGULARI İSHAL/MUKOZİT/ÖZOFAJİT

İNFEKSİYON BÖLGESİ ;

AC/ KAN/ SSS/ SİNUS/DİSSEMİNE/GİS/ÜRİNER SİSTEM/YUMUŞAK DOKU

GÖRÜNTÜLEME;

TORAKS BT (NODÜL NODÜL+HALO HAVA-HİLAL KAVİTASYON)
(DİĞER)

PARANAZAL SİNUS BT

ABDOMEN BT

ABDOMEN USG

DİĞER

EKO

GÖZ DİBİ İNCELEMESİ

SEROLOJİ(SERUM/BAL) GM/ CANDİDA PCR/BETA-D-GLUKAN

MİKOLOJİK İNCELEME

- BALGAM GRAM/KÜLTÜR
- POZİTİF KAN KÜLTÜRÜ İZOLAT
- BAL GRAM/KÜLTÜR
- SİNUS MATERYALİ KÜLTÜRÜ İZOLAT
- DİĞER

TANI İLİŞKİLİ ANTİFUNGAL KULLANIMI

AJAN (L-AMB CSP ANF ITR FLU VOR POS) DOZ SÜRE

İKİNCİL ANTİFUNGAL TEDAVİ HAYIR EVET SÜRE

AJAN (L-AMB CSP ANF ITR FLU VOR POS)

YAN ETKİ (ORGAN DİSFONKSİYONU/DÖKÜNTÜ/İNFÜZYON İLİŞKİLİ/NÖROLOJİK/DİĞER)

YOK

21. GÜN SONUÇ;

TAM YANIT : HEM KLİNİK SEMPTOM VE BULGULARDA HEM RADYOLOJİK BULGULARDA %90 DAN FAZLA DÜZELME

KİSMİ YANIT : KLİNİK İYİLEŞME VE RADYOLOJİK BULGULARDA %50' DEN FAZLA DÜZELME

STABİL : KLİNİK BELİRGİN DEĞİŞİKLİK OLMAMASI VE/VEYA RADYOLOJİK BULGULARDA %50'DEN AZ DÜZELME

BAŞARISIZ : KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARDA İLERLEME

5.1.5. Hastalarda İnfeksiyonların Değerlendirilmesi

Hastaların tedavi dozundan antifungal aldığı epizodlar EORTC/MSG kriterlerine göre olası / yüksek olası / kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon veya nedeni bulunamayan ateş olarak tanımlanmıştır.

Olası İFİ, yüksek olası İFİ ve kanıtlanmış İFİ tanı kriterleri genel bilgiler bölümünde özetlenmiştir.

5.1.5a Nedeni Bulunamayan Ateş (NBA): Klinik bir bulgu olmayıp, mikrobiyolojik olarak da bir patojenin tespit edilemediği izole ateş olan hastalar bu kategoride değerlendirilmiştir.

5.1.6. Tedavi Sonu Değerlendirme

Primer antifungal ajanın başlandığı gün itibariyle hastalar 21 gün süreyle izlenmiştir. Bu süreçte hastalarda ikincil antifungal tedaviye geçiş olup olmadığı, geçiş olduysa kaç günde olduğu, antifungal ilişkili yan etki ya da antifungal tedaviye yanıt durumu değerlendirilmiştir.

Primer antifungal tedavi: Fungal enfeksiyon şüphesinde tedavi dozundan başlanan ilk antifungal ajan.

İkincil antifungal tedavi: Primer antifungal tedavi altında izole edilen etkene yönelik ya da klinik bulgularda ilerleme nedeniyle kurtarma amaçlı başlanan antifungal ajan.

Buna göre;

Tam yanıt: Hem klinik semptom ve bulgularda hem radyolojik bulgularda %90' dan fazla düzelme

Kısmi yanıt: Klinik iyileşme ve radyolojik bulgularda %50' den fazla düzelme

Stabil: Klinik belirgin değişiklik olmaması ve/veya radyolojik bulgularda %50' den az düzelme

Başarısız: Klinik ve radyolojik bulgularda ilerleme olarak tanımlandı. 21 gün içinde mortalite ile sonuçlanan epizodlar tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmiştir.

5.1.7. İstatistiksel Analiz

Demografik özellikler ve klinik parametreler ile ilgili değişkenler tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistikler kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorize veri tipindeki değişkenler (kalitatif) için sıklıklar ve sayısal veri tipindeki (kantitatif) 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, numerik ise Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilip, $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmada yapılan istatistiksel analizlerin hazırlanmasında SPSS 20.0 paket programı kullanılmıştır.

5.2. GÜTF İÇ HASTALIKLARI ABD HEMATOLOJİ BİLİM DALI

Birimde 6 öğretim görevlisi, 5 yan dal uzmanlık öğrencisi, 4 araştırma görevlisi, 5 biyolog, 4 medikal teknisyen, 40 hemşire ve 5 personel görev yapmaktadır. Departman yataklı servis, poliklinik, ayaktan tedavi ünitesi, kök hücre nakil ünitesi ve laboratuvar olmak üzere 5 birimden oluşmaktadır. 4 adet poliklinikte ayda ortalama 1600 hastaya hizmet verilmektedir.

Yataklı serviste merkezi HEPA filtre bulunmaktadır. Birim 38 adet tek yataklı oda ve 4 yatak kapasiteli yoğun bakım ünitesinden oluşmaktadır. Yataklı serviste izlenen hastaların tanılarına göre dağılımı AML(%35), ALL(%25), Lenfoma (%13), Multiple Myelom (%10), Pansitopeni (%5), Diğer (%11) şeklindedir.

Kök hücre nakil ünitesinde merkezi HEPA filtre bulunmakta, birim 8 adet tek yataklı odadan oluşmaktadır. Ünite otolog ve allojenik kök hücre nakli için akredite edilmiştir. Yılda ortalama 80 transplantasyon (otolog 40-45, allojenik HLA-eşleşen 30-35 , allojenik HLA-eşleşmeyen 5-10) gerçekleştirilmektedir.

Hematoloji laboratuvarında flow-sitometri ile immün fenotip analizi, FISH ve RT-PCR ile moleküler tanı testleri, serum ve idrar immun fiksasyon elektroforezi ve hücre kültürü ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır.

Hematoloji servisi ve kök hücre nakil ünitesinde yatan hastalar hematolog, enfeksiyon hastalıkları uzmanı, göğüs hastalıkları uzmanı ve radyologtan oluşan multidisipliner bir ekip tarafından takip edilmektedir. Yapılan haftalık toplantılar ile hastaların o hafta içinde gelişen sorunları çözümlenmektedir.

Bilim dalında güncel klavuzlar takip edilerek hastalara uygulanan tedavi ve profilaksiler güncellenmektedir (29,59,60,91-93).

Hematolojik malignitelerde antifungal profilaksi rejimleri:

AML indüksiyon	POSAKONAZOL 3x200 MG
AML konsolidasyon	FLUKONAZOL 1X400 MG
ALL	FLUKONAZOL 1X400 MG

Antifungal profilaksi için verilen ajanlar hasta nütropeniden çıkana kadar devam edilmektedir.

Kök hücre nakil alıcılarında antifungal profilaksi rejimleri:

Otolog nakilin ilk 30 gününde	FLUKONAZOL 1X200 MG
Allojenik naklin ilk 75 gününde	FLUKONAZOL 1X400 MG

GVHH gelişen hastalarda steroid ve immunsupresif alanlarda POSAKONAZOL 3X200 MG başlanmaktadır. Haftalık galaktomannan takibi yapılmaktadır. Hasta immunsupresif aldığı sürece antifungal profilaksiye devam edilmektedir.

6. BULGULAR

6.1 DEMOGRAFİK VERİLER VE İFİ İÇİN RİSK FAKTÖRLERİNİN ANALİZİ

TABLO 8: Demografik veriler ve İFİ için risk faktörlerinin dağılımı

		N(%)
Cinsiyet	Erkek	37(51,4)
	Kadın	35(48,6)
Hematolojik tanı	AML	35(48,6)
	ALL	15(20,8)
	KML	1(1,4)
	KLL	1(1,4)
	Lenfoma	9(12,5)
	MM	5(6,9)
	Diğer*	6(8,3)
Hastalık fazı	Yeni tanı	30(41,7)
	Remisyon	18(25,0)
	Relaps	24(33,3)
KT fazı	İndüksiyon	33(45,8)
	Remisyon-indüksiyon	8(11,1)
	Konsolidasyon	6(8,3)
	Relaps/kurtarma	25(34,7)
KIT	ALLO-KIT	14(58,4)
	OTO-KIT	10 (41,6)
AF profilaksi	Flukonazol	23(42,6)
	Posakonazol	30(55,6)
	L-AmB	1(1,9)

Tedavi tanımları	Empirik	29(40,3)
	Preemptif	38(52,8)
	Hedeflenmiş	5(6,9)
Antifungal tedavi	Kaspofungin	39(54,2)
	L-AmB	22(30,6)
	Vorikonazol	8 (11,1)
	Posakonazol	2(2,7)
	Flukonazol	1(1,3)
Nötropeni	>10 gün	28(38,9)
	< 10 gün	31(43,1)
Steroid kullanımı	Var	9(12,5)
	Yok	63(87,5)
Çevresel koşullar	YBÜ	5(6,9)
	Hepa filtre oda	60(83,3)
	Özel korunmasız tek kişilik oda	7(9,7)
	İnşaat	-

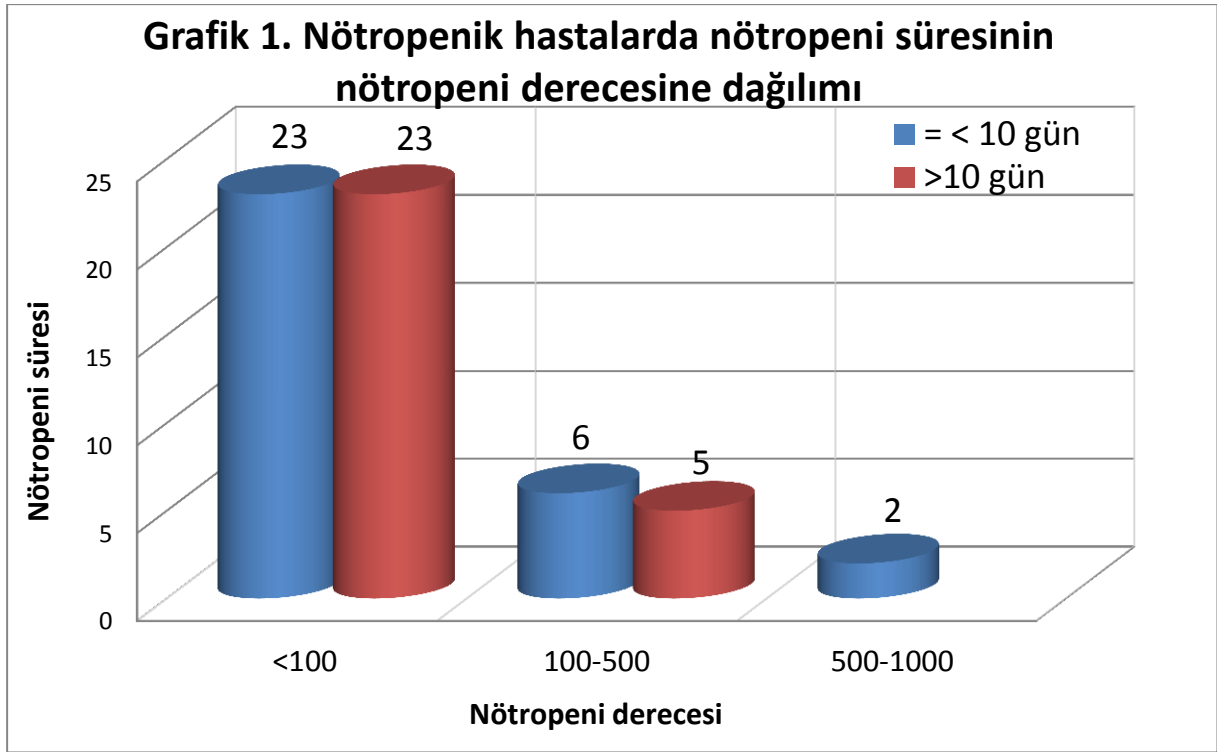
Çalışmamızda yer alan 72 epizodun 37'si erkek 35'i kadın hastalarda meydana gelmiş olup bir hastanın antifungal tedavi aldığı her epizot ayrı ayrı kaydedildi.

Hastaların en genci 19, en yaşlısı 72 yaşında olup ortalama yaş 43,46 saptandı.

72 fungal epizodun çoğunluğu AML (35; %48,6) ve ALL (15; %20,8) hastalarında meydana geldi. Fungal epizodların toplamda %80,5'i indüksiyon amacıyla (%45,8) ve relaps nedeniyle (%34,7) kemoterapi almakta olan hastalarda gerçekleşti .

Çalışmada değerlendirilen hastaların 59'unda (%81,9) tedavi dozundan antifungal ajanın başlandığı gün hastanın nötropenik olduğu saptandı.

Primer antifungal tedavi başlangıcında nötropenik olduğu belirlenen 59 hastanın 28'inde (%47,5) laboratuvar sonuçları retrospektif analiz edilerek nötropenin 10 günden uzun süredir devam ettiği tespit edildi. (grafik 1)



Elli dört hastada (%75) antifungal profilaksi kullanıldı. Antifungal profilaksidede sırasıyla Posakonazol 30 (%55,6), Flukonazol 23 (%42,6) ve L-Amfoterisin B 1 (%1,9) hastada tercih edildi.

Tüm epizodların %83,3'ü HEPA filtreli odada yatan hastalarda meydana geldi.

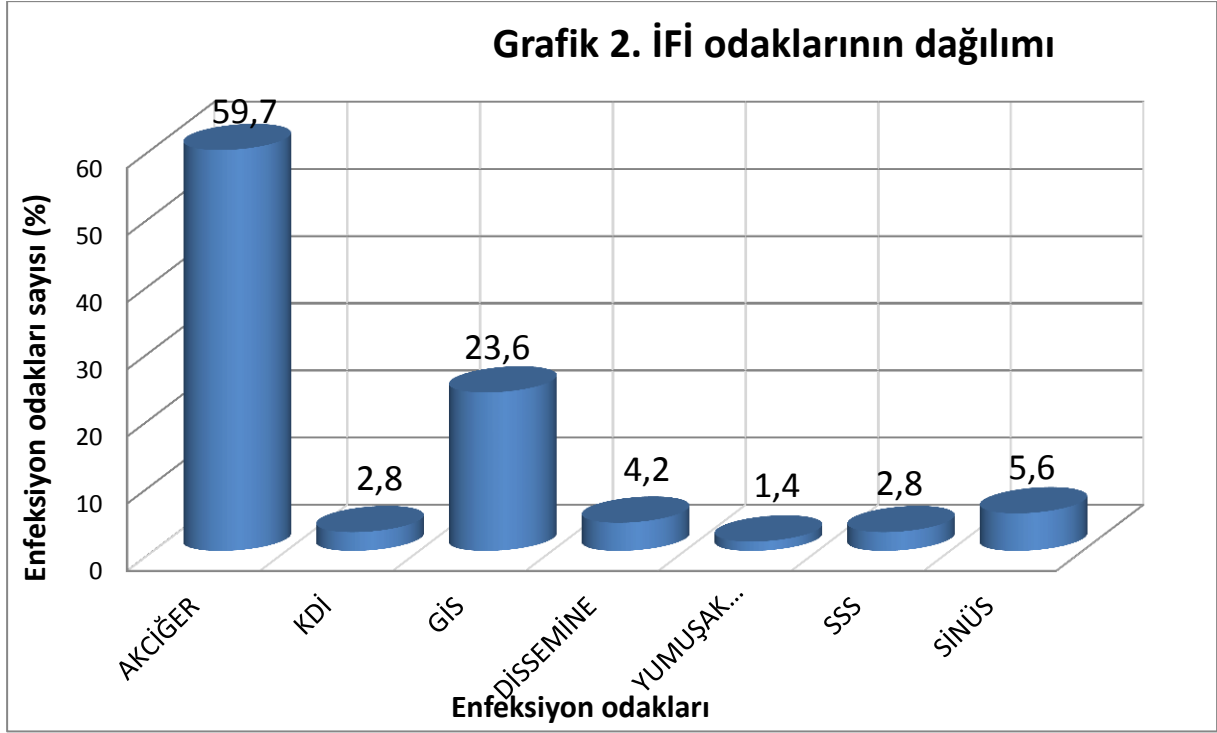
Antifungal tedavi başlanan hastaların çoğunluğunu %48,6 oranla AML grubu oluşturmakta olup epizodların %29,2'si yeni tanı AML ve %15,3'ü relaps AML hastalarında gelişti.

Tüm epizotların % 20,8'i ALL hastalarında meydana geldi.

Fungal infeksiyon tanımı ile ilişkili parametrelere gelince; primer antifungal tedavi başlangıcında hastalarda klinik olarak en sık ateş (%87,5) , ikinci sıklıkta mukozit (%45,8) ve üçüncü sıklıkta öksürük (%36,1) saptandı.

Daha az sıklıkla ishal (%23,6), balgam (%11,1) , cilt döküntüsü- MSS anormalileri-özofajit (%9,7) ve hemoptizi (%2,8) tespit edildi.

Fungal infeksiyon ilişkili odaklar Grafik 2' de belirtildi.



Primer antifungal tedavi ; hastaların %59,7'sinde akciğer enfeksiyonlarına yönelik, %23,6' sında GİS enfeksiyonlarına yönelik başlandı.

GİS enfeksiyonu ilişkili tedavi başlanması merkeze özgü bir yaklaşımdır. Klinik olarak özofajitten şüphelenilen ve bağırsaktan kandida translokasyon riski olan hastalarda daha çok kandida hedeflenilerek antifungal tedavi başlanmıştır. Veriler hematoloji-enfeksiyon konsey kayıtlarından elde edilmiştir. Bu yaklaşım multidisipliner çalışmanın önemini göstermektedir.

Primer antifungal tedavi başlangıcında ateşle birlikte fungal enfeksiyon düşündürülen klinik odağı olanların %50'sinde odak AC , %22,2 sinde GIS olarak tespit edildi.

Fungal enfeksiyon odağı akciğer olan 43 epizodun 7'sinde (%9,7) tanı sırasında ateş bulgusu yoktu.

Tablo 9: Akciğer tomografisinde bulguların dağılımı

	NODÜL	NODÜL+ HALO	HAVA- HİLAL	KAVİTASYON	BULGU YOK	Toplam
N	45	9	-	-	13	67
%	67,2	13,4	-	-	19,4	100

Toraks BT 67 epizotta çekilmiş olup 13'ünde (%19,4) invaziv fungal infeksiyon düşündürecek bulguya rastlanmadı.

Elli dört pozitif fungal bulgudan 45'i (%83,3) nodül olup hiçbir epizotta hava-hilal veya kavite saptanmadı.

Tablo 10: Tanı ve izlemde kullanılan biyobelirteçlerin dağılımı

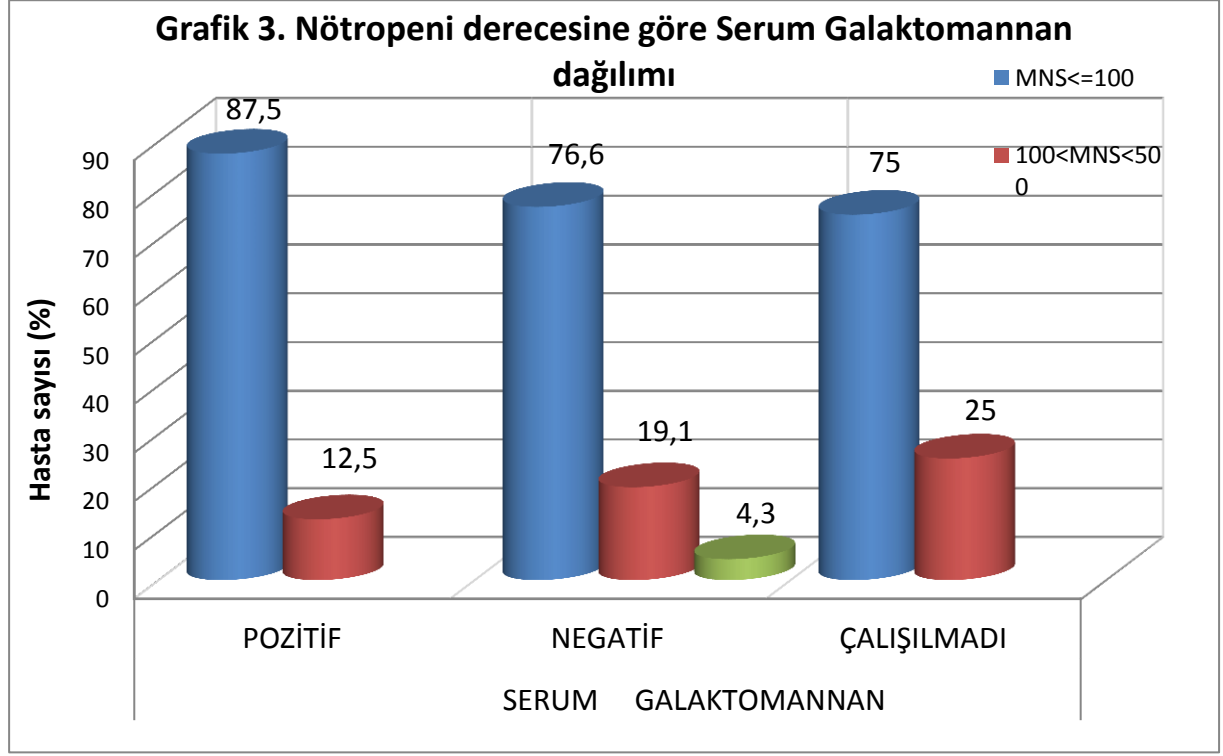
TESTLER	SONUÇ	n	%
SERUM GM	POZİTİF	9	12,5
	NEGATİF	56	77,8
BAL GM	POZİTİF	3	4,2
	NEGATİF	22	30,6
FUNGAL PCR	POZİTİF	1	1,4
	NEGATİF	13	18,1

Tablo 11: Posakonazol profilaksi almakta iken antifungal tedavi başlanan hastalarda Serum ve BAL GM Pozitifliği

	SERUM GM		BAL GM		P
	POZİTİF	NEGATİF	POZİTİF	NEGATİF	
POS alanlar	3	12	1	6	p>0,05
POS almayanlar	6	26	2	13	p>0,05
Toplam	9	38	3	19	

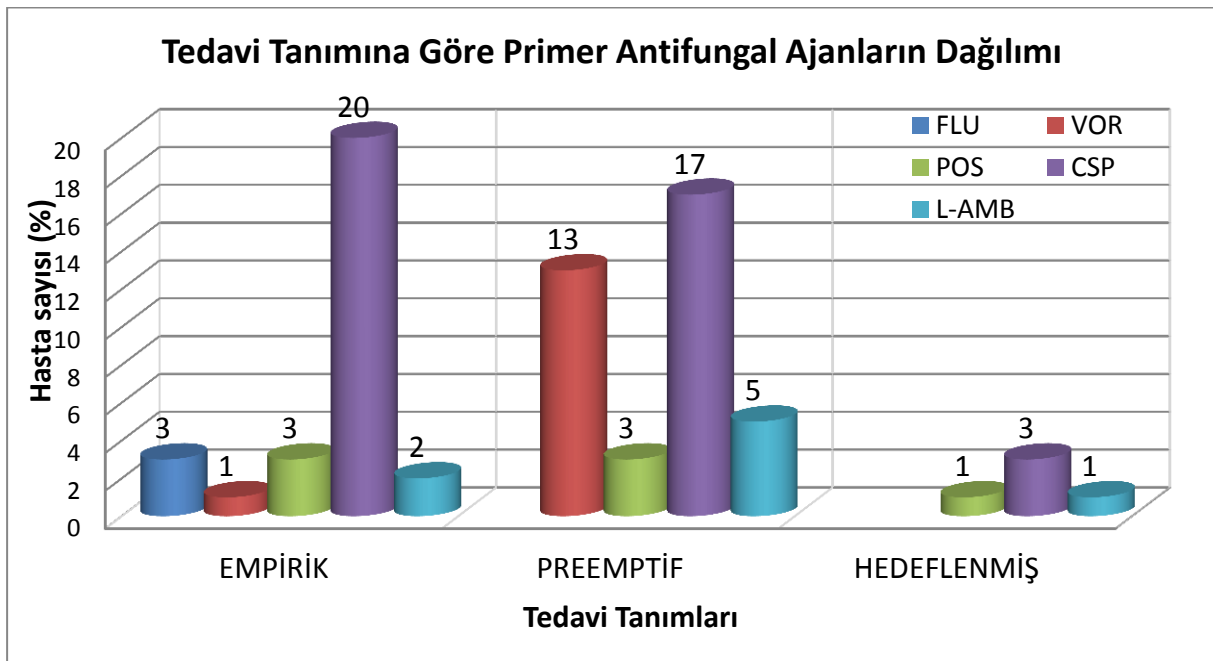
Posakonazol profilaksisinin serum ve BAL GM pozitifliği üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı (p>0,05).

Galaktomannan değeri pozitif saptanan hastaların %87,5' inde derin nötrojeni vardı (grafik 3)



Tablo 12: Tedavi Tanımına Göre Primer Antifungal Ajanların Dağılımı

	FLU	VOR	POS	CSP	L-AMB	TOPLAM
AMPİRİK	3	1	3	20	2	29
PREEMPTİF	0	13	3	17	5	38
HEDEFLENMİŞ	0	0	1	3	1	5



Primer antifungal tedavide ampirik olarak kaspofungin (%68,9) , preemtif tedavide vorikonazol (%34,2) ve kaspofungin (% 44,7) kullanıldı.

Tablo 13: Enfeksiyon tanımlarına göre sonuç dağılımı

	TAM CEVAP	KISMİ CEVAP	STABİL	BAŞARISIZ	TOPLAM
OLASI	21	2	2	3	28
YÜKSEK OLASI	2	-	1	3	8
KANITLANMIŞ	4	3	1	6	14
NBA	18	1	-	3	22
TOPLAM	45	6	6	15	72

Yetmiş iki epizoddan 28'i (%38,9) olası, 8'i (%11,1) yüksek olası, 14'ü (%19,4) kanıtlanmış İFİ, 22'si (%30,6) nedeni bulunamayan ateş olarak tanımlandı.

Çalışma sonucunda antifungal tedavi kullanılan 72 epizod için 15 epizodda (%20,8) başarısız sonuç (mortalite) saptandı. Sağ kalım (tam cevap + kısmi cevap + stabil) ile sonuçlanan 57 epizod olup bunların 45'inde (%78,9) antifungal tedavinin 21.gün sonuç değerlendirmesinde tam cevap saptandı.

Tedaviye tam cevap alınan 45 hastayı olası fungal enfeksiyon grubu (21; %46,7) ve nedeni bulunamayan ateş grubu (18; %40) oluştururken tedavi başarısızlığı %40 oranla kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon grubunda görüldü.

Tablo 14: Tedavi başlangıcında ve 21.günde infeksiyon tanımlarındaki değişimin dağılımı ile AML ve ALL hastalarında hastalık fazına göre infeksiyon tanımları dağılımı

	NBA (n)		OLASI İFİ (n)		YÜKSEK OLASI İFİ (n)		KANITLANMIŞ İFİ (n)		TOPLAM (n)
	BAŞ*. 21.GÜN	21.GÜN	BAŞ. 21.GÜN	21.GÜN	BAŞ. 21.GÜN	21.GÜN	BAŞ. 21.GÜN	21.GÜN	
AMPİRİK	21	21	8	7	-	-	-	1	29
PREEMPTİF	1	1	28	22	9	8	-	7	38
HEDEFLENMİŞ	-	-	-	-	-	-	5	5	5
AML									35
YENİ TANI	11		5		2		3		21
REMİSYON	1		2		-		-		3
RELAPS	4		2		1		4		11
ALL									15
YENİ TANI	-		-		3		1		4
REMİSYON	2		2		-		2		6
RELAPS	1		2		-		2		5

*:başlangıç

Başlangıçta ampirik antifungal başlanan olası olgulardan biri tanı sürecinde kanıtlanmış İFİ tanısı alırken, preemptif antifungal başlanan olası olgulardan 6 tanesi ve yüksek olası olgulardan bir tanesi tedavi sürecinde kanıtlanmış İFİ olarak değerlendirildi.

6.2 MORTALİTE ANALİZLERİ

Tablo 15: Komorbid hastalıklarla risk faktörlerinin mortalite ile ilişkisi

		MORTALİTE		P
		Var (%)	Yok (%)	
DM	Var	-	-	P>0,05
	Yok	5(35,7)	9(64,3)	
HT	Var	1(50,0)	1(50,0)	P>0,05
	Yok	4(33,3)	8(66,7)	
KBY	Var	-	-	P>0,05
	Yok	5(35,7)	9(64,3)	
KOAHA	Var	-	-	P>0,05
	Yok	5(35,7)	9(64,3)	
KAHA	Var	-	-	P>0,05
	Yok	5(35,7)	9(64,3)	
HLA	Eşleşen-ilişkili	5(45,4)	6(55,6)	P>0,05
	Eşleşen-ilişkisiz	-	1(100)	
	Eşleşmeyen-ilişkisiz	-	2(100)	
Nötropeni	Var	4(36,3)	7(63,6)	P>0,05
	Yok	1(33,3)	2(66,7)	
Fungal profilaksi	Var	4(36,3)	7(63,6)	P>0,05
	Yok	1(33,3)	2(66,7)	
GVHD	Var	2(33,3)	4(66,7)	P>0,05
	Yok	3(37,5)	5(62,5)	
Steroid kullanımı	Var	2(50,0)	2(50,0)	P>0,05
	Yok	3(30,0)	7(70,0)	

KİT tipi , serum veya BAL GM pozitifliği ve akciğer tomografisinde fungal bulgu varlığı ile mortalite arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 16: Enfeksiyon tanımlarına göre mortalite dağılımı

	NBA	OLASI IFI	YÜKSEK OLASI	KANITLANMIŞ*	P
	(n)	(n)	IFI (n)	IFI (n)	
MORTALİTE VAR	3	3	3	6	0,048
MORTALİTE YOK	19	25	5	8	
TOPLAM	22	28	8	14	

*: istatistiksel fark kanıtlanmış grup ile diğer gruplar arasındaki farktan kaynaklanmaktadır (p=0.024)

Diğer grupların birbirleri ile arasında mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 17: Hematolojik Malignitelere Olası İFİ- Yüksek Olası İFİ- Kanıtlanmış İFİ ve NBA' nın Mortalite Dağılımları

	OLASI IFI*	M*	YÜKSEK OLASI IFI	M	KANIT. IFI	M	NBA	M	T/M*
	N(%)	n / %	N(%)	n / %	N(%)	(n / %)	N(%)	(n / %)	(n-%)
AML	9(%25,7)	-	3(%8,6)	1/16,7	7(%20)	4/ 66,7	16(%45,7)	1/16,7	35/6 -17
ALL	4(%26,7)	-	3(%20)	2/50	5(%33,3)	1/25	3(%20)	1/25	15/4 -26
MM	3(%60)	-	1(%20)	-	-	-	1(%20)	1/100	5 /1 -20
KML	1(%100)	-	-	-	-	-	-	-	1 / -
KLL	1(%100)	-	-	-	-	-	-	-	1 / -
LENFOMA	6(%66,7)	2 / 100	-	-	1(%11,1)	-	2(%22,2)	-	11/2 -18
OKHN*	7(%70)	2/33,4	1(%10)	-	-	-	2(%20)	1/66,6	10/3 -30
ALLO-KHN*									
• HLA EŞLEŞEN İLİŞKİLİ	3(%27,3)	1/25	1(%9,1)	1/25	4(%36,4)	2/50	3(%27,3)	1/25	11/4 -36
• HLA EŞLEŞEN İLİŞKİSİZ		-	-	-	1(%100)	-	-	-	1/ -
• HLA EŞLEŞME YEN İLİŞKİSİZ	2(%100)	-	-	-	-	-	-	-	2/ -

*: İFİ;İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYON NBA;NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ M;MORTALİTE T/M;TOPLAM / MORTALİTE OKHN;OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLİ ALLO-KHN; ALLOJENİK KHN

Hematolojik malignite alt türlerinde AML tanılı olup kanıtlanmış İFİ gelişen hastalarda fungal epizodlar %66 oranda mortalite ile sonuçlandı.

Tablo 18: KANITLANMIŞ IFI hastalarının Hematolojik Malignite Türü, Fazı , KT Fazı, AF Profilaksi , Serum ve BAL GM , Fungal izolat ve Mortalite Dağılımı

N O	H.M* TÜR	FAZ	KT FAZI	AF* PFX	S. GM	B. GM	Kan KX	BAL KX	DİĞER KX	MORTALİTE
1	AML	Relaps	Relaps	L-AM B	(+)	(-)	<i>C.glabrata</i>	<i>Candida + Aspergillus</i>	-	EVET
2	AML	Relaps	Relaps	POS	(-)	(-)	<i>C.glabrata</i>	<i>C.glabrata</i>	-	EVET
3	AML	Yeni tanı	İndüksiyon	POS	(-)	(-)	<i>Fusarium Spp.</i>	-	-	EVET
4	AML	Relaps	Relaps	POS	(-)	Yok	-	-	Cilt: <i>Aspergillus</i>	HAYIR
5	ALL	Yeni tanı	İndüksiyon	POS	Yok	Yok	-	-	Skapula: <i>Rhizopus</i>	HAYIR
6	AML	Yeni tanı	İndüksiyon	POS	(-)	(-)	-	<i>C.glabrata</i>	-	HAYIR
7	ALL	Relaps	Relaps	FLU	(-)	Yok	<i>C.glabrata</i>	-	-	HAYIR
8	AML	Relaps	Relaps	FLU	(-)	Yok	<i>C.crusei</i>	-	-	HAYIR
9	ALL	Remisyon	Remisyon	FLU	(+)	Yok	<i>C.crusei</i>	-	-	HAYIR
10	ALL	Relaps	Relaps	-	(+)	(-)	<i>C.crusei</i>	<i>C.crusei</i>	-	EVET
11	DİĞER	Yeni tanı	İndüksiyon	-	(-)	(-)	-	<i>Aspergillus Spp.</i>	-	EVET
12	AML	Yeni tanı	İndüksiyon	-	(-)	(-)	<i>C.albicans</i>	-	-	EVET
13	LENFO MA	Yeni tanı	İndüksiyon	-	(-)	(-)	-	<i>C.parapsilosis</i>	-	HAYIR
14	ALL	Remisyon	İndüksiyon	-	(-)	Yok	<i>C.crusei</i>	-	-	HAYIR

*: DİĞER;Bifenotipik lösemi H.M. TÜRÜ; Hematolojik malignite türü

AF PFX;Antifungal profilaksi S. GM;Serum galaktomannan

B. GM ;Bronkoalveoler lavaj galaktomannan KX; Kültür

Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyonlar yeni tanı veya relaps hastalarda çoğunlukla indüksiyon veya relaps kemoterapisi sırasında ortaya çıktı. Etken olarak flukonazol profilaksi alan hastalarda *C.crusei* ve *C.glabrata* izole edildi. Küf etkin profilaksi alan hastalarda *aspergillus*, *rhizopus* ve *fusarium* izole edildi.

TABLO 19: YÜKSEK OLASI İFİ hastalarının Hematolojik Malignite Türü, KT Fazı, AF Profilaksi , Serum ve BAL GM , AF tedavi ve Mortalite Dağılımı

N.	Tanı	Tanı türü	KT Fazı	AF Pfx	Serum GM	BAL GM	AC BT Bulgu	Primer AF tedavi	Tedavi Türü	Tdv. değ.	Tdv. Değ. süre	2.AF tdv	MORT ALİTE
1	MM	REMİSYON	KONS	FLU	(+)	YOK	YOK	CSP	PREEMPTİF	YOK	-	L-AMB	HAYIR
2	AML	RELAPS	RELA PS	POS	(+)	YOK	NODÜL+ HALO	VOR	PREEMPTİF	YOK	-	L-AMB	EVET
3	ALL	YENİ TANI	İND.	FLU	(+)	(+)	NODÜL+ HALO	L-AMB	PREEMPTİF	VAR	>7 GÜN	CSP	EVET
4	AML	YENİ TANI	İND.	-	(+)	(-)	NODÜL+ HALO	VOR	PREEMPTİF	VAR	>7 GÜN	L-AMB	HAYIR
5	ALL	YENİ TANI	İND.	FLU	(-)	(+)	NODÜL	VOR	PREEMPTİF	YOK	-	L-AMB	HAYIR
6	DİĞER*	RELAPS	RELA PS	POS	(+)	(+)	NODÜL	VOR	PREEMPTİF	VAR	<7 GÜN	L-AMB	HAYIR
7	ALL	YENİ TANI	İND.	FLU	(+)	(-)	NODÜL	VOR	PREEMPTİF	VAR	>7 GÜN	L-AMB	EVET
8	AML	YENİ TANI	İND.	POS	(+)	(-)	NODÜL	POS	PREEMPTİF	VAR	>7 GÜN	L-AMB	HAYIR

Yüksek olası İFİ olguları da kanıtlanmışlar gibi yeni tanı veya relaps hastalarda çoğunlukla indüksiyon veya relaps kemoterapisi sırasında görüldü.

Tablo 20: Enfeksiyon odağı akciğer olan hastalarda primer antifungal ajan, tedavi türü ve ikincil AF ajan ile mortalite dağılımı

OLGU	PRİMER AF	TEDAVİ TÜRÜ	İKİNCİL AF	MORTALİTE
1	KASPOFUNGİN	Preemptif	L-AMB	YOK
2	POSAKONAZOL	Empirik	L-AMB	YOK
3	POSAKONAZOL	Preemptif	L-AMB	YOK
4	POSAKONAZOL	Preemptif	L-AMB	YOK
5	POSAKONAZOL	Empirik	L-AMB	YOK
6	VORİKONAZOL	Empirik	L-AMB	YOK
7	VORİKONAZOL	Preemptif	L-AMB	YOK
8	FLUKONAZOL	Empirik	KASPOFUNGİN	YOK
9	FLUKONAZOL	Empirik	KASPOFUNGİN	YOK

Enfeksiyon odağı akciğer olup primer antifungal tedavisi ilk 7 günde değiştirilen hastalarda %100 sağ kalım görüldü.

Enfeksiyon odağı akciğer olup primer antifungal tedavisi 7.günden önce değiştirilen hastalar ile 7.günden sonra değiştirilenler karşılaştırıldığında, mortalite istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptandı. (p=0,029)

İkincil antifungal ajan olarak çoğunlukla Lipozomal Amfoterisin B'nin tercih edildiği saptandı.

Tablo 21: Enfeksiyon odağı akciğer olan hastalarda Primer Antifungal tedavi olarak kullanılan Vorikonazol ve Kaspofungin'in Mortalite açısından farkı

	MORTALİTE		p
	VAR	YOK	
KASPOFUNGİN	4	16	0,381
VORİKONAZOL	4	9	

Primer enfeksiyon odağı akciğer olup başlangıç antifungal tedavi olarak kaspofungin kullanılan hastalar ile vorikonazol kullanılanlar arasında mortalite açısından anlamlı fark saptanmadı.

7. TARTIŞMA

İnvaziv fungal infeksiyonlar hematolojik maligniteli hastalar ve immunsupresif tedavi alan kök hücre nakil alıcılarında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Yoğun kemoterapi programları ve başarılı KHN uygulamaları, trombosit transfüzyonları, koloni stimulan faktör kullanımı, santral kateter yerleştirilmesi, daha geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiyallerin kullanımı ve gelişen tanısal teknikler sayesinde hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresi uzamakta; hatta tam kür sağlanabilmektedir. Buna karşın, tüm bu uygulamalar sonucu immunsupresif geçirilen süre uzamakta ve bununla ilişkili olarak da çok sayıda infeksiyöz komplikasyon ve daha fazla sayıda fırsatçı patojen kanser hastalarında morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır (4,8).

Fungal epidemiyolojide dinamik değişiklikler olması, etkenlerin direnç profilinin değişken olması, erken tanı ve tedaviye olanak sağlayan standardize edilmiş tekniklerdeki yetersizlik nedeniyle invaziv mikozların yönetimi zordur (18-22,100,101). Bu nedenle invaziv fungal hastalık tedavi yaklaşımında en uygun stratejiyi belirlemek için lokal epidemiyolojinin bilinmesi önem kazanmaktadır.

Bu çalışma ile hastanemizde hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan hasta grubunda gelişen invaziv fungal hastalıkların EORTC/MSG kriterlerine göre (6) değerlendirilmesi, hastalarda etken dağılımının ve antifungal kullanım pratiklerinin analiz edilerek kendi merkezimizin lokal epidemiyolojisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda hematoloji servisi ve kök hücre nakil ünitesinde Nisan 2013- Mart 2015 tarihleri arasında yatarak izlenen 793 hematolojik maligniteli hastada gelişen tedavi dozundan antifungal kullanılan 72 epizod, öncelikle etken dağılımı ve antifungal kullanım stratejileri açısından irdelenmiştir. İkincil olarak merkezimizde izlenen hastaların İFİ risk faktörleri ve İFİ gelişen hastalarda sağ kalıma etki eden faktörler belirlenmiştir.

Hasta demografisine ve İFİ risk faktörlerine baktığımızda çalışmamızda 72 fungal epizod yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak çoğunlukla AML (35; %48,6) ve ALL (15; %20,8) hastalarında meydana gelmiştir. Çalışmada değerlendirilen hastaların 59'unda (%81,9) tedavi dozundan antifungal ajanın başlandığı gün hastanın nötropenik olduğu saptanmış, bu hastaların 28'inde (%47,5) laboratuvar sonuçları retrospektif analiz edilerek nötropenin 10 günden uzun süredir devam ettiği tespit edilmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda da benzer şekilde invaziv fungal infeksiyonlar akut lösemili hastalarda daha sık gelişmektedir ve uzamış nötropeni invaziv fungal infeksiyon gelişiminde tüm hasta gruplarında en önemli risk faktörüdür (9,18,20,102).

Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun sitotoksik kemoterapi maruziyeti, kök hücre nakil tedavisi, myeloablatif rayoterapi, yüksek doz kortikosteroid, siklosporin ve yeni immünespresif ajanların kullanımı konak savunma mekanizmalarını bozarak İFİ riskini arttırmaktadır (20). Çalışmamızda benzer şekilde antifungal tedavi başlanan hastaların çoğunluğunu %48.6 oranla AML grubu oluşturmakta olup epizotların %29,2'si yeni tanı AML ve %15,3'ü relaps AML hastalarında gelişmiştir. Antifungal tedavi başlanmasını gerektiren

epizodların toplamda %80,5' i induksiyon amacıyla (%45,8) ve relaps nedeniyle (%34,7) kemoterapi almakta olan hastalarda gerçekleşmiştir.

İnvaziv fungal infeksiyonlar spesifik olmayan klinik bulgularla karşımıza çıkar. Bu durum tanı metodlarında, serolojik testlerde, moleküler yöntemlerde, görüntüleme yöntemlerinde gelişmeler olmasına rağmen invaziv fungal infeksiyon tanısında gecikmeler yaşanmasına neden olur. Primer antifungal tedavi başlangıcında hastalarda klinik olarak en sık ateş (%87,5) , ikinci sıklıkta mukozit (%45,8) ve üçüncü sıklıkta öksürük (%36,1) saptanmıştır. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi altında ateş yanıtı alınamayan hastalarda invaziv fungal infeksiyonlar akla gelmektedir ancak konak savunma mekanizmalarındaki yetersizlik nedeniyle fungal infeksiyon tablosu her zaman ateşle karşımıza çıkmamaktadır. Bizim çalışmamızda da fungal infeksiyon odağı akciğer olan 43 epizodun 7'sinde (%9,7) tanı sırasında ateş bulgusu saptanmamıştır.

Yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda İFİ tanısında gecikmelerin önüne geçmek için oluşturulan tanı kriterleri (6) kullanılarak hastalara olası, yüksek olası ve kanıtlanmış İFİ tanısı koyulmakta ve risk kategorilerine göre ampirik veya preemtif tedavi planlanması önerilmektedir. Bu noktada hastanın konak faktörü, radyolojik ve serolojik bulgularının değerlendirilmesi önem kazanmaktadır. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 72 antifungal tedavi başlanan epizodun 28'i (%38,9) olası İFİ, 8'i (%11,1) yüksek olası İFİ, 14'ü (%19,4) kanıtlanmış İFİ, 22'si (%30,6) nedeni bulunamayan ateş olarak tanımlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar hematolojik malignite nedeniyle aktif KT alan ve/veya kök hücre nakli yapılmış olan hastalar olması nedeniyle tüm hastalar EORTC/MSG kriterlerinin İFİ için gerektirdiği konak faktörüne sahiptir. Yüksek olası veya kanıtlanmış İFİ tanısını koyarken serolojik, radyolojik ve/veya mikrobiyolojik kanıtlara ihtiyaç vardır.

Merkezimizin İFİ dağılımına baktığımızda büyük çoğunluğu olası İFİ olguları ve nedeni bulunamayan ateş grubunun oluşturduğunu görmekteyiz. Ancak yüksek olası ve kanıtlanmış İFİ olguları da azımsanmayacak oranlardadır. Bu durum merkezimizde İFİ tedavi yaklaşımında ‘hedefe yönelik tedavi’ stratejisine (103) geçilmesiyle birlikte ampirik stratejinin henüz tamamen terk edilmediğini göstermektedir. Çalışmamızda bu uygulamanın pratik hayata yansması tedavi başlangıcında ve 21.günde infeksiyon tanımlarındaki değişimin dağılımı açısından irdelenmiş, başlangıçta ampirik antifungal tedavi başlanan olası olgulardan biri tanı sürecinde kanıtlanmış İFİ tanısı alırken, preemtif antifungal başlanan olası olgulardan 6 tanesi ve yüksek olası olgulardan bir tanesi tedavi sürecinde kanıtlanmış İFİ olarak değerlendirilmiştir (tablo 14).

Cordonnier ve arkadaşlarının (98) yaptığı çalışmada yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda ampirik ve preemtif antifungal tedavi verilen hastalar sağ kalım ve İFİ gelişimi açısından incelenmiş. Sonuçta preemtif tedavi kolunda antifungal kullanım oranı azalmış ve ateş başladıktan sonra tedaviye kadar geçen süre artmış. Ampirik tedavi kolunda ise indüksiyon KT alan AML hastalarında daha iyi sağ kalım görülmüş .

Pagano ve arkadaşlarının (99) 397 ateşli hematolojik maligniteli hasta ile yaptığı bir çalışmada 190 hastaya ampirik antifungal tedavi başlanmış. 14 hastada (%7,4) İFİ gelişmiş, 1 epizod (%7,1) mortalite ile sonuçlanmış. Preemptif tedavi kolunda izlenen 207 hastada ise 49 hastada (%23,7) İFİ gelişmiş, 11 epizod (%22,5) mortalite ile sonuçlanmış .Sonuç olarak ampirik antifungal tedavi ile İFİ insidansı azalmış ($p<0,001$) ve İFİ ye atfedilen mortalite hızı azalmış ($p=0,002$) .

Çalışmalarda ampirik ve preemptif tedavi yaklaşımları birbirlerine üstünlükleri açısından değerlendirilmiş olsa da bu konuda fikir birliğine varılamamıştır. Merkez özelinde yaklaşımların geliştirilmesi en uygun seçenek olarak gözükmektedir.

Yüksek olası İFİ tanısı için konak faktörü ile bir klinik kriter ve bir mikolojik kriterin gösterilmesi gerekmektedir. Hastanemizde serolojik yöntem olarak aspergillus GM antijeni serum ve BAL örneğinde çalışılmaktadır. (1,3)- β -D-glukan testi çalışılmamaktadır. Serum GM antijeni 65 hastada çalışılmış ve 9'unda pozitif saptanmış, BAL GM antijeni çalışılan 25 hastanın 3'ünde pozitif saptanmıştır. GM pozitifliği saptanan hastaların %87,5 'inin derin nötropenide olduğu tespit edilmiştir. Literatürde de nötropeni derinliğinin GM pozitifliğine etkili olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (70).

Hematoloji servisinde izlenen yüksek riskli n6tropenik hastalara (AML indüksiyon ve MDS) ve k6k h6cre nakil biriminde izlenen GVHH nedeniyle imm6nsupresif tedavi alan hastalara posakonazol ile antifungal profilaksi uygulanmaktadır. Bu hastaların izleminde gelişen febril n6tropeni ataklarında seri GM takiplerinde negatif değerler saptanmasına rağmen hastalarda fungal etkenler izole edilmiştir (tablo 18) .

Yeni antifungal ajanların primer antifungal profilaksidede kullanılmaya başlanması hematolojik maligniteli hastalar ve k6k h6cre nakil alıcılarında invaziv fungal hastalık insidansını azaltmıştır (73). İnvaziv aspergilloz tanısı için kullanılan galaktomannan testinin duyarlılığı bu hasta grubunda azalmıştır. Posakonazol ve vorikonazol profilaksisi GM sirk6lasyonunu 6nlemektedir (67). K6f etkin profilaksinin GM pozitifliğine etkisi çalışmamızda irdelenmiş, posakonazol profilaksisinin serum ve BAL GM pozitifliği 6zerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (tablo 4). Nosari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (102) da benzer şekilde posakonazol profilaksisinin GM pozitifliğine etkisi bulunmamıştır. Antifungal profilaksi alan y6ksek riskli hematoloji hastalarında test y6ksek negatif prediktif değeri ile invaziv aspergillozu dışlamak için kullanılabilir (74).

Kanıtlanmış İFİ tanısı için infeksiyon odağından alınan 6rneklerde etkenin histopatolojik olarak g6sterilmesi veya k6lt6rde 6retilmesi gerekmektedir. Çalışmamızda kanıtlanmış İFİ olgularının daha az oranda olması klinik pratikte iki olasılığa işaret etmektedir. Bunlardan biri mantar hastalığının kesin tanısı olan doku biyopsi 6rnekleme gibi invaziv tetkiklerin hastaların genel durumları veya trombositopenik olmaları nedeniyle yapılamıyor olmasıdır. Diğeri ise erken

dönemde başlanan etkili antifungal tedavi ile ateş yanıtının erken dönemde alınması nedeniyle ileri incelemeye ihtiyaç duyulmamasıdır.

Primer antifungal tedavi hastaların %59,7'sinde akciğer infeksiyonlarına yönelik, %23,6' sında GİS infeksiyonlarına yönelik başlanmıştır. GİS infeksiyonu ilişkili tedavi başlanması merkeze özgü bir yaklaşımdır. Klinik olarak özofajitten şüphelenilen ve bağırsaktan kandida translokasyon riski olan hastalarda kandida infeksiyonu hedeflenerek antifungal tedavi başlanmıştır. Veriler hematoloji-infeksiyon konsey kayıtlarından elde edilmiştir. Bu yaklaşım multidisipliner çalışmanın önemini göstermektedir.

Primer antifungal tedavilerin 29/72 empirik, 38/72 preemptif, 5/72 hedefe yönelik başlanmıştır. Primer antifungal tedavide empirik yaklaşım ile %68 kaspofungin (20/29) kullanılmış, preemptif tedavide %34,2 vorikonazol (13/38) ve %44,7 kaspofungin (17/38) kullanılmıştır. Primer antifungal tedavide en çok tercih edilen ajan kaspofungin (%55,6) olup 21 günlük izlemde tedavi başarısı %44,5 olarak bulunmuştur. İnvaziv aspergilloz primer tedavisinde önerilen Vorikonazol ve alternatif tedavide önerilen Lipozomal amfoterisin B'nin tedavi başarısı hematolojik maligniteli hastalarda (kök hücre nakil alıcılarında aktif hematolojik malignitesi olanlardan daha düşük olmak üzere) %50 civarındadır (104). Kaspofungin birinci basamak ajanlara refrakter veya intoleran hastalarda onay almış olmasına rağmen çalışmamızda İFİ yönetiminde primer antifungal tedavide benzer başarı oranlarına ulaşmıştır (59).

Maertens ve arkadaşları yaptıkları prospektif gözlemsel bir çalışmada immunsupresif hastalarda invaziv aspergilloz tedavisinde kaspofunginin primer ve kurtarma tedavisinde kullanımını değrlendirmiş, nütropenik ve aktif malignitesi olan hasta grubunda %60 tedavi yanıtı ile efektif olduğu ve yan etki bakımından iyi tolere edildiği sonucuna varmışlardır (105).

En çok İFİ gelişen odak akciğer (%59,7) olarak tespit edilmiştir. Akciğer infeksiyonlarına yönelik tedavi planlanırken radyolojik bulgular ve bu bulguların işaret ettiği etkenler göz önünde bulundurulmaktadır. Çalışmaya dahil edilen 67 hastaya izlemde toraks BT (YRBT) çekilmiş olup bunların 13'ünde (%19,4) invaziv fungal infeksiyonu destekleyen bulguya rastlanmamıştır. 54 pozitif fungal bulgudan 45'i (%83,3) nodül olup hiçbir epizotta hava-hilal veya kavitasyon saptanmamıştır. İFİ gelişiminde tomografide nodül ve halo erken dönem, hava-hilal ve kavitasyon bulgularının oluşması geç dönem belirtilerdir. Hava-hilal ve kavitasyon nötrofil sayısının düzelmesiyle birlikte görülür (54). Merkezimizde invaziv fungal infeksiyon açısından yüksek riskli hastalara erken dönemde, uzamış ateş ve radyolojik olarak nodül saptanması ile primer antifungal tedavi başlanmaktadır.

İFİ' de ana patojenler *aspergillus* ve *candida* türleri olup son yıllarda daha yüksek mortalite ile ilişkili ve tedavisi daha zor patojenlerin sıklığı artmaktadır. Merkezimizde kanıtlanmış İFİ olgularından izole edilen ana patojenler *candida* türleri olup %71,4 oranında saptanmıştır. Maria Teresa Montagna ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada da hematolojik maligniteli hastalarda maya etkenleri küf etkenlerinden daha yüksek oranda izole edilmiştir

(107). Çalışmamızda kandidaların alt türlerine baktığımızda izole edilen suşların *C.crusei* ve *C.glabrata* olduğu görülmüştür. Literatürle benzer şekilde uygulanan profilaksi yaklaşımlarının invaziv fungal infeksiyon etkeni olarak izole edilen *albicans* türü kandidaların azalıp azol dirençli suşlara doğru kayma meydana getirdiği söylenebilir (23, 24).

Çalışmamızda bir hastada skapulada osteomyelit etkeni olarak *Rhizopus*, bir hastada kan dolaşım infeksiyonu etkeni olarak *Fusarium spp* izole edildi. Bir hastada BAL kültüründe, diğer bir hastada karın cilt altı absesinde etken olarak *Aspergillus spp.* üredi. Geçmişte yapılan çalışmalarda *candida* infeksiyonları hematolojik maligniteli hastalarda İFİ' den birincil sorumlu etken olarak gösterilmiş olsa da son 10 yılda yapılan otopsi ve epidemiyolojik çalışmalar nadir küf infeksiyonlarında artış olduğunu göstermektedir (15,19,20,21).

Çalışmamızda antifungal tedavi kullanılan 72 epizod içinde sağ kalım (tam cevap + kısmi cevap + stabil) ile sonuçlanan 57 epizod olup bunların 45'inde (%78,9) antifungal tedavinin 21.gün sonuç değerlendirmesinde tam cevap saptanmıştır. Tedaviye tam cevap alınan 45 hastayı olası fungal infeksiyon grubu (21; %46,7) ve nedeni bulunamayan ateş grubu (18; %40) oluşturmaktadır. 15 epizodda (%20,8) başarısız sonuç (mortalite) saptanmıştır. Mortalite ile sonuçlanan 15 epizodun 12'si (%70.6) kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyonu olan hastalardır.

Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyonlar yeni tanı hematolojik malignite nedeniyle indüksiyon kemoterapisi alan ve relaps fazında olan hastalarda gelişmiştir. Çalışmamızda antifungal tedavi gereksinimi olan ve tedavi başlangıcında nütropenik olduğu belirlenen 59 hastanın 28'inde mutlak nötrofil sayısının <100 hücre/mm³ olduğu ve nütropeni süresinin >10 gün olduğu tespit edilmiştir. Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyonların %88'i bu grupta ortaya çıkmıştır. Bu bulgu uzamış nütropenin invaziv fungal infeksiyon gelişiminde en önemli risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

FEN ataklarında komorbid durumların mortaliteye etki ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır ancak bizim çalışmamızdaki hasta grubunda komorbid durumların invaziv fungal infeksiyonlarda mortalite üzerine anlamlı etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda mortalite ile sonuçlanan 15 epizod incelendiğinde 4 hastaya (% 26,6) komorbid durumun eşlik ettiği, mortalite ile sonuçlanan ancak komorbid durum eşlik etmeyen FEN ataklarında ise 9 hastanın altta yatan malignitesinin remisyonda olmadığı saptandı. Çalışmamızda, hasta sayımız az olmakla birlikte tedavi başarısızlığında altta yatan malignitenin kontrol altında olmamasının etkisi olduğu sonucu çıkarılabilir. Ancak bu konuyla ilgili daha geniş serilerle randomize kontrollü çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Son dönemde AML indüksiyon, MDS ve AKHN alıcı hasta gruplarında kullanılan antifungal profilaksiler sayesinde yüksek olası ve kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon sayıca azalsa da kümülatif antifungal kullanımımızda bir azalma sağlanamamıştır. Uzamış febril nütropeni ataklarında antifungal kullanımı gereksiniminin ortaya çıkması bu durumun sebeplerinden biri olarak akla gelmektedir. Sonuç olarak; her merkezin kendi hastalarının İFİ sıklığını değerlendirip hastaları için hangi tedavi stratejisinin daha yararlı olduğuna karar vermesi uygun bir seçenek olacaktır.

Yüksek riskli hastalarda ampirik tedavi başlansa bile erken dönemde tanı araçlarını kullanarak kanıt elde etmeye çalışmak ve gereksiz durumlarda tedaviyi erken sonlandırmak şeklinde bir “dinamik” yaklaşımın kendi merkezimiz için uygun olduğu düşünülmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(supp D):12-24.

2. Pennington JE. Fever, neutropenia and malignancy: a clinical syndrome in evolution. *Cancer* 1977;39(3):1345-1349.

3. Bodey GP, Buckley M, Sahte YS, Freireich EJ. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-340.

4. Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(supp.D):65-80.

5. Febril n6otropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004;9(1): 5-28

6. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, 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. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-1821.

7. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2005;103:1103-1113

8. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:240–245.

9. Akova M, Çalık Basaran N. Nötropenik hastalarda infeksiyonlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.baskı* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;2008. 641-650.

10. Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Supportive Cancer Therapy* 2003;1(1):23-35.

11. Giamerallou H, Antonidou A. Infectious complications of febrile neutropenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-482.

12. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index : A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-3051.

13. Rubin M, Walsh T, Butler K, Lee J, Lecciones J, Weinberger M. The febrile neutropenic patient: newer options for empirical therapy. *Hematol Blood Transfus* 1990;33:531-538.

14. Antoniadou A, Giamerallou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):1055-1090.

15. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002 Apr 1;34(7):909-17.

16. Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 2:S119-23.

17. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 2006;55:809-18

18. Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36;531-536.

19. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb 1;48(3):265-73.

20. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006 Aug;91(8):1068-75.

21. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis.* 2007 Nov 1;45(9):1161-70.

22. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010 Apr 15;50(8):1091-100.

23. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V et al; Global Antifungal Surveillance Group Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol.* 2010 Apr;48(4):1366-77.

24. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007 Jan;20(1):133-63.

25. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol.* 2011 Jan;49(1):396-9.

26. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2004 Sep 1;39(5):743-6.

27. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006;162:1-15.

28. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes AR, Groeneveld AB. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1694-703.

29. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al, Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011 Feb 15;52(4):e56-93.30. Klastersky J, Aoun M. Opportunistic infections in patients with cancer. *Ann Oncol* 2004;15 (1 4):329-35.

30. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr et al; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5):503-35.

31. Virgili A, Zampino MR, Mantovani L. Fungal skin infections in organ transplant recipients. *Am J Clin Dermatol*. 2002;3(1):19-35.

32. Rodrigues Gda S, de Faria RR, Guazzelli LS, Oliveira Fde M, Severo LC. Nosocomial infection due to *Trichosporon asahii*: clinical revision of 22 cases. *Rev Iberoam Micol*. 2006; 23(2):85-9.

33. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*. 2009 ;45(14):2462-72.

34. Neuburger S, Maschmeyer G. Update on management of infections in cancer and stem cell transplant patients. *Ann Hematol.* 2006;85(6):345-56.

35. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(3):327-60.

36. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C 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. *J Infect Dis.* 2005 Apr 15;191(8):1350-60.

37. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2000 Jun;30(6):851-6.

38. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005 Sep 1;41(5):634-53.

39. Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT, Kontoyiannis DP. Early clinical and laboratory diagnosis of invasive pulmonary, extrapulmonary, and disseminated mucormycosis (zygomycosis). *Clin Infect Dis.* 2012 Feb;54 Suppl 1:S55-60.

40. García-Ruiz JC, Olazábal I, Adán Pedroso RM, López-Soria L, Velasco-Benito V, Sánchez-Aparicio JA et al . Disseminated fusariosis and hematologic malignancies, a still devastating association. Report of three new cases..Rev Iberoam Micol. 2015 Jul-Sep;32(3):190-6.

41. Saba R. Febril nütropenik hastalarda klinik değerlendirme. Febril Nütropeni. Ed: Akova M, Akan H. 97-101 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010.

42. Milovic M, Popov I, Jezdic S, Stojanovic S, Stankovic V, Radic S. Monitoring levels of nephrotoxicity of different aminoglycosides during febrile neutropenia caused by nephrotoxic chemotherapy: a single centre study. J buon. 2010;15(2):297-302.

43. Seyman D, Mamikoğlu L. Febril Nütropeni. Ed: Akova M, Akan H. 103-115 pp. Bilimsel tıp, Ankara, 2010.

44. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds). Introduction to microbiology. Part I: The role of the microbiology laboratory in the diagnosis of infectious diseases: Guidelines to practice and management. In Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th ed. USA: JB Lippincott Company, 1997:69-121.

45. Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. Int J Antimicrob Agents 2000;16:87–9.

46. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. J Postgrad Med. 2005;51:(1):42-8.

47. Giamerallou H, Antonidou A. Infectious complications of febrile neutropenia. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 457-482.

48. Mulinde J, Joshi M. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:51–55.

49. Demirkazik FB, Akin A, Uzun O, Akpınar MG, Ariyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol*. 2008

50. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L: Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis, *Acta Radiol* 2002;43(3):292-8.

51. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW et al: Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign, *Clin Infect Dis* 2007;44(3):373-9.

52. Rieger CT, Herzog P, Eibel R, Fiegl M, Ostermann H. Pulmonary MRI-- a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies. *Support Care Cancer*. 2008;16(6):599-606.

53. Eibel R, Herzog P, Dietrich O, Rieger CT, Ostermann H, Reiser MF et al. Pulmonary abnormalities in immunocompromised patients: comparative detection with parallel acquisition MR imaging and thin-section helical CT. *Radiology*. 2006;241(3):880-91.

54. Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS: Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors, *J Comput Assist Tomogr* 2001;25(2):305-10.

55. Lee FY, Mossad SB, Adal KA: Pulmonary mucor-mycosis: the last 30 years, *Arch Intern Med* 1999;159(12):1301-9.

56. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A et al: Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia, *J Clin Oncol* 2001;19(1):253-9

57. Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Mucelli RP: Comparison of CT features of Aspergillus and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients, *J Thorac Imaging* 2007;22(2):160-5.

58. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1216-24.

59. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA; Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Feb 1;46(3):327-60.

60. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer*. 2009 ;45(14):2462-72.

61. Koo S, Bryar JM, Page JH, Baden LR, Marty FM Diagnostic performance of the (1->3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis*. 2009 Dec 1;49(11):1650-9.

62. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β -D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011 Mar 15;52(6):750-70.

63. Heng SC, Chen SC, Morrissey CO, Thursky K, Manser RL, De Silva HD 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. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;79(3):322-7.

64. Maertens J, Theunissen K, Lodewyck T, Lagrou K, Van Eldere J. Advances in the serological diagnosis of invasive *Aspergillus* infections in patients with haematological disorders. *Mycoses*. 2007;50:2-17.

65. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2006 May 15;42(10):1417-27.

66. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, Bijlmer HA et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8;(4):CD007394.

67. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2012 Jun;47(6):846-54.

68. Maertens J, Buvé K, Theunissen K, Meersseman W, Verbeken E, Verhoef G et al. Galactomannan serves as a surrogate endpoint for outcome of pulmonary invasive aspergillosis in neutropenic hematology patients. *Cancer.* 2009 Jan 15;115(2):355-62.

69. Chai LY, Kullberg BJ, Johnson EM, Teerenstra S, Khin LW, Vonk AG et al. Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2012 Jul;50(7):2330-6.

70. Cordonnier C, Botterel F, Ben Amor R, Pautas C, Maury S, Kuentz M et al. Correlation between galactomannan antigen levels in serum and neutrophil counts in haematological patients with invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2009 Jan;15(1):81-6.

71. Aubry A, Porcher R, Bottero J, Touratier S, Leblanc T, Brethon B et al. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus* galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol.* 2006 Feb;44(2):389-94.

72. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the *Aspergillus* galactomannan enzyme immunoassay. 2005 Jun 15;40(12):1762-9.

73. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):348-59.

74. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007 Jan 25;356(4):335-47.

75. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2014 Dec 15;59(12):1696-702.

76. Guinea J, Bouza E. Current challenges in the microbiological diagnosis of invasive aspergillosis. *Mycopathologia.* 2014 Dec;178(5-6):403-16.

77. Buitrago MJ, Bernal-Martinez L, Castelli MV, Rodriguez-Tudela JL, Cuenca-Estrella M. 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. *J Clin Microbiol.* 2014 May;52(5):1737-40.

78. Morrissey CO, Chen SC, Sorrell TC, Milliken S, Bardy PG, Bradstock KF et al; Australasian Leukaemia Lymphoma Group and the Australia and New Zealand Mycology Interest Group. Galactomannan and PCR versus culture and histology for directing use of antifungal treatment for invasive aspergillosis in high-risk haematology patients: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2013 Jun;13(6):519-28

79. Heng SC, Chen SC, Morrissey CO, Thursky K, Manser RL, De Silva HD 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. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014 Jul;79(3):322-7.

80. Bretagne S. Advances and prospects for molecular diagnostics of fungal infections *Curr Infect Dis Rep*. 2010 Nov;12(6):430-6.

81. Kozel TR, Wickes BCold Spring Harb Perspect Med. Fungal diagnostics. 2014 Apr 1;4(4):a019299

82. Gautier M, Ranque S, Normand AC, Becker P, Packeu A, Cassagne C et al. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry: revolutionizing clinical laboratory diagnosis of mould infections. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Dec;20(12):1366-71.

83. Thornton, C.R. Development of an immunochromatographic lateral-flow device for rapid serodiagnosis of invasive aspergillosis. *Clin. Vacc.Immunol*. 15, 1095-1105 (2008).

84. Thornton, C., Johnson, G., Agrawal, S. Detection of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Haematological Malignancy Patients by using Lateral-flow Technology. *J. Vis. Exp.* (61),e3721 (2012)

85. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL et al. Ann Intern Med. 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. 2003 May 6;138(9):705-13.

86. Rogers TR, Slavin MA, Donnelly JP. Antifungal prophylaxis during treatment for haematological malignancies: are we there yet? Br J Haematol. 2011 Jun;153(6):681-97.

87. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M et al; IMPROVIT Study Group. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. Br J Haematol. 2011 Nov;155(3):318-27.

88. Kontoyiannis DP. Antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: the unfinished tale of imperfect success. Bone Marrow Transplant. 2011 Feb;46(2):165-73.

89. Girmenia C, Frustaci AM, Gentile G, Minotti C, Cartoni C, Capria S et al. Posaconazole prophylaxis during front-line chemotherapy of acute myeloid leukemia: a single-center, real-life experience. Haematologica. 2012 Apr;97(4):560-7.

90. Akan H, Antia VP, Kouba M, Sinkó J, Tănase AD, Vrhovac R, Herbrecht R. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: practical aspects. J Antimicrob Chemother. 2013 Nov;68 Suppl 3:iii5-16.

91. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P et al; Third European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011 May;46(5):709-18.

92. Mikolajewska A, Schwartz S, Ruhnke M. Antifungal treatment strategies in patients with haematological diseases or cancer: from prophylaxis to empirical, pre-emptive and targeted therapy. *Mycoses*. 2012 Jan;55(1):2-16.

93. Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, Einsele H et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology--guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):823-33.

94. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, LiposomalAmphotericinB for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):764-71.

95. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002 Jan 24;346(4):225-34.

96. Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004 Sep 30;351(14):1391-402.

97. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic S CT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2009 Sep;44(6):361-70.

98. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2009 Apr 15;48(8):1042-51.

99. Pagano L, Caira M, Nosari A, Cattaneo C, Fanci R, Bonini A et al; HEMA e-Chart Group. The use and efficacy of empirical versus pre-emptive therapy in the management of fungal infections: the HEMA e-Chart Project. *Haematologica.* 2011 Sep;96(9):1366-70.

100. Pfaller MA Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med.* 2012 Jan;125(1 Suppl):S3-13.

101. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med.* 2012 Jan;125(1 Suppl):S14-24.

102. Nosari AM, Caira M, Pioltelli ML, Fanci R, Bonini A, Cattaneo C et al; Hema e-Chart Group, Italy. Hema e-Chart registry of invasive fungal infections in haematological patients: improved outcome in recent years in mould infections. *Clin Microbiol Infect.* 2013 Aug;19(8):757-62.

103. Morrissey CO , Gilroy NM, Macesic N, Walker P, Ananda-Rajah M, May M et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J.* 2014 Dec;44(12b):1298-314.

104. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002 Aug 8;347(6):408-15.

105. Maertens J, Egerer G, Shin WS, Reichert D, Stek M, Chandwani S, Shivaprakash M, Viscoli C Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infect Dis.* 2010 Jun 22;10:182.

106. Kami M, Machida U, Okuzumi K, Matsumura T, Mori Si S, Hori A et al. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsy-based study involving 720 patients with haematological malignancy. *Br J Haematol.* 2002 Apr;117(1):40-6.

107. Maria Teresa Montagna, Osvalda De Giglio, Christian Napoli, Grazia Lovero, Giuseppina Caggiano, Mario Delia et al. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematologic Malignancies (Aurora Project): Lights and Shadows During 18-Months Surveillance. *Int J Mol Sci.* 2012; 13(1): 774–787.

9. ÖZET

İnvaziv fungal infeksiyonlar (İFİ) hematolojik malignitesi olan hastalar ve kök hücre nakil alıcılarında infeksiyon ilişkili morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerindedir. Yoğun sitotoksik kemoterapi maruziyeti, kök hücre nakil tedavisi , myeloablative radyoterapi, yüksek doz kortikosteroid , siklosporin ve yeni immünespresif ajanların kullanımı konak savunma mekanizmalarını bozarak İFİ riskini arttırmaktadır.

İFİ' de ana patojenler *aspergillus* ve *candida* türleri olup son yıllarda daha yüksek mortalite ile ilişkili ve tedavisi daha zor patojenlerin sıklığı artmaktadır. İnvaziv fungal hastalık epidemiyolojisi farklı coğrafi bölgeler ve farklı sağlık merkezleri arasında değişkenlik göstermektedir. Bu anlamda her merkezin kendi İFİ hastalık spektrumunu, antifungal profilaksi ve sistemik antifungal tedavi yaklaşımlarını belirlemesi önem kazanmaktadır.

Çalışmamız tek merkezli, gözlemsel kayıt çalışması olup çalışmamızda merkezimizde kemoterapi ve immünespresif tedavi alan hematolojik malignite ve/veya kök hücre nakil alıcı hasta grubundan yatarak takip edilenlerde gelişen ve tedavi dozundan antifungal ilaç kullanmayı gerektiren epizodlarda İFİ spektrumu ve antifungal kullanım pratiklerini değerlendirmek hedeflendi.

Hastanemizin hematoloji ve kök hücre nakil ünitesine Mayıs 2013 - Mart 2015 tarihleri arasında 793 hematolojik maligniteli hasta yatışı yapılmış olup 72 yatış epizodunda sistemik antifungal tedavi uygulandı. Tedavi dozundan herhangi bir antifungal başlanan hastaların verileri kayıt altına alındı. Kayıt altına alınan

hastalar 21 gün süreyle izlendi. Aynı hastada gelişen her antifungal tedavi epizodu ayrı ayrı kaydedildi. Veriler Mayıs 2013- Haziran 2014 arasında hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden retrospektif olarak , Haziran 2014-Mart 2015 tarihleri arasında prospektif olarak kayıt altına alındı. Araştırmacılar içinde ilaca, tetkike ve tedaviye karar vericiler yoktu.

Demografik özellikler ve klinik parametreler ile ilgili değişkenler tanımlayıcı ve karşılaştırmalı istatistikler kullanılarak analiz edildi. Kategorize veri tipindeki değişkenler (kalitatif) için sıklıklar ve sayısal veri tipindeki (kantitatif) değişkenler için normal dağılıma uygun ise ortalamalar \pm standart sapma, normal dağılıma uygun değil ise ortanca (min-max) değerleri belirtildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için non parametrik testler kullanıldı.

Alt grup analizlerinin değerlendirilmesinde değişkenler kategorik ise ki-kare testi, numerik ise bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilip $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Çalışmada yapılan istatistiksel analizlerin hazırlanmasında SPSS 20.0 paket programı kullanıldı.

İFİ gelişen hastaların 37'si erkek 35'i kadın olup yaş ortalaması 43,4 (19-72) saptandı. 72 epizodun %48,6'sı AML (35 hasta) ve %20,8'i ALL (15 hasta) tanıli hastalarda meydana geldi. Fungal epizodların %45,8'i indüksiyon amacıyla, %34,7'si relaps nedeniyle kemoterapi almakta olan hastalarda gerçekleşti.

Epizotların 28'i (%38.9) olası İFİ, 8'i (%11.1) yüksek olası İFİ, 14'ü (%19.4) kanıtlanmış İFİ, 22'si (%30.6) nedeni bilinmeyen ateş olarak tanımlandı. Kanıtlanmış infeksiyonlarda izole edilen ana patojenler *candida* türleri olup %71,4 oranında saptandı. Bir hastada skapulada osteomyelit etkeni olarak *Rhizopus*, bir hastada kan dolaşım infeksiyonu etkeni olarak *Fusarium spp.* izole edildi. Bir hastada BAL (bronkoalveoler lavaj) kültüründe, diğer bir hastada karın cilt altı absesinde etken olarak *Aspergillus spp.* üredi.

Primer antifungal tedavilerin 29/72 ampirik, 38/72 preemtif, 5/72 hedefe yönelik başlandı. En çok İFİ gelişen odak akciğer (%59.7) olarak tespit edildi.

Sağ kalım ile sonuçlanan 57 epizod olup bunların 45'inde (%78.9) antifungal tedavinin 21.gün sonuç değerlendirmesinde tam cevap saptandı. Tedaviye tam cevap alınan 45 hastayı olası fungal infeksiyon grubu (21; %46.7) ve nedeni bilinmeyen ateş grubu (18; %40) oluştururken tedavi başarısızlığı %40 oranla kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon grubunda görüldü.

Primer antifungal tedavide en çok tercih edilen ajan kaspofungin (%55.6) olup 21 günlük izlemde tedavi başarısı %44.5 olarak bulundu. Çalışma sonucunda antifungal tedavi kullanılan 72 epizod %20.8 oranla mortalite ile sonuçlandı.

Son dönemde AML indüksiyon, MDS ve AKHN alıcı hasta gruplarında kullanılan antifungal profilaksiler sayesinde yüksek olası ve kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon sayıca azalsa da kümülatif antifungal kullanımımızda bir azalma sağlanamamıştır. Uzamış febril nötropeni ataklarında antifungal kullanımı gereksiniminin ortaya çıkması bu durumun sebeplerinden biri olarak akla gelmektedir. Sonuç olarak; her merkezin kendi hastalarının İFİ sıklığını

değerlendirip hastaları için hangi tedavi stratejisinin daha yararlı olduğuna karar vermesi uygun bir seçenek olacaktır.

Yüksek riskli hastalarda ampirik tedavi başlansa bile erken dönemde tanı araçlarını kullanarak kanıt elde etmeye çalışmak ve gereksiz durumlarda tedaviyi erken sonlandırmak şeklinde bir “dinamik” yaklaşımın kendi merkezimiz için uygun olduğu düşünülmektedir.

Anahtar sözcükler: antifungal tedavi, epidemiyoloji, invaziv fungal infeksiyon

10. SUMMARY

Invasive fungal infections (IFI) are one of the important infectious associative morbidity and mortality reason in patients who have hemathological malignancy or stem cell transplantation therapy. Exposure of intensive cytotoxic chemotherapy, stem cell transplantation therapy, myeloablative radiotherapy, high dose corticosteroids, cylosporine and new immunosupresant agents increases IFI risk via disrupting the host protection mechanisms.

Main pathogens are *aspergillus* and *candida* species in IFI. Recently incidence of some pathogens which are more difficult to treat and associated with higher mortality increased. The epidemiology of IFI varies between different geographical regions.and different madical centres. In this respect, each center has to determine their own invasive fungal disease spectrum, systemic antifungal prophylaxis and antifungal treatment approach.

Our study is a single-center, observational registry study that aimed to evaluate IFI spectrum and practical use of antifungal agents in the group of inpatient stem cell transplant recipients and/or chemotherapy and immunosuppressive therapy receiving hematological malignancy patients who developed IFI, that requiring treatment doses of antifungal medications.

Between May 2013 and March 2015; there were 793 inpatient admissions made in hematology and stem cell transplantation units of our medical center and systemic antifungal treatment was given to 72 inpatient episodes. One of an antifungal medication in treatment dose initiated to patients and data from the treatment were recorded. Patients who were recorded followed for 21 days. Each

antifungal therapy episode were separately recorded in the same patient. Datas between May 2013- June 2014 were recorded retrospectively from medical records and hospital information management system and between June 2014- March 2015 datas were recorded prospectively. Who decided the drug choice, treatment options and examination types were not exist in the researchers group.

Variables related to demographic characteristics and clinical parameters were analyzed with using descriptive and comparative statistics. Categorizing data type variables (qualitative) were noted in frequencies. For numeric data types (quantitative), if it is appropriate to the normal distribution we noted in the mean \pm standard deviation; if it is not normally distributed than we noted in median (min-max) values. Categorical variables are specified as a percentage and frequency. Kolmogorov Smirnov test was used to determine whether the variables fit the normal distribution. Non parametric tests were used for variables that are not normally distributed.

If the vaiables are categorical chi square test, if it is numeric bonferroni corrected Mann Whitney U test was used to evaluate the subgroup analyzis. The relationship between the variables evaluated by Spearman correlation analysis, $P < 0.05$ was considered statistically significant. SPSS 20.0 software package was used in the preparation of statistical analyzes performed in this study.

Thirty seven of the patients are men and 35 are women with a mean age of 43.4 (19-72) were detected in patients who developed IFI. 48.6% were acute myeloid leukemia (AML) (35 patients) and 20,8% were acute lymphoblastic leukemia (ALL) (15 patients) in this 72 episodes. Fungal episodes occurred in

patients who received chemotherapy; 45,8% for the purpose of induction, 34.7 % for relaps.

Twenty eight of the episodes (38.9%) were possible IFI, 8 of them (11.1%) were probable IFI, 14 of them (19.4%) were proven IFI and 22 of them (30.6%) were defined as fever of unknown origin. The main pathogen that 71,4% rate of isolated in proven episodes were *candida* species. One patient had a *Rhizopus* scapula osteomyelitis, one had *Fusarium spp.* septicemia, *Aspergillus spp.* were detected in one patient's bronchoalveolar lavage (BAL) and other's abdominal subcutaneous abscess.

Primary antifungal treatments initiated; 29/72 ampicic, 38/72 preemptive and 5/72 targeted. It was detected that lung was the main focus to develop IFI (59.7%)

Fifty seven episodes resulted with survival, 45 (78.9%) of them had a complete response to the 21th day of antifungal therapy evaluation. Probable fungal infection group (21; 46.7%) and fever of unknown origin group (18; 40 %) form this 45 patient of complete response group. Treatment failure were seen in proven invasive fungal infection group with 40% rate.

The main choice of primary antifungal treatment is caspofungine (55.6%) had 44.5% treatment success rate at the 21th day of antifungal therapy evaluation. At the end of the study 20.8% of 72 episodes resulted with mortality.

Recently, high potential and proven invasive fungal infections declined in numbers, thanks to use of antifungal prophylaxis in the induction of AML, myelodysplastic syndrome (MDS) and allogenic stem cell transplantation (ASCT)

receiver but cumulative use of antifungal agents have not achieved a reduction. One of the cause of this situation comes to mind that requirements of antifungals in prolonged febrile neutropenia episodes. As a result; each center ought to evaluate the incidence of IFI from their patients and decide which treatment strategy is more useful for their patients.

Eventhough empirical therapy is started in high risky patients; a "dynamic" approach is considered to be appropriate for our own center that trying to get evidence in early stages with diagnostic tools and termination of the treatment in unnecessary situations.

Key words: antifungal treatment, epidemiology, invasive fungal infection