



TC
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ HEMATOLOJİ
KLİNİĞİNDE YATAN VE İNVAZİF FUNGAL ENFEKSİYON SAPTANAN
HASTALARDA ANTİFUNGAL PROFLAKSİ VE ANTİFUNGAL
TEDAVİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

DR BEKİR KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2021



TC
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ HEMATOLOJİ
KLİNİĞİNDE YATAN VE İNVAZİF FUNGAL ENFEKSİYON SAPTANAN
HASTALARDA ANTİFUNGAL PROFLAKSİ VE ANTİFUNGAL
TEDAVİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

DR. BEKİR KAYA
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞRT.ÜYESİ ABDULLAH KARAKUŞ

DİYARBAKIR-2021

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜRLER	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMA DİZİNİ.....	vi
TABLO DİZİNİ	ix
ŞEKİL DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnvaziv Fungal Enfeksiyon	2
2.2. Febril Nötropeni	6
2.3. Tanımlar	9
2.3.1. Ateş Tanımı.....	9
2.3.2. Nötropeni Tanımı	9
2.3.3. Enfeksiyon Kategorileri	10
2.4. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Nötropeni ve Enfeksiyon Gelişimindeki Risk Faktörleri.....	10
2.5. İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Epidemiyolojisi.....	13
2.5.1. İnvazif Kandidiyazis	15
2.5.2. İnvazif Aspergilloz.....	17
2.5.3. Mukormikoz.....	17
2.5.4. Scedosporium ve Fusarium	17
2.6. Klinik	18
2.6.1. İnvazif Kandidemi.....	18
2.6.2. İnvazif Aspergilloz.....	19
2.6.3. Mukormikoz.....	19
2.7. Tanı	20
2.7.1. Anemnez ve Fizik Muayene.....	21
2.7.2. Temel Laboratuvar Testleri.....	21
2.7.3. Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler	21
2.7.4. Radyolojik İncelemeler	22

2.7.5. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tanısında Serolojik Yöntemler.....	23
2.7.6. Moleküler Yöntemler	25
2.7.7. Yeni Tanı Yöntemleri	26
2.8. Antifungal Tedavi Stratejileri	27
2.8.1. Proflaktik Antifungal Tedavi	27
2.8.1.1. Risk Sınıflaması	27
2.8.1.2. Proflakside Kullanılan Antifungal Ajanlar	28
2.8.2. Ampirik Tedavi	30
2.8.3. Preemptif Antifungal Tedavi.....	31
2.8.4. Hedefe Yönelik Antifungal Tedavi.....	31
2.8.4.1. İnvazif Kandidiyazis	31
2.8.4.2. İnvazif Aspergilloz.....	32
2.8.4.3. İnvazif Zigomikoz (Mukormikoz)	32
3. MATERYAL VE METOD	33
3.1. Hasta Seçimi.....	33
3.2. Çalışma Planı	33
3.3. Etik Kurul Formu	33
3.4. İstatiksel Analiz.....	34
4. BULGULAR-VERİLER.....	35
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	42
6. KAYNAKÇA.....	50

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, hekimliği öğreten, başta sayın Anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ ve Prof. Dr. M. Emin YILMAZ, Prof. Dr. Muhsin KAYA, Prof. Dr. Abdurrahman IŞIKDOĞAN, Prof. Dr. Ali Kemal KADİROĞLU, Prof. Dr. Alpaslan Kemal TUZCU, Prof. Dr. Kendal YALÇIN, Prof. Dr. M. Ali KAPLAN, Prof. Dr. Mehmet KÜÇÜKÖNER, Prof. Dr. Zülfikar YILMAZ, Doç. Dr. Yaşar YILDIRIM, Doç. Dr. Feyzullah UÇMAK, Doç. Dr. Zafer PEKKOLAY, Dr. Öğr. Üyesi Zuhat URAKÇI'ya, Dr. Öğr. Üyesi Zeynep ORUÇ, Dr. Öğr. Üyesi Emre AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi Fatma Yılmaz AYDIN'a,

Tez çalışmasının tüm aşamalarında yol gösterici olan ve değerli vaktini ayıran Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Karakuş'a sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Bu süreç boyunca beraber çalıştığım tüm sağlık çalışanlarına,

Sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim, her zamanda yanımda olan sevgili ve değerli eşim Süheyla KAYA'ya, bugünlere gelmemde büyük emeği olan, sevgisini ve desteğini her daim hissettiğim ve ömrüm boyunca minnettar kalacağım; canım annem ve babama, her zaman yanımda olan canım kardeşlerime,

Tezimin her aşamasında büyük desteği olan değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Pelda ZÜMRÜT, Erkan ERBAŞ ve Uzm. Dr. Ercan YİĞİT'e teşekkür ederim.

Dr. Bekir KAYA

Diyarbakır-2021

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnvaziv fungal infeksiyon (IFI); hematolojik maligniteli ve hematopoetik kök hücre transplant alıcı hastalarda önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Bu çalışmada hematoloji kliniğimizde tedavi gören ve radyolojik olarak IFI tanısı konulup antifungal tedavi alan hastalarda tedaviye yanıtı, başlanan antifungal ajanların etkinliklerini, nötropenik gün sayısının sağkalıma etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: Bu çalışmada Ocak 2014-Temmuz 2020 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Hematoloji Kliniği'nde takip edilen ve radyolojik olarak IFI tanısı alan 84 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya alınan hastaların komorbid hastalıkları, febril nötropeni (FEN) anındaki beyaz küre (WBC) ve nötrofil (NEU) değerleri, tedavi seçenekleri, tedavi yanıtları, ortalama sağkalım süreleri, başlanan antifungal tedavilerin sağkalım üzerine etkileri araştırıldı.

Bulgular: Hastaların 54'ü (%64,3) erkek, 30'u (%35,7) kadındı. Ortalama yaş $44,7 \pm 16,66$ olarak bulundu. Hastaların izlem süresi $17,40 \pm 16,31$ ay, ortalama sağkalım süresi $20,9 \pm 2,6$ ay olarak saptandı. KİT yapılan hastalarda ortalama sağkalım 28,4 ay, KİT yapılmayan hastalarda ortalama sağkalım 18,7 ay olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($P:0,042$). Nötropenik gün sayısı 10 nun altında olan 14 hasta var iken nötropenik gün sayısı 10 ve üzerinde olan 70 hasta vardı. Ortalama sağkalım nötropenik gün sayısı 10'nun altında olan hastalarda daha uzun olarak saptandı ($P:0,005$). IFI nedeni ile başlanan antifungal tedaviler 68(%81) hastada vorikonazol, 16 (%19) hastada lipozomal amfoterisin B (L-AmB) olarak saptandı.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda hastalarda IFI'nin varlığı, nötropenik gün süresinin uzun olması ve KİT yapılma durumunun sağkalım üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarımızda en sık kullanılan antifungal ilaçlar azol grubu (posakonazol, itraconazol ve vorikonazol) ve poliyen grubu(L-AmB) olarak saptandı ve preemptif amaçlı en sık kullanılan antifungal ajanın vorikonazol olduğu görüldü.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: İnvaziv fungal enfeksiyon, nötropeni, sağkalım, hematolojik malignite

ABSTRACT

Introduction: Invasive fungal infection (IFI) is an important cause of morbidity and mortality in the patients with hemotologic malignancy and hematopoetic stem cell transplantation. In this study, our aim is to evaluate the response to the treatment in the patients diagnosed with IFI radiologically and treated with anti-fungal treatment, efficacy of antifungal agents and the number of the neutropenic days on survival.

Material and Method: In this study, 84 patients diagnosed with IFI radiologically between January 2014-July 2020 in the Hematology Clinic of Dicle University were included. Comorbid diseases of patients, white blood cell and neutrophil counts at the time of febrile neutropenia, treatment options and responses, mean survival times, and the effect of administered antifungal treatments on survival was investigated.

Results: Out of 84 patients, there were 54 (%64,3) male and 30 (%35,7) female patients. Mean age was $44,7 \pm 16,66$ years. The mean time of follow-up and survival was $17,40 \pm 16,31$ and $20,9 \pm 2,6$ months respectively. The mean time of survival was longer in patients with BMT than those without (28,4 months and 18,7 months respectively) ($P:0,042$). There were 14 patients with neutropenic days less than 10 days and 70 patients with neutropenic days more than 10. The mean survival was longer in patients with less than 10 days of neutropenic days ($P:0,005$). The most commonly used anti-fungal treatments were voriconazole in 68 (81%) patients and liposomal amphotericin B (L-AmB) in 16 (19%) patients.

Conclusion: As a result of this study, the presence of IFI, number of neutropenic days, and BMT was found to statistically significant on survival. The polyene (L-AmB) and azole (posaconazole, itraconazole, and voriconazole) groups were the most commonly used anti-fungal drugs, and Voriconazole was the most preemptive drug used in our patients.

Key words: Invasive fungal infection, neutropenia, survival, hematologic malignancy

KISALTMA DİZİNİ

A.B.D: Amerika Birleşik Devletleri

ABLC: Amfoterisin B Lipid Kompleksi

Ag: Antijen

AGIHO: Alman Hematoloji ve Onkoloji Derneği'nin Bulaşıcı Hastalıklar Çalışma Grubu

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloid Lösemi

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

BDG: β -D-Glukan

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

BUN: Blood Urea Nitrogen

CMV: Sitomegalovirus

EIA: Enzim immunoassay

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia

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

ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease

ETA: Endotrakeal Aspirat

FDA: A.B.D Gıda ve İlaç Dairesi

FEN: Febril Nötropeni

GM: Galaktomannan

GMI: Galaktomannan İndeksi

GVHD: Graft-Versus-Host Hastalığı

HEPA: High-Efficient-Particulate-Air

HIV: Human Immün Virus

HL: Hodgkin Lenfoma

HLA: Human Leucocyte Antigen

IFI: İnvaziv Fungal İnfeksiyon
İA: İnvazif Aspergilloz
İPA: İnvazif Pulmoner Aspergilloz
İV: İntravenöz
KB: Kan Basıncı
KİT: Kemik İliği Transplantasyonu
KLL: Kronik Lenfositik Lösemi
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KTİ: Kronik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon
L-AmB: Lipozomal Amfoterisin B
LFD: Yanal Akış Cihazı
MASCC: Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MBL: Mannan Binding Lectin
MDS: Myelodisplastik Sendrom
MM: Multipl Myelom
Mn: Mannan
MPH: Myeloproliferatif Hastalık
MRG: Manyetik Rezonans Görünteleme
MTİ: Mikrobiyolojik Olarak Tanımlanmış Enfeksiyon
NBA: Nedeni Bilinmeyen Ateş
NEU: Nötrofil
NHL: Non-Hodgkin Lenfoma
PAAC: Posteroanterior Akciğer Grafisi
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PTX: Pentraxin
ROCM: Rino-Orbito-Serebral Mukormikoz
SCT: Stem Cell Transplantation
SGOT: Serum Glutamik Oksaloasetik Transaminaz
SGPT: Serum Glutamik Piruvik Transaminaz
SSS: Santral sinir sistemi
TLR: Tool Like Reseptör
TNF: Tümör Nekrotize Edici Faktör

USG: Ultrasonografi

WBC: Beyaz Küre



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. IFI Tanımlamaları (EORTC/MSG 2019)	2
Tablo 2. Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri.....	3
Tablo 3. Yüksek olası invaziv fungal infeksiyon kriterleri.....	4
Tablo 4. İnvazif fungal infeksiyonlarda klinik belirti ve bulgular	5
Tablo 5. Hematolojik maligniteli ve nötropenik ateşi olan hastaların invazif pulmoner aspergilloz yönünden yönetimi	6
Tablo 6. Febril nötropeniye neden olabilecek kemoterapi rejimleri	7
Tablo 7. MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği Sınıflaması	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 8. Nötropenik hastalarda infeksiyon riskini arttıran faktörler.....	12
Tablo 9. Hematolojik maligniteli hastalarda IFI gelişimi için sekonder risk faktörleri	13
Tablo 10. İnvazif Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisindeki Belli Başlı Değişimler	14
Tablo 11. Klinik Olarak Sık Rastlanan Candida albicans Dışı Türlerin Epidemiyolojik Özellikleri.....	16
Tablo 12. İnvazif aspergillozda GM saptama performansını etkileyen biyolojik ve epidemiyolojik faktörler	24
Tablo 13. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvazif Fungal Enfeksiyonlar İçin Risk Sınıflaması.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 14. Hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre transplant alıcılarındaki mukormikozda antifungal tedavi.....	32
Tablo 15. Hastalarda bakılan veriler	33
Tablo 16. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	35
Tablo 17. Komorbid hastalık varlığı ile ortalama sağ kalım arasındaki ilişki	36
Tablo 18. Nötropenik gün sayısı ile ortalama sağkalım arasındaki ilişki	38
Tablo 19. Antifungal tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki	39
Tablo 20. Yatış süresi ile ortalama sağkalım arasındaki ilişki.....	40
Tablo 21. IFI Saptanan Hastaların Toraks BT'lerinde Sık Görülen Bulgular	41

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Nötropeni ve Febril Nötorpeni.....	10
Şekil 2. Hematolojik maligniteli hastalarda IFI gelişimi için primer risk faktörleri..	12
Şekil 3. İnvazif fungal enfeksiyonların radyolojik bulguları	23
Şekil 4. Primer Hastalıkların Dağılımı.....	36
Şekil 5. Kemik iliği transplantasyonu ile survey arasındaki ilişki	37
Şekil 6. Nötropenik gün sayısı ile sağkalım arasındaki ilişki	39
Şekil 7. Kan kültür sonuçlarına göre mikrobiyolojik dağılım yüzdesi	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnvaziv fungal enfeksiyon (IFI), hematolojik malignitesi olan ve kök hücre nakli yapılan hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Erken tanı ve tedavi dolayısıyla son derece önemlidir. IFI sıklığı giderek artış göstermektedir. Santral venöz kateterlerin uzun süreli kullanımı, belirli antifungal ajanların lineer olmayan farmakokinetiği, nötropeni, immünosupresyon ve ilaç toksisiteleri IFI gelişimine katkıda bulunan önemli faktörlerdir (1,2,3).

IFI'da klinikte tanınan olmayan semptomlar mevcuttur. Tedaviye dirençli veya tekrarlayan ateş, plöretik göğüs ağrısı ve kuru öksürük en sık saptanan klinik bulgulardır. Dispne ve hipoksemi kötü prognostik bulgulardır (4).

Aspergillus ve candida türleri hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre nakil alıcılarında invaziv fungal hastalığa neden olan ana patojenlerdir. Farklı coğrafyalar arasında hatta aynı bölge içerisinde bile epidemiyolojik farklılıklar göstermektedir. Lokal epidemiyolojinin belirlenmesi IFI tedavisinde uygun antifungal ajanın seçiminde son derece önemli olup gereksiz ilaç maruziyeti azaltılabilir.

Nötropeni süresi de derinliği de enfeksiyon gelişim sıklığını ve şiddetini belirlemede önemli bir faktördür. Uzamış nötropenide enfeksiyon atakları daha sık ve ağır seyretmektedir (5).

Çalışmamızın amacı Dicle Üniversitesi Hematoloji Kliniği'nde 01.01.2014-31.07.2020 yılları arasında tedavi almış olan hastalarda radyolojik olarak invazif fungal enfeksiyon saptanıp profilaktik ve preemptif antifungal tedavi alan hastaların sağkalımlarını araştırmaktır. Bu çalışmanın sonunda elde edilecek veriler invazif fungal enfeksiyon gelişiminin hematolojik hastalarda sağkalım üzerine etkisine dair veriler sunarak literatüre katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnvaziv Fungal Enfeksiyon

İmmünsupresif hastalar, özellikle hematolojik malignitesi olan hastalar ile allojenik kemik iliği/otolog kemik iliği alıcıları IFI açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Sıklıkla mortal seyreden ağır klinik tablolara neden olan IFI'lere erken tanı konulması ve uygun antifungal tedavinin başlanması prognozu belirleyen önemli faktörlerdir (2).

European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/ MSG) 2019 yılında kanser hastalarında ve kemik iliği nakli yapılmış hastalarda invazif fungal enfeksiyonun standart tanımlarının yapılarak güncellenmesini sağlamıştır (Tablo 1) (6). Tanımlar kanserli ve hematopoetik kök hücre nakil alıcısı immün yetmezlikli hastalarda gelişen IFI'nin tanısında üç olasılık düzeyi belirlemiştir:

- Kanıtlanmış (proven) IFI,
- Yüksek Olası (probable) IFI,
- Olası (possible) IFI.

Tablo 1. IFI Tanımlamaları (EORTC/MSG 2019)

Kanıtlanmış (proven) IFI: Hastalık bölgesinden alınmış bir doku örneğinin histolojik incelemesi veya kültürü (steril materyal veya kan), serolojik inceleme (kriptokok enfeksiyonu), doku nükleik asit testleri ile mantarın varlığına dair kanıtın gösterilmesi
Yüksek Olası (propable) IFI: En az bir konakçı faktörün, bir klinik özellik ve mikolojik kanıtın varlığını gerektirir ve yalnızca bağışıklığı baskılanmış hastalar için önerilirken; kanıtlanmış IFI, hastanın bağışıklığı baskılanmış olup olmadığına bakılmaksızın herhangi bir hastaya uygulanabilir.
Olası (possible) IFI: Konakçı faktörlerine sahip ve IFI ile uyumlu yeterli klinik kanıt olan ancak herhangi bir tanısal mikolojik desteğin olmadığı durumlar dahil edilmiştir

Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri tablo-2’de gösterilmektedir (7).

Tablo 2. Endemik mikoz dışı kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyon kriterleri

ANALİZ VE ÖRNEK	KÜFLER	MAYALAR
MİKROSKOBİK 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 doku hasarını gösteren hif ya da maya benzeri yapıların görülmesi
KÜLTÜR		
Steril materyal	Bronko alveolar lavaj sıvısı, kranial 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) örnekte maya üremesi
Kan	Kan kültürü örneğinde hif 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 invaziv fungal infeksiyon kriterleri Tablo-3’te gösterilmektedir (6,7).

Tablo 3. Yüksek olası invaziv fungal infeksiyon kriterleri

Tablo 2: Yüksek Olası İnvaziv Küf Hastalıkları
Konakçı faktörleri
İnvaziv mantar hastalığının başlangıcı ile geçici olarak ilişkili yakın zamanda nötropeni öyküsü (<500 nötrofil / mm ³ > 10 gün)
Hematolojik malignite
Allojenik kök hücre nakli alıcısı olma
Solid organ nakli alıcısı olma
Son 60 gün içinde ≥3 hafta süreyle 0,3 mg / kg kortikosteroid terapötik dozunda kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı (alerjik bronkopulmoner aspergillozlu hastalar hariç)
Son 90 gün içinde kalsinörin inhibitörleri, tümör nekroz faktörü-a blokerleri, lenfosit özgül monoklonal antikorlar, immünosupresif nükleozid analogları gibi diğer bilinen T hücre immünosupresanlarla tedavi
Brutinib gibi bruton tirozin kinaz inhibitörleri gibi bilinen B hücresi immünosupresanlarla tedavi
Kalıtısal ciddi immün yetmezlik (kronik granülomatöz hastalık, STAT 3 eksikliği veya şiddetli kombine immün yetmezlik gibi)
Steroidlerle birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen bağırsak, akciğerler veya karaciğeri içeren grade III veya IV akut graft-versus-host hastalığı
Klinik özellikler
<i>Pulmoner Aspergilloz</i>
Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de sıralanan 4 paternden en az birinin olması
Halo belirtisi olan veya olmayan yoğun ve iyi sınırlı lezyon(-lar)
Hava hilal işareti
Kavite
Kama şeklindeki ve segmental veya lobar konsolidasyon
<i>Diğer pulmoner küf hastalıkları</i>
Pulmoner aspergillozda olduğu gibi ters bir halo işareti içerir
<i>Trakeobronşit</i>
Bronkoskopik analizde görülen trakeobronşiyal ülser, nodül, psödomembran, plak veya eskar
Sino-nazal hastalıklar
Akut lokalize ağrı (göze yayılan ağrı dahil)
Siyah eskarlı burun ülseri
Paranasal sinüsten orbita da dahil olmak üzere kemik bariyerleri boyunca uzanım
<i>Santral sinir sistemi enfeksiyonu</i>
Aşağıdaki 2 işaretten 1'i:
Görüntüleme odaksal lezyonlar
Manyetik rezonans görüntüleme veya BT'de meningeal kontrastlanma
Mikolojik kanıt
Balgam, BAL, bronşiyal fırça veya aspirattan kültürle elde edilen <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> türleri veya <i>Mucorales</i> gibi herhangi bir küf
Balgam, BAL, bronşiyal fungal elementlerin mikroskopik tespiti
<i>Trakeobronşit</i>
BAL veya bronşiyal fırça kültürü ile elde edilen aspergillus
BAL veya bronşiyal fırçadaki mantar öğelerinin mikroskopik tespiti küfe işaret eder
<i>Sino-nazal hastalıklar</i>
Sinüs aspirat örneklerinin kültürü ile elde edilen küf
Sinüs aspirat örneklerinde mantar öğelerinin mikroskopik tespiti küfe işaret eder
<i>Sadece Aspergilloz</i>
<i>Galaktomannan antijeni</i>
Plazma, serum, BAL veya CSF'de antijen tespit edilmesi
Aşağıdakilerden herhangi biri:
Tek serum veya plazma: ≥1.0
BAL sıvısı: ≥1.0
BOS: ≥1.0
<i>Aspergillus PCR</i>
Aşağıdakilerden herhangi biri:
Plazma, serum veya tam kan 2 veya daha fazla ardışık PCR testi pozitifliği
BAL sıvısı 2 veya daha fazla çift PCR testi pozitifliği
Plazma, serum veya tam kanda en az 1 PCR testi pozitifliği ve BAL sıvısında 1 PCR testi pozitifliği
Balgam, BAL, bronşiyal fırça veya aspirattan kültürle elde edilen <i>Aspergillus</i> türleri

IFI tanısında altın standart etkenin kültürde üretilmesi ve tanımlanmasıdır. Kültürde etkenin üretilmesi antifungal duyarlılık testlerinin de yapılmasına olanak verir ve böylece etkene spesifik tedavi uygulanmasını sağlar; fakat özellikle küflerin

üretilmesi bazen haftalar sürebilir. Dolayısıyla kültür dışı yöntemler de klinik pratikte önemli yer tutmaktadır (8).

IFI'de klinikte tanınan olmayan bulgular vardır; bunlar ateş, göğüs ağrısı veya kısa ve yüzeysel solunum gibi bulgulardır (9). Ateş, nötropenik hastalarda enfeksiyonun temel belirtisidir ve çoğunlukla enfeksiyonun tek belirtisi olabilir. Nötropenik hastadaki ateş paterni spesifik değildir ve herhangi bir enfeksiyonda ya da enfeksiyöz olmayan durumlarda da patognomonik bir bulgu değildir ve kortikosteroid gibi ilaçların ateş düşürücü etkileri ile baskılanabilir (10).

Tablo 4. İnvazif fungal enfeksiyonlarda klinik belirti ve bulgular (11)

ORGAN	BELİRTİ VE BULGULAR	TANI
DERİ	Papül, nodül, püstül, vezikül, purpura, ülser, selülit, yüzeysel granülomlar ve plaklar, apse, nekrotik lezyonlar	Akut disemine kandidiyazis, disemine aspergilloz veya fusaryoz, kriptokokoz
BURUN-SİNÜS	Yüzde ağrı, epistaksis, nazal konjesyon, ülserler, nekrotik skar	İnvazif aspergilloz, invazif zigomikoz
ORAL KAVİTE	Eritemli veya beyaz noktalanma, ülserler, nekrotik skar	Oral kandidiyazis, invazif aspergilloz, invazif zigomikoz
GÖĞÜS	Plevral ağrı, dispne, kuru öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı	İnvazif aspergilloz ve diğer küf enfeksiyonları Ayırıcı tanı: Pneumocystis jirovecii pnömonisi
GÖZ	Koryoretinit/endoftalmi, fundoskopide 'atılmış pamuk' görünümündeki lezyonlar	Oküler veya akut disemine kandidiyazis
MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ	Baş ağrısı, meningismus, fokal nörolojik defisit, nöbetler, mental durum değişiklikleri	Kriptokoka bağlı meningo-ensefalit Ayırıcı tanı: Candida menenjit, serebral küf apsisi

Hematolojik maligniteli İnvazif aspergilloz (İA) tanılı hastaların tedavi yönetiminde iki yöntem benimsenmektedir: 1- Primer profilaksi alan hastalar 2- Profilaksi almayan fakat biyobelirteçler ile haftada en az 2 kez kontrol edilenler. Bu iki yöntemden hangisinin uygulanacağına hasta özelliklerine, lokal epidemiyolojik

verilere ve tanıya ulaşım hızına göre karar verilmelidir. Hematolojik maligniteli ve nötropenik ateşi olan hastaların yönetiminde kolaylaştırıcı algoritma tablo.5'te verilmiştir (12).

Tablo 5. Hematolojik maligniteli ve nötropenik ateşi olan hastaların invazif pulmoner aspergilloz yönünden yönetimi

BT: Negatif / Biyobelirteç: Negatif	BT: Pozitif / Biyobelirteç: Negatif
Proflaksi var: Devam (ilaç monitörizasyonu, odak ara)	Proflaksi var: Kes (ilaç monitörizasyonu, odak ara), Proflaksi yok: antifungal tedavi düzenle
BT: Negatif / Biyobelirteç: Pozitif	BT: Pozitif / Biyobelirteç: Pozitif
Odak ara (sinüsler) ve dışla Hedefe yönelik antifungal tedavi düzenle	Hedefe yönelik antifungal tedavi düzenle, proflaksi verilmişse farklı antifungal sınıftan ilaç seç

Nötropenik hastalarda gelişen İA hastalarının %90'ında akciğer tutulumu yani invazif pulmoner aspergilloz (İPA) mevcut iken; daha nadir olarak dissemine enfeksiyon, sinüzit ve serebral tutulum görülmektedir. Febril nötropenik hastalarda mortalite hızının düşürülmesi pulmoner BT'de ortaya çıkan tipik görüntülerle enfeksiyonun erken dönemde yakalanması ve tedavinin erken dönemde başlanmasıyla sağlanabilir (13).

2.2. Febril Nötropeni

Febril nötropeni; nötropenik bir hastada herhangi bir çevresel faktör olmaksızın oral ateş ölçümünün 38.3 C°'den daha yüksek olmasıdır (14,15).

Febril nötropeni yaklaşık 100 yıldır bilinen fakat ilk defa 1966 yılında tanımlanmış bir sendromdur (16). 1966 yılında Bodey ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ilk kez nötropeni süresi ve derinliği ile enfeksiyon sıklığının ilişkisi tanımlanmıştır (17).

Sitotoksik kemoterapotik ajanların artan kullanımına bağlı gelisen nötropenik ateş ve enfeksiyonlar son yıllarda önemli bir sorun oluşturmuştur (18). Febril nötropeniye neden olabilecek kemoterapi rejimleri tablo 6’da verilmiştir (19).

Tablo 6. Febril nötropeniye neden olabilecek kemoterapi rejimleri

A: Hematolojik Malign Hastalıklar 1. Myelodisplastik sendrom: Decitabine 2. Lenfoma: ICE (ifosfamid, siklofosfamid, etoposid), CHOP (siklofosfamid, doksorubisin, vinkristin, prednizolon), DHAP (deksametazon, sisplatin, sitarabin) BEACOPP (Bleomisin, etoposid, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin, prokarbazin, Prednizolon) 3. Akut lösemi tedavisi seyri
B: Solid Tümörler 1. Pankreas: Gemsitabin-Dosetaksel 2. Melanom: Dakarbazin içeren kemoterapiler 3. Over: Topotekan, paklitaksel veya dosetaksel 4. Özafagial ve gastrik: Dosetaksel, cisplatin, sitabin 5. Meme: Dosetaksel ile transtuzumab, AT (Doksorubisin ve paklitaksel veya dosetaksel), TAC (Paklitaksel, doksorubisin, etoposid) 6. Testis: VeIP (vinblastin, ifosfamid, sisplatin), VIP (etoposid, ifosfamid, sisplatin), BEP (bleomisin, etoposid, sisplatin), TIP (paklitaksel, ifosfamid, sisplatin). 7. Akciğer: Topotekan 8. Sarkom: MAID (MESNA, doksorubisin, ifosfamid, dakarbazin).

Febril nötropenik hastalar değerlendirilirken risk skorlaması yapılmalıdır. Bu amaçla en sık kullanılan skorlama yöntemlerinden biri ‘The Multinational Association for Supportive Care in Cancer’ (MASCC) skorlamasıdır. MASCC skoru nötrofil sayısı 500/mm³’den altında olmak şartı ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır. Burada maksimum skor 26’dır. Skor ≥ 21 olan hastalar düşük risk grubunda değerlendirilir (20).

Tablo 7. MASCC: Uluslararası Kanserde Destekleyici Tedavi Derneği Sınıflaması

Kriter	Puan
Yaş<60 olması	2
Hastanede yatmıyor olma	3
Başvuru anında klinik durumu	
Hipotansiyon (sistolik KB: <90mmHg) olmaması	5
Parenteral destek gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Hastalığa bağlı semptomlar*	
Semptom yok veya hafif semptom var	5
Orta derecede semptomlar var	3
KOAH olmaması	4
Hastanın altta yatan hastalığı*	
Solid tümör hastası olması	4
Hematolojik hastalığı olup öyküde İPA olmaması	4
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, İPA: İnvaziv pulmoner aspergilloz *: Bu başlık altındaki kriterlerden hangisine uyuyorsa onun puanını alır.	

Ayrıca “European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)” febril nötropeni insidansını artıran faktörleri belirlemiştir (21). Aşağıdaki faktörlerden bir ya da daha fazlasına sahip hastalar yüksek risk altındadır:

- ≥ 65 yaş
- İlerlemiş hastalık
- Önceki febril nötropeni epizodu
- Performans/kötü beslenme
- Planlanan yüksek kemoterapi doz yoğunluğu ($\geq \%80$)
- Eşlik eden hastalık
- Hastalığın histolojisi
- Hemoglobin <12 g/dL
- Serum albumin düzeyi <3.5 g/dl
- Nötropeni <1.5x10⁹/L

- Proflaktik antibiyotik kullanımının olmaması
- Vücut yüzey alanı $<2 \text{ m}^2$

2.3. Tanımlar

2.3.1. Ateş Tanımı

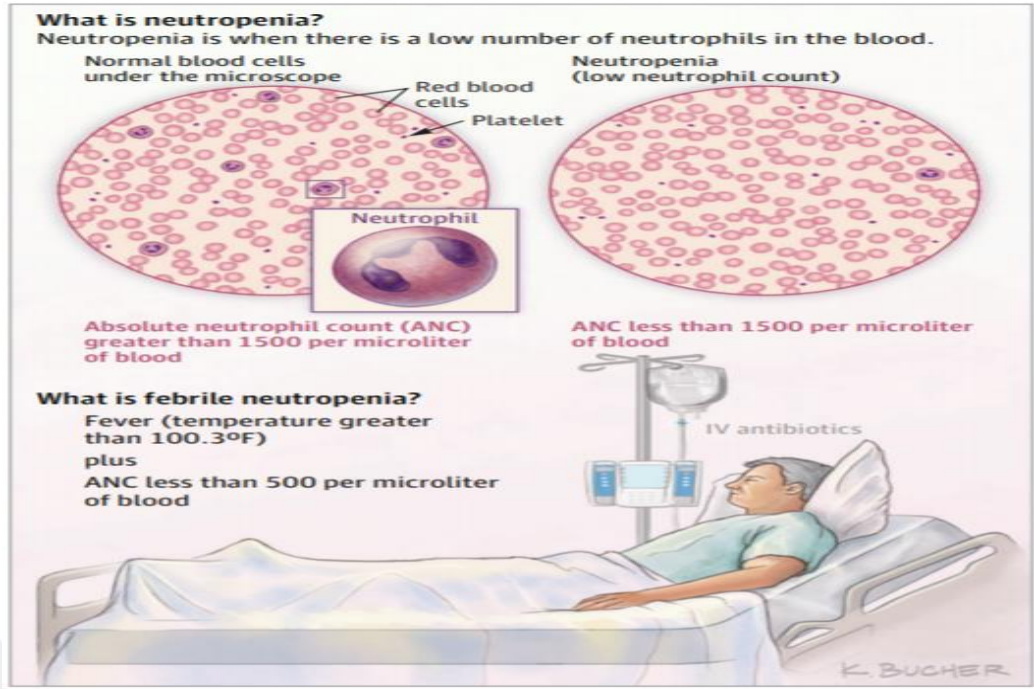
Oral veya aksiller tek sefer $38,3^{\circ}\text{C}$ ve üstü veya bir saat süreyle $38.0-38,2^{\circ}\text{C}$ arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanmıştır (22).

2.3.2. 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 (22). Ayrıca;

- Derin nötropeni (nötrofil düzeyi $<100/\text{mm}^3$),
- Nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü,
- Nötropeni süresi > 10 gün olması nötropenik hastada enfeksiyon gelisme riskini arttıran faktörler olarak belirlenmiştir.

Ayrıca genel durumu kötü, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir (22).



Şekil 1. Nötropeni ve Febril Nötropeni (23)

2.3.3. İnfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında epizodlar başlıca üç grupta değerlendirilmelidir (22).

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA): Tespit edilebilmiş klinik ve laboratuvar olarak enfeksiyon bulgusu olmayan izole ateş olarak tanımlanmıştır.

Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon (KTİ): Klinik olarak saptanmış, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir etkenin gösterilemediği enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon (MTİ): Kan kültürü pozitif, fakat klinik odak tanımlanamamış veya kan kültürü pozitif/negatif olan fakat klinik odakta mikrobiyolojik olarak patojenin belirlendiği enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır.

2.4. Hematolojik Maligniteli Hastalarda Nötropeni ve Enfeksiyon Gelişimindeki Risk Faktörleri

Miyelosupresif kemoterapinin en yaygın yan etkilerinden biri nötropenidir. Nötropeni enfeksiyon gelişme riskini artırdığı gibi aynı zamanda

hastaların enfeksiyon ile mücadele yeteneğini de azaltır (24). Kemoterapi sonrası gelişebilecek nötropeni için bilinen risk faktörleri ve komplikasyonları şöyle sınıflandırılabilir; hasta özelliklerine, kanser çeşidine veya uygulanan kemoterapi rejimine göre sınıflandırılabilir.

Hastalığa Özgü Risk Faktörleri: Hematolojik malignitelerde risk solid tümörlere oranla daha fazla ve hastalığın evresinin ileri olması veya kontrolsüz olması.

Hastaya Özgü Risk Faktörleri: İleri yaş, cinsiyet, kötü performans durumu, komorbid hastalıkların olması (Hipertansiyon, KOAH gibi), yetersiz beslenme.

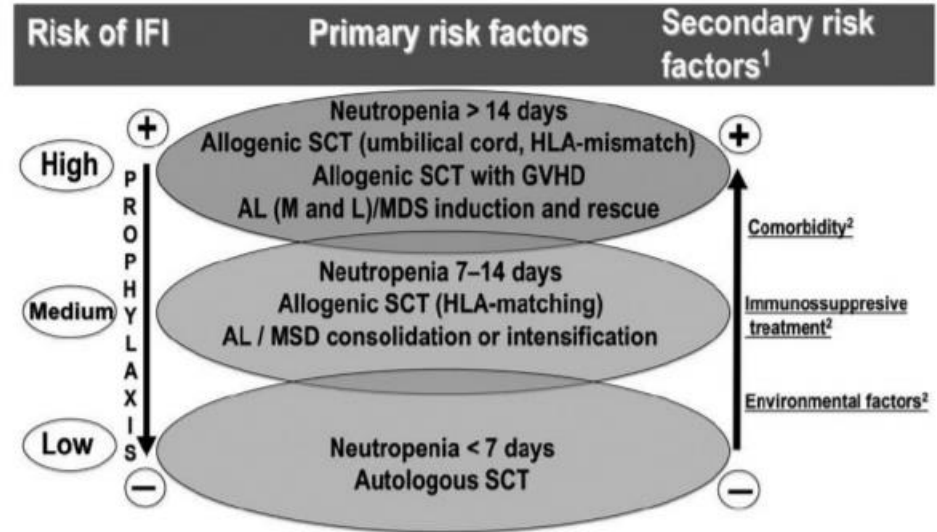
Tedaviye Özgü Risk Faktörleri: Uygulanan kemoterapi rejime göre değişmekte (yüksek doz siklofosfamid, etoposid) (25).

Nötropenide kalınan süre uzadıkça enfeksiyon gelişme riski de artmakta ve ayrıca daha ağır seyretmektedir (5). Tedavide kullanılan kemoterapotik ajanlar gastrointestinal mukozada hasara neden olarak patojenlerin invazyonunu kolaylaştırmakta ve immün sistemde baskılanmaya neden olarak enfeksiyona yatkınlığa sebep olmaktadır (5). Hastalara uygulanan her türlü invaziv girişim (örneğin; santral venöz kateter, foley sonda, endotrakeal entübasyon) enfeksiyon riskini artırmaktadır (5). Kemoterapotik ajanların önemli komplikasyonlarından biri olan mukozit de mortal seyredebilecek enfeksiyonların gelişiminde önemli rol oynamakta (26).

Nötropenik hastalarda enfeksiyona eğilimi arttıran risk faktörleri Tablo-7’de, hematolojik maligniteli hastalarda IFI gelişimi için primer risk faktörleri şekil 3’te, hematolojik maligniteli hastalarda IFI gelişimi için sekonder risk faktörleri ise tablo 8’da belirtilmiştir.

Tablo 8. Nötropenik hastalarda infeksiyon riskini arttıran faktörler (27)

1.	Ani başlangıçlı, uzun (>10 gün) ve derin (<100 hücre/mm ³) nötropeni
2.	Nötropeni ile eş zamanlı gelişen hücresel immünitede bozukluk
3.	Ciddi mukozit
4.	Mukozal doku bütünlüğünün bozulması
5.	Mekanik bariyer hasarı
6.	Deriye penetre venöz kateter sayısı
7.	Mukoza hasarı ve böbrek fonksiyonlarında bozulmadan dolayı antibiyotiklerin kaybı, dağılım hacminin değişimi
8.	Organ disfonksiyonu
9.	Flora değişimi
10.	İmmün sistemin farklı komponentlerini baskılayan ilaçlar: kortikosteroid, fludarabin, monoklonal antikorlar
11.	Genetik faktörler



Şekil 2. Hematolojik maligniteli hastalarda IFI gelişimi için primer risk faktörleri (28)

Tablo 9. Hematolojik maligniteli hastalarda IFI gelişimi için sekonder risk faktörleri (29)

KOMORBİD DURUMLAR	İMMÜNSÜPRESİF TEDAVİ	ÇEVRESEL FAKTÖRLER
* >65 yaş * İleri hastalık * Önceki IFI * Aşırı demir yükü * Metabolik asidoz * Kontrolsüz hiperglisemi * CMV enfeksiyonu * Respiratuar virusun neden olduğu enfeksiyon * KOAH * Böbrek yetmezliği * Karaciğer yetmezliği * Malnütrisyon * Genetik polimorfizm (MBL, TLR-2...)	* Uzmanış kortikosteroid kullanımı * Alemtuzumab * Yüksek Doz sterabin * Anti-TNF ajanlar * Yüksek dozda toplam vücut ışınlaması	HEPA fitresiz odalar
HEPA: high-efficient-particulate-air; TNF: Tumor necrosis factor; MBL: Mannan binding lectin; TLR: Tool like reseptör		

2.5. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisi

IFI; steril vücut sıvıları, kan ve iç organların tutulumuyla nitelenen, derin yerleşimli, morbidite ve mortalitesi yüksek sistemik bir enfeksiyon olup sıklığı son 20 yıldır tüm dünyada giderek artmaktadır (30). Son dönemde IFI'lerin sıklığındaki artışın en sık nedenleri arasında; kanser ve organ nakli hastaları gibi hastalara uygulanan agresif kemoterapi rejimleri, santral venöz kateterler gibi invazif işlemlerin uygulanmasındaki artış, immünosüprese hasta (kök hücre ve solid organ nakli, HIV enfeksiyonu) sayısındaki artış, artan profilaktik veya tedavi amaçlı antifungal/antimikrobik uygulamalar gelmektedir (31). Diğer taraftan gelişen

laboratuvar yöntemleri ile daha nadir etkenlerin tanımlanmasındaki artış da epidemiyolojik verilerin değişimine katkıda bulunmuştur (32,33).

Tablo 10’de IFI’lerin epidemiyolojisindeki belli başlı değişiklikler özetlenmiştir (34).

Tablo 10. İnvazif Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisindeki Belli Başlı Değişimler

Epidemiyolojik Değişim	Değişime Yol Açan Etkenler
Organ nakli hastalarında invazif kandidiyazisin azalması	Flukonazol profilaksisi
Candida albicans dışı türlerle olan invazif fungal enfeksiyonların artması	Flukonazol profilaksisi
Yoğunbakım ve KOAH hastalarında invazif aspergilloz gelişmesi	* Ciddi durumda olan hastaların yaşam süresinin uzaması * İnvazif işlemlerin artması * Kortikosteroid kullanımı
Fumigatus dışı Aspergillus türleriyle olan enfeksiyonların artması	Laboratuvar tanı yöntemlerinin gelişmesi
Hematopoetik kök hücre ve solid organ nakli yapılanlarda invazif aspergillozun geç dönemde orta çıkışının artması	* Nötropeni süresinin kısalması * ‘Graft versus host’ hastalığı * İmmün süpresyonun artması
Zigomikozun artması	Vorikonazol profilaksisi
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	

Hematoloji hastalarında flukonazol profilaksisinden önce invazif kandidiyaz için belirtilen risk faktörleri kök hücre alıcısının yaşı, altta yatan hastalığı, kateter girişimi, kandida ile kolonizasyon, kemoterapinin indüklediği ciddi mukozit ve tüm vücut ışınlanması olarak belirtilirken; profilaksiden sonra ise öncesinde bakteriyemi olması, CMV enfeksiyonu ve gastrointestinal kolonizasyonla ilişkilendirilmiştir (35).

Son dönemde yapılan araştırmaların sonuçları incelendiğinde daha yüksek mortalite ile ilişkili ve tedaviye dirençli patojenlerin sıklığının arttığı dikkati

çekmektedir. Son yıllarda değişen epidemiyolojide önemi artan diğer etkenler; Mucorales takımındaki türler, *Scedosporium* ve *Fusarium* türleri ve HIV-pozitif hastalarda daha sık saptanan *Cryptococcus* türleridir.

İnvaziv fungal infeksiyonların epidemiyolojisi farklı coğrafi bölgeler ve farklı sağlık merkezleri arasında değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle IFI tedavi yaklaşımında seçilecek en uygun stratejiyi belirlemek için lokal epidemiyolojinin bilinmesi giderek daha da önem kazanmaktadır.

2.5.1. İnvazif Kandidiyazis

IFI'ler arasında en sık rastlanan patojen *Candida* türleridir. Kandidemiler ise invazif kandidiyazisin en sık karşılaşılan klinik şeklidir (36). Morbidite ve mortalitesi yüksek olan invazif kandidiyazisin gerçek insidansı duyarlılık oranının kan kültürlerinde %50'lerde olması, β -D-glukan gibi tanıya yardımcı testlerin kullanımının yaygın olmaması ve polimeraz zincir reaksiyonu temelli testlerdeki veri yetersizliği gibi sebeplerden dolayı tam olarak bilinmemekte. Ayrıca yapılan az sayıda topluma dayalı çalışmada insidans paydasında kullanılan nüfus sayısı iken, daha küçük çalışmalarda hasta günü, yoğun bakım ünitesi yatışı günü gibi değerler dikkate alınmıştır. Bu nedenlerden dolayı bir karşılaştırma yapmak ve gerçek insidansı saptamak zordur. Yapılan araştırmalar sonucu literatürde bildirilen kandidemi insidansı 0.4-26.2/100000 ve 0.3-6.2/1000 hasta günü olarak saptanmış olup yakın zamandaki küresel tahminler yılda gelişen invazif kandidiyazis olgu sayısının ~700 000 olduğu şeklindedir (32,33). Türkiye'de yapılan araştırmalarda ise kandidemi insidansı 0.56- 1.23/1000 hasta yatışı, 0.3/1000 hasta günü olarak bildirilmiş ve yıllar içinde insidansın gittikçe arttığı da belirlenmiştir (37,38,39,40).

İnvazif kandidiyaziste kaba mortalite %47 ve atfedilen mortalite %15-20 arasındadır (41). Çok merkezli 20,788 invazif kandidiyazis izolatının dahil edildiği 1997-2016 yılları arasında yürütülen SENTRY çalışmasında en sık etken %46,9 oranında *C. albicans* olarak saptanmış ve bunu sırasıyla *C. Glabrata* (%18,7), *C. parapsilosis* (%15,9), *C. tropicalis* (%9,3), *C. krusei* (%2,8) ve diğerleri (%6,5) izlemiştir. Yaklaşık 20 yıl süren bu çalışmada *C. Albicans* oranının yıllar içinde azalarak %57,1'den %46,4'e gerilediği, buna karşın *C. glabrata* ve *C. parapsilosis* türlerinin oranının arttığı gözlenmiştir. *C. Glabrata* tüm coğrafi bölgelerde (Latin Amerika dışındaki) en sık izole edilen *albicans* dışı *candida* olarak belirlenmiştir.

Flukonazol ve ekinokandin direncinin Candida izolatlarında yaygın olmadığı, ama albicans dışı türlerden olan C. Tropicalis ve C. Glabrata'da flukonazol ve ekinokandin direncinin arttığı saptanmıştır (42).

Tablo 11. Klinik Olarak Sık Rastlanan Candida albicans Dışı Türlerin Epidemiyolojik Özellikleri (43,44,45,46,47)

Sık Rastlanan Türler	Epidemiyolojik Özellikler
Candida glabrata	<u>Coğrafi dağılım:</u> Amerika, Kanada, Kuzey ve Orta Avrupa, Avustralya <u>Yaş grubu:</u> İleri yaş ve erişkinler <u>Hedef hasta grupları:</u> Yoğun bakım hastaları, kanser merkezleri (hematopoetik kök hücre nakli ve hematolojik kanserler) <u>Antifungal direnci:</u> Azollere duyarlılığın azalması, ekinokandinlere duyarlılığın azalması
Candida parapsilosis	<u>Coğrafi dağılım:</u> Latin Amerika, Asya-Pasifik, Güney Avrupa, Akdeniz ülkeleri <u>Yaş grubu:</u> Yenidoğanlar, çocuklar ve gençler <u>Hedef hasta grupları ve riskler:</u> Santral venöz kateter kullanımı (biyofilm oluşumu), enfeksiyon kontrol önlemlerine uyumsuzluk, yoğun bakım hastaları <u>Antifungal direnci:</u> Flukonazol direnci düşük ve ekinokandinlere oldukça duyarlı
Candida tropicalis	<u>Coğrafi dağılım:</u> Latin Amerika ve Asya'daki tropikal ülkeler <u>Yaş grubu:</u> İleri yaş <u>Hedef hasta grupları:</u> Kanser merkezleri (hematopoetik kök hücre nakli ve hematolojik kanserler), kullanılan flukonazol profilaksisi nedeniyle seleksiyon ve nötropeni <u>Antifungal direnci:</u> Flukonazol direnci düşük ve ekinokandinlere oldukça duyarlı
Candida krusei	<u>Yaş grubu:</u> İleri yaş <u>Hedef hasta grupları:</u> Hemato-onkoloji ve yoğun bakım hastaları (artan oranda flukonazol kullanımıyla seleksiyon) <u>Antifungal direnci:</u> Flukonazole intrensek olarak dirençli

2.5.2. İnvazif Aspergilloz

Aspergillus fumigatus, İA vakalarından en sık elde edilen türdür (48). Diğer en sık saptanan türler ise *A. Flavus*, *A. Niger* ve *A. Terreus*'tur (49). İA insidansı son yıllarda artmakta olup Fransa'da yapılan bir araştırmada bu oran şöyle saptanmıştır; 2001'de 1.1/100 000 iken 2010 yılında 1.8/100 000 (50). İA en sık olarak kök hücre nakli yapılan hastalarda görülmektedir.

İA ciddi seyirli, hızla ilerleyen bir enfeksiyondur ve mortalite %30-85 arasındadır yüksek riskli hastalarda. Fakat mortalite oranı erken tanı ve tedaviyle %50'nin altında seyretmektedir (51).

2.5.3. Mukormikoz

Mukormikoz, Mucorales takımında yer alan mantarlar tarafından oluşturulan anjiyoinvazif bir enfeksiyon olup mortalite ve morbidite oranı yüksektir. Genel popülasyonda mukormikozun görülme sıklığını değerlendirecek güvenilir bir veri yoktur. Bazı araştırmalarda yıllık mukormikoz vaka sayısının 0.5-1.2/1 000 000 olduğu saptanmıştır (52,53).

Mukor için önemli risk faktörleri; uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı, diyabetik ketoasidoz, aşırı demir yüklenmesi ve deferoksamin tedavisidir (54,53).

Vorikonazol ve ekinokandinlerin profilaktik kullanımının yaygınlaşması ile son yıllarda insidansında artış bildirilmektedir (55).

2.5.4. *Scedosporium* ve *Fusarium*

Nadir olarak karşılaşılan mantar enfeksiyonlarından olan *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri, son iki dekada özellikle hematolojik maligniteli hastalarda sık saptanmaya başlanmıştır. Yüksek mortalite oranına sahip ve sıklıkla amfoterisin B'ye dirençlidir (31).

Deri, *fusarium* için önemli bir bulaş yoludur (56). Hematopoetik kök hücre nakli yapılanlarda *Candida* spp, *Aspergillus* spp ve mukormikozdan sonra dördüncü sıklıkta bildirilen IFI nedenidir (57). İnsanda patojen olan en sık iki *fusarium* türü *F. solani* (~%50) ve *F. oxysporum* (~%20) dur (58). Mortalite için bildirilen yalnızca bir risk faktörü vardır; o da uzamış nötropenidir (59).

Scedosporium türleri ise çevrede birçok yerde bulunan mantar türüdür. Bulaş sıklıkla sporların solunum yolu ile alınması veya deriye direkt inokülasyonu ile olmakta. Tıbbi önemi olan başlıca iki türü vardır; *S. apiospermium* ve *S. prolificans*'tır (60). Olguların >%50 sinde mortal seyretmektedir (31).

2.6. Klinik

2.6.1. İnvazif Kandidemi

Candida infeksiyonları üç ana grupta incelenebilir:

- 1-Viseral tutulum olmayan kandidemi,
- 2-Viseral tutulum olan kandidemi,
- 3-Kandidemi olmaksızın visceral tutulum.

Kan kültüründe üreme saptanması invazif kandidiyaz tanısı için en basit yoldur (61).

İnvazif kandidemi en sık hematogen yolla yayılıma bağlıdır. Fizik muayenede hematogen yayılımın klinik bulguları karakteristik göz lezyonları (vitritle birlikte veya vitrit olmadan koryoretinit), cilt lezyonları ve çok daha nadir olarak kas apseleri şeklindedir. Kandidemide karakteristik göz bulgularının hastaların %2-26'sında saptandığı bildirilmektedir.

Kandidemideki cilt lezyonları eritemli bir tabanda ağrısız püstül kümeleri şeklinde meydana gelmekte ve vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Derin nötropenik hastalarda cilt lezyonları daha çok makülerdir. Bu lezyonların kan kültürü negatif hastalarda kandideminin bir bulgusu olarak kabul edilmesi ve "punch" biyopsi yapılması tanı koydurabilir (61).

Bazen hematogen dissemine kandidiyazın bir komplikasyonu olarak hem beyin parankim dokuları hem de meninksler tutulumu olabilir. Beyin dokuları etkilendiğinde çok sayıda mikroapseler ve az sayıda da küçük makroapselere neden olur. Candida menenjiti olan hemen hemen tüm hastalarda beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda pleositoz tespit edilir. Olguların %90'ında patojen *C. albicans*'tır. Menenjit varlığında çoğunlukla meninks iritasyon bulguları da vardır (62).

Hepatosplenik kandidiyaz; kronik dissemine kandidiyazın en sık rastlanan formu olmasına rağmen nadir görülen bir klinik formdur. Tipik olarak mutlak nötrofil sayısı 10 gün süreyle <500/ mm³ olan hastalarda görülür. Genellikle

hastaların n tropeniden çıkması ile birlikte ateş d  erken, hepatosplenik kandidiyaz hastalarında n tropeniden çıktıktan sonra da ateş devam edebilir bir süre. Hastaların çoğunda karın ağrısı, ishal, hassasiyet, bulantı, kusma ve bazen sarılık şikayetleri mevcuttur. Laboratuvar da serum alkalen fosfataz düzeylerinde ve diğer karaciğer fonksiyon testlerinde normalin    katında fazla artış saptanabilir. Karaciğer ve dalaktaki lezyonlar görüntüleme yöntemleri (USG, BT ve MRG gibi) ile saptanabilir (63).

2.6.2. İnvazif Aspergilloz

 A için klasik risk faktörü nötropenidir.  A, aspergillozun en ciddi formudur (64,65,66). Hastanın nötropenik gün süresi uzadıkça enfeksiyon riski artmakta. Akciğerler ve paranasal sinüsler aspergillozun en sık saptandığı bölgelerdir. Tedaviye dirençli veya tekrarlayan ateş, plöretik g  s ağrısı ve kuru öksürük en sık saptanan klinik bulgulardır. Dispne ve hipoksemi kötü prognostik bulgulardır. Ayrıca %10–15 oranında santral sinir sistemi (SSS) tutulur (4). Nötropenik hastalarda belirtiler immünsüpresif durumdan dolayı daha sinsili olabilir. Bu hastalarda ateş görülmeyebilir. Hemoptizi ve plevral g  s ağrısı, vasküler invazyonun ve buna bağlı olarak şiddetli kanamaların geli ebilece inin habercisi olabilir. İvedilikle bilgisayarlı tomografi (BT) ile akciğerlerin görüntülemesi yapılmalıdır (66). BT görüntülemesi PAAC den daha üstündür ve ilk   phede yapılmalıdır. Radyolojik olarak kavitasyon ve diffüz pulmoner tutulum ile beraber nodüler lezyonlar (soliter veya multipl) ve periferde üçgen şekilli infiltrasyonlar içerir (4).

2.6.3. Mukormikoz

Anatomik tutulum yerine bağlı olarak mukormikoz; rino-orbito-serebral (ROCM), pulmoner, gastrointestinal, kutanöz, renal, dissemine ve diğer çeşitli formlar olarak sınıflandırılır (53,55). Mukormikozun rino-serebral formu en yaygın olarak diabetes mellituslu hastalarda görülürken, pulmoner mukormikoz hematolojik maligniteli hastalarda ve transplantacılarında en sık görülen formdur (67).

En sık görülen form olan rino-serebral formda genellikle ateş, burun tıkanıklığı, pürülan nazal akıntı, ba  ağrısı şikayetleri gelişir (68).

Pulmoner mukormikoz hastalarında daha çok yüksek ateş (%38-70), geçmeyen öksürük (%50-61), plöritik tarzda göğüs ağrısı (%22-37), dispne (%19-34) ve hemoptizi (%16-28) şikayetleri mevcuttur. Görüntüleme çalışmalarında en sık pulmoner infiltrasyon ve konsolidasyon (%58-96) ve kalın duvarlı kaviteler (%6-37), daha nadir olarak %1-3 hava hilal belirtisi ve pnömotoraks saptanabilir. Mukormikozun karakteristik görüntüsü olan ters halo işareti %9,8 hastada saptanabilmiş (69,70,71).

İleri evrelerde sert damak ve beyin dokusuna yayılım görülür. Mukormikoz enfeksiyonun sert damaktaki tutulumunda koyu renkli eskar dokusu gözlenir (72).

Kutanöz mukormikoz için risk faktörleri arasında diyabetes mellitus, hematolojik malignite ve organ nakli yer alır. Kutanöz mukormikoz altta yatan hastalıkla en az ilişkili olan enfeksiyon şeklidir. Kutanöz mukormikoz hem yüzeysel hem de derin bir enfeksiyon şeklinde gelişebilir. Püstüller, kabarcıklar, nodüller, nekrotik ülserler veya nekrotizan sellülit şeklinde görünülebilir. Tanı için deri biyopsisi gereklidir. Diğer formlara nazaran daha iyi prognaza sahiptir (68).

2.7. Tanı

IFI'ler, hematolojik maligniteli hastalarda oldukça önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hastalarda hem tanı konulmasının zor olması hem de spesifik ve özgül tanı yöntemlerinin olmaması nedeni ile tedavide gecikmenin önüne geçmek için antifungal profilaksisi gündeme gelmektedir. Dolayısıyla hematolojik maligniteli hastalarda risk sınıflaması yapılması ve antifungal profilaksisi verilmesi prognoz açısından son derece önemlidir (73).

IFI tanısında altın standart etkenin kültürde üretilmesi ve tanımlanmasıdır. Kültürde etkenin üretilmesi antifungal duyarlılık testlerinin de yapılmasına olanak verir ve böylece etkene spesifik tedavi uygulanmasını sağlar (8).

Hastalar mutlaka geniş bir anemnez, ayrıntılı bir fizik muayene ve tanı yöntemleri ile birlikte değerlendirilmelidir.

2.7.1. Anemnez ve Fizik Muayene

1-FEN ile başvuran hastalarda ateş dışındaki semptomların varlığı da sorgulanmalıdır. Örneğin; lokalize ağrı (odinofaji, perianal ağrı), deri döküntüsü, ishal varlığı, öksürük sorgulanması gereken semptomlardır (22).

2-Fizik incelemede aşağıdaki bölgeler özellikle değerlendirilmelidir:

- Periodontum
- Farenks ve oral mukoza
- Akciğer
- Perine ve anüs
- Deri (kateter giriş bölgesi, kemik iliği aspirasyon bölgeleri, tırnak yatakları)
- Göz dibi

2.7.2. Temel Laboratuvar Testleri

FEN hastarında rutin olarak aşağıdaki laboratuvar parametrelerinin takip edilmesi önerilir:

- Tam kan sayımı
- Rutin biyokimya testleri: BUN, kreatinin, elektrolitler, SGOT, SGPT (BUN, kreatinin, elektrolitler tedavi süresince üç günde bir, özellikle de nefrotoksik ajanlar kullanılıyorsa tekrarlanmalıdır) (22).

2.7.3. Klinik Mikrobiyolojik İncelemeler

- Kan kültürü (varsa eş zamanlı kateter kültürleri)
- İdrar kültürü
- Gereğinde diğer kültür örnekleri (balgam, BOS, gaita, kateter giriş yeri, endotrakeal aspirat (ETA), bronkoalveolar lavaj (BAL)...) (74).

Perianal selülit, abse, bül, açık yara, döküntü gibi lezyonlardan örnekler alınmalı aspirasyon yöntemi ya da biyopsi ile olabilir, alınan bu örnekler hem histopatolojik hem de mikrobiyolojik olarak incelenmelidir (22).

Kriptokokoz şüpheli hastalardan genellikle BOS ve kan kültürü örnekleri çalışılmaktadır (75). BOS örneğinin çini mürekebbi yöntemi ile boyanmasından sonra direkt bakıyla etkenin saptanması tanıda önemlidir. Kültür ortamında üreyen

Cryptococcus türlerinin geleneksel yöntemlerle ayrıştırılması için fenoloksidaz enzimi aktivitesine dayanan özel besiyerleri ve testler kullanılmaktadır (76).

Derin doku mikozlarının tanısında uzun inkübasyon süresi ve 25°C, 30°C ve 37°C gibi birden fazla sıcaklıkta inkübasyon önemlidir. Derin doku mikozları içerisinde önemli yer tutan Mucorales takımından küfler kültür plaklarında pamuk şekeri benzeri koloniler oluştururlar 24-48 saatlik inkübasyon sonucunda (77).

Küf kontaminasyonu sonucu yalancı pozitifliğin önüne geçebilmek için laboratuvarlarda çeşitli önlemlerin alınması önerilmektedir. Örneğin; birden fazla kültür plağına, farklı yöntemler kullanılarak ekim yapılması, kültür plaklarının farklı sıcaklıklarda inkübasyonu önerilmektedir (78).

2.7.4. Radyolojik İncelemeler

Hastaların semptom ve bulgularına yönelik görüntüleme yöntemleri tercih edilmelidir. Bu doğrultuda seçilebilecek çeşitli görüntüleme yöntemleri vardır:

-Postero anterior ve lateral akciğer grafileri

-Sinüs grafileri

-Toraks-abdomen-pelvis BT

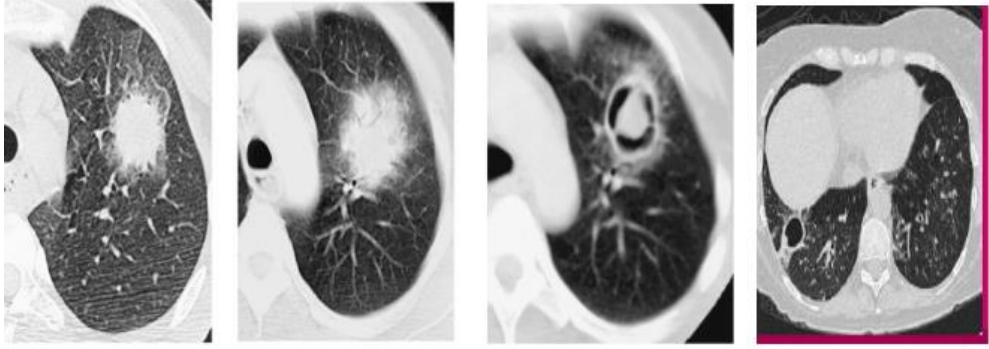
-Beyin BT

-Abdominal ultrasonografi

-Çeşitli manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri enfeksiyon lokalizasyonunu saptamak için kullanılabilir (79,80).

Toraks BT bulgularına dayanarak İPA'nın erken tanımlanması ve uygun antifungal tedavi başlanmasının mortalite ve morbidite açısından olumlu sonuçları olduğu bildirilmiştir (81). BT de görülen hastanın supin ve pron pozisyona getirilmesi ile yer değiştiren 'halo belirtisi' İPA'yı düşündürür (80). Akciğer mukormikoz olgularının %25'inde kavitasyon, %8'inde hava-hilal belirtisi görülebilmektedir. Hava-hilal belirtisinin varlığı masif hemoptizi ve mortalite ile yakından ilişkilidir (82).

USG veya BT ile yapılan görüntülemede karaciğer ve dalakta 'boğa gözü' görünümü dissemine kandidiyazis için karakteristiktir (79).

Halo belirtisi**Periferik buzlu cam****Hava-Hilal belirtisi****Kavite**

Şekil 3. İnvazif fungal enfeksiyonların radyolojik bulguları (83)

2.7.5. İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Tanısında Serolojik Yöntemler

Galaktomannan (GM) Antijeni: GM, *Aspergillus* spp ve diğer bazı küf mantarlarının (*Penicillium* ve *Fusarium* spp.) hücre duvarında bulunan mannan ve galaktofuranoz polimerlerinden oluşan bir moleküldür. Mantarın aktif büyümesi sırasında çevreye salınabilir. Serumda ve/veya BAL sıvısı örneklerinde enzim immunoassay (EIA) yöntemi ile GM'nin saptanması İA tanısında son dönemlerde oldukça faydalıdır (83).

Kemik iliği transplant hastalarında ve IA insidansının yüksek olduğu (%5-15) hematolojik maligniteli hastalarda GM'nin bir tarama testi olarak kullanılmasının oldukça önemli olduğu European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) tarafından belirtilmiştir. Sonuçlar spektrofotometre ile okunur ve optik yoğunluk indeksi olarak ifade edilir. Taramanın haftada en az iki kez 2 ile 3 günlük aralıklarla yapılmasını ve tek bir örnekte > 0.7'lik bir optik yoğunluk indeksini ve art arda 2 örnekte > 0.5'lik bir optik yoğunluk indeksi İA tanısı için anlamlı kabul edilmektedir (84).

Avrupa Kanseri / Mikoz Araştırma ve Tedavi Örgütü Çalışma Grubu (EORTC / MSG) kriterleri, mikrobiyolojik kanıtlar olmasa bile GM pozitifliği ile olası İA teşhisinin yapılabileceğini belirtmekte (7).

Serum galaktomannan indeksinin (GMI); bir tanı aracı olarak kullanılmasının yanında tedaviye yanıtın izlenmesinde de önemli bir araçtır (85). Galaktomannan düzeyinin seri takipleri ile serumda düzeyinin azalması ve antifungal tedavinin 6.haftasının sonunda normal değerlere dönmesi tedaviye yanıtı değerlendirme

kriterlerinden biridir (86,87). Anaissie ve ark. yaptığı bir çalışmada ilk olarak, tedavi sonrası serum GMI'nin normalleşmesinin ($<0.5'e$) sağkalım ile ilişkili olduğu belirtildi (88). Yapılan benzer bir çalışmada, Maertens ve ark. antifungal tedavinin başlamasından 6 hafta sonra GMI'nin normalizasyonunun ($<0.5'e$) hem yanıt hem de sağkalım ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (86).

BAL örneğinde yapılan GM testinin serum örneğinde yapılan teste oranla duyarlılığın daha yüksek ve özgüllüğün ise daha düşük olduğu bildirilmiştir. BAL'da GM optik indeksi <0.5 olduğunda IA teşhisini dışladığını, ancak optik indeksin >3 olduğunda ise kesin teşhisi desteklediği belirtilmiştir. Bu 2 limit arasındaki değerler tartışmalı olarak kabul edilmiştir (89).

GM testinin duyarlılığı profilaktik antifungal (posakonazol ve vorikonazol) tedavi alan hematolojik maligniteli ve kök hücre nakil alıcı hasta grubunda azalmıştır. GM sirkülasyonu önlenmektedir posakonazol ve vorikonazol profilaksisi ile (84).

İnvazif aspegillozda GM saptama performansını etkileyen biyolojik ve epidemiyolojik faktörler tablo 12 de belirtilmiştir (90).

Tablo 12. İnvazif aspegillozda GM saptama performansını etkileyen biyolojik ve epidemiyolojik faktörler

Biyolojik faktörler	Epidemiyolojik faktörler
-Enfeksiyon bölgesi	-Hasta nüfusu
-Enfeksiyona neden olan Asp.türleri	-Örnekleme stratejisi
-Enfeksiyon bölgesinde mikro ortam: besinler, oksijen seviyesi, pH	-Pozitif bir sonucun tanımı
-Antifungal ajanlara maruz kalma	-Enfekte hastanın tanımı
-Salınan galaktomannanın moleküler yapısı	-Enfeksiyon prevalansı
-Altta yatan durum / nötrojeni / immünosupresyon düzeyi	-Pozitiflik için cut-off değeri
-Böbrek temizliği, hepatik metabolizma	-Laboratuvar deneyimi
-Dolaşımdaki galaktomannan antikorları	-Beslenme faktörleri (galaktomannan içeren yiyecekler)
-Klinik numunenin saklanması	-Yarı sentetik β -laktam antibiyotiklerle tedavi

(1,3)-β-D-Glukan: 1,3-beta-D-glukan (BDG) testi, IFI'lerin teşhisi için oldukça önemli ve erken teşhis testlerinden biridir. BG, özellikle Candida ve Aspergillus türlerinin duvarında bulunan bir glikoz polimeridir (91,92). Mucorales ve Cryptococcus türlerinin hücre duvarında bulunmadığından mukormikoz ve kriptokok enfeksiyonu tanısında kullanılmaz. Birçok çalışmanın dahil edildiği meta-analizler sonucunda serum BDG testinin İFİ tanısı için duyarlılığı %60-80, özgüllüğü %80-90 olarak bildirilmektedir (93). Serumda değerlendirilir, eşik değer 80 pg/ml olarak belirlenmiştir (94).

Hemodiyaliz sırasında selüloz membranların kullanılması (95) ve BDG içerdiği belirlenen spesifik immünoglobulin ürünlerin, pamuklu gazlı bezlerin ve bazı ilaçların (lentinan, kretin, skleroglukan ve şizofilin dahil) kullanılması durumunda yanlış pozitiflikler bildirilmiştir (94).

Cryptococcal Antijen Testleri: Cryptococcus neoformans'ı çevreleyen polisakkarit yapılı kapsül, antijenik yapısı nedeniyle tanı amaçlı serolojik test olarak kullanılmaktadır (84). Cryptococcus Ag'yi serumda ve BOS'ta tespit etmeye yönelik lateks aglütinasyonu veya EIA olmak üzere iki test yöntemi kullanılmaktadır (96). Kriptokokal menenjitte beyin omurilik sıvısı (BOS) antijen testi duyarlılığının %97 olduğu bildirilmiştir (97). İlk testten en az 1 hafta sonra tekrar test edilen antijen titresinin tedaviye yanıt veren hastalarda 4 kat azaldığı bildirilmiştir (98).

Mannan/Anti-Mannan Testi: Mannan antijeni (Mn), Candida hücre duvar bileşeni olan polisakarid yapılı mannani, anti-mannan antikorları (anti-Mn IgG) mannan antijenine karşı oluşan IgG'leri tespit eder. En iyi sonuçlar ikisinin birlikte araştırılmasıyla elde edilir (99). Bu test, hepatosplenik (kronik) kandidiyaz tanısında kullanılabilir. Tanı değeri sınırlıdır (100).

2.7.6. Moleküler Yöntemler

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) doğru ve kesin tanı sunan, negatif prediktif değeri>%99 olan tanı yöntemidir (101). ESCMID (Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) tarafından 2018 yılında yayımlanan rehberde de kan ve BAL örneklerinde uygulanan PCR testlerinin diğer tanısal testlerle kullanımı sonucunda IFI tanısının daha erken dönemde ve daha özgül

olarak konabildiği belirtilmiştir (12). PCR yöntemi en erken pozitif sonuç veren test olması yönünden fungal enfeksiyonların tanısında oldukça önemlidir. Klinik bulgular ortaya çıkmadan yaklaşık 12 gün önce PCR pozitif olabilmektedir. PCR yöntemi, invaziv kandidiyazisin tanısında kültürden, invaziv aspergillozisin tanısında ise galaktomannan antijen testinden daha özgül olduğu belirtilmiştir (102).

Kanda uygulanan PCR testlerinde İA tanısını ekarte etmek için tek negatif sonuç yeterli olurken, İA tanısı koymak için iki pozitif sonuca gereksinim duyulmaktadır; nedeni ise testin özgüllüğünün daha yüksek olmasıdır (103).

2.7.7. Yeni Tanı Yöntemleri

Aspergillus Lateral Akım Cihazı: İnsan serumunda (Thornton,2008) ve daha sonra BAL sıvısında (Hoeningl ve diğerleri, 2012) Aspergillus antijeninin saptanması için yeni bir tanı aracı olan yanal akış cihazını (LFD) geliştirmiştir. İmmünokromatografik bir yöntem olan lateral akım cihazı, JF5 monoklonal antikoru kullanarak Aspergillus türlerine özgü ekstraselüler mannoproteini saptama esasına dayanır (104). Test 15 dakikada sonuçlandığından acil tedavi kararlarını vermede değerli bir araç olabilir (105). Aspergillus lateral akım cihazı henüz yaygın olarak kullanılan bir tanı yöntemi değildir (12).

Üriner Antijen (mAB476-Antijeni): Aspergillus türleri (A. terreus hariç) tarafından salgılanan galaktofuranoz antijenleri renal yol ile vücuttan temizlenmekte ve bu antijenler idrarda lateral akım cihazı yöntemi ile saptanabilmekte (106).

Pentraksin 3: Uzun bir pentraksin olan Pentraxin (PTX3); dentritik hücre, epitel hücreleri ve makrofajlar tarafından yaralanma ya da enfekte bölgelerden üretilir (107). 2002’de Garlanda ve Ark. tarafından yapılan bir çalışmada PTX3’ün A. fumigatus’un conidiasına bağlandığını ve PTX3’ü olmayan deneklerin İPA ya duyarlı olduğunu saptamışlar, bu da PTX3’ün antifungal doğal bağışıklık tepkisine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (108). PTX3, mantarların konidyal yüzeyinde kompleksler oluşturup bir opsonin gibi davranarak konidyanın tanınmasını ve fagositozunu artırır (109). PTX3’ün aspergillus enfeksiyonuna spesifik olmadığı bildirilmiştir (110).

2.8. Antifungal Tedavi Stratejileri

2.8.1. Proflaktik Antifungal Tedavi

Proflaksi yaygın olarak kullanılan bir tedavi stratejisidir; çünkü fungal enfeksiyon tanısı çoğunlukla konulması zor olmakla beraber antifungal tedavinin başlanmasındaki gecikmeler mortaliteyi arttırmaktadır (111,112,113,114). IFI sadece mortaliteyi ve morbiditeyi arttırmakla kalmayıp kemoterapi uygulamasının aksamasına, hastaneye yatış süresinde uzamalara ve antifungal tedaviyle ilişkili ek maliyetlere yol açabileceği için proflaktik tedavi önem kazanmaktadır (115,116,117).

Profilaksi için ideal bir antifungal bileşiğin güçlü ve geniş bir aktiviteye sahip olması hem oral hem de intravenöz olarak temin edilebilmesi ve düşük toksisite profiline sahip olması gerekir (118).

Kandidiyazis ve aspergillozda bildirilen mortalite %40-50, fusarioz ve zigomikozda bildirilen mortalite ise > %70 düzeyindedir (111,117).

2.8.1.1. Risk Sınıflaması

Hastalara gereksiz antifungal proflaksi verilmesi hem maliyet açısından hem de antifungal ilaçlara karşı gelişebilecek yan etki ve direnç nedeni ile tedavi başlamadan önce mutlaka risk sınıflaması yapılmalıdır (73,119,117).

IFI riski nötropenin süresi ve derinliği, uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı olarak artar. Ayrıca altta yatan hastalığa, konak ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik gösterir. Hastalar düşük risk, orta risk ve yüksek riskli grup olmak üzere 3 ana grupta incelenir (Tablo 13) (73,117).

Düşük Risk : Beklenen nötropenide kalma süresi < 7 gün olan hastalar

Orta Risk : Beklenen nötropenide kalma süresi 7-14 gün arası olan hastalar

Yüksek Risk: Beklenen nötropenide kalma süresi >14 gün olan hastalar

Tablo 13. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvazif Fungal Enfeksiyonlar İçin Risk Sınıflaması

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
*Beklenen nötropeni <7 gün *Standart kemoterapi uygulanan solid organ tümörleri *Birinci sıra konvansiyonel kemoterapi uygulanan NHL, HL, KLL, MM, MPH	*Beklenen nötropeni 7-14 gün *Yüksek risk grubuna girmeyen AML, ALL *Ototolog kök hücre nakli *Relaps/refrakter NHL, HL, KLL, MM, MPH *MDS azastidin ilk 3 kür	*Beklenen nötropeni >14 gün *Allojenik kök hücre nakli *Ağır ‘graft versus host’ hastalığı *İndüksiyon kemoterapisi alan relaps/refrakter AML *ALL yüksek risk® *AML gibi tedavi edilen MDS
NHL: Non-Hodgkin lenfoma; HL: Hodgkin lenfoma; KLL: Kronik lenfositer lösemi; MM: Multipl myelom; MPH: Myeloproliferatif hastalık; AML: Akut myeloid lösemi; ALL: Akut lenfoblastik lösemi; MDS: Myelodisplastik sendrom ®>55 yaş, refrakter, yoğun kemoterapi rejimi uygulanan		

2.8.1.2. Profilakside Kullanılan Antifungal Ajanlar

Azol (vorikonazol, flukonazol, itrakonazol), poliyen (amfoterisin B deoksikolat ve lipozomal amfoterisin B) ve ekinokandin (mikafungin, anidulafungin, kaspofungin) grubu antifungal ajanlardır (120,117).

Hematolojik maligniteli hastalarda en sık gözlenen fungal patojenler Candida ve Aspergillus türleridir.

Candida hedefleniyorsa profilakside tercih edilen ajan genellikle flukonazoldür. Hem IV hem de oral formunun bulunması, maliyetinin diğer azol grubu ilaçlara oranla daha uygun olması ve tolerasyonunun iyi olması gibi avantajlarının yanında Candida türlerine karşı etkinliği ekinokandinlere oranla daha düşük olması ve ayrıca C. crusei ve C. glabrata’nın flukonazole dirençli olması gibi dezavantajları mevcuttur (111,117).

Posakonazol; candida, aspergillus, zygomycetes ve fusarium türleri dahil olmak üzere çok geniş bir antifungal aktiviteye sahip azoldür (121).

Yapılan bir çalışmada itrakonazolün flukonazole göre daha fazla toksik etkili olduğu bildirilmiştir (122,123). Fakat flukonazol kabul edilebilir bir yan etki profili olmasına rağmen nötropenili hastalarda giderek daha sık enfeksiyon nedenleri arasında olan hifli mantarlara karşı etkinliği olmaması önemli bir dezavantajdır. İtrakonazol, aspergillus türleri dahil olmak üzere flukonazolden daha geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Nötropeni ve hematolojik maligniteli hastaları içeren çalışmaların bir meta analizi, itrakonazol ile proflaksinin flukonazol ile proflaksiden daha etkili olduğunu göstermiştir (111,124).

Vorikonazol, Candida türlerine flukonazole oranla daha geniş etki spektrumuna sahiptir. Ayrıca hem oral hem de iv formülasyonlarının olması gibi avantajları olduğu gibi flukonazole oranla daha fazla geçici görme bozukluklarına ve daha fazla hepatotoksisiteye neden olabilmek gibi dezavantajları vardır. Bazı kemoterapi ajanlarıyla etkileşime girebilmesi ise en büyük dezavantajıdır.

Hematolojik maligniteli hastalarda giderek insidansı artmakta olan aspergillus türlerine yönelik antifungal proflaksisi ön plana çıkmaktadır. Bu hastalarda proflakside çoğunlukla posakonazol ve vorikonazol tercih edilmekte olup flukonazolun aspergillus türlerine etkili olmadığı unutulmamalıdır (111,117).

Mikafungin ilk olarak Japonya'da 2002 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Hem invazif kandidemi hem de invazif aspergilloza karşı etkili olan ekinokandin sınıfından bir anti-fungaldır (4,125,126). A.B.D Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), hematopoietik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalara anti-fungal profilaksi için mikafungine onay vermiştir (126,127).

Lipozomal Amfoterisin B (L-AmB) hem iv olarak hem de inhaler olarak proflakside kullanılmaktadır. Yapılan birkaç prospektif ve retrospektif çalışma göstermiştir ki iv proflaktik L-AmB kullanımı ile hem kolonizasyonda kayda değer bir azalma hem enfeksiyonun tekrarlamasının daha geç olmasına katkı sağlanmış ve ayrıca hem IFI insidasında hem de mortalitede azalma sağlamıştır. İnhaler olarak verildiğinde bronşlarda ve alveolar makrofajlarda yüksek oranda tutulur ve sistemik dolaşıma geçmez. Dolayısıyla Candida türlerine karşı oral flukonazol tedaviye eklenmelidir (128,129).

2.8.2. Ampirik Tedavi

Ampirik strateji, geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen ve mikrobiyolojik araştırmalarda negatif sonuçlar elde edilmesine karşın açıklanamayan kalıcı ateş (çoğu araştırmada 3-7 gün) olması durumunda tercih edilmekte. IFI için ampirik tedavinin amacı, klinik olarak fungal enfeksiyonun kanıtlanmasından (ateş dışında) önce tedaviye başlamaktır (130,131).

Ampirik antifungal tedavide tercih edilecek ajan, profilakside kullanılan ilaçların etkili olmadığı fungal etkenleri dikkate alınarak başlanır (131,132).

Ateşe dayalı bu strateji, özellikle yüksek doz kortikosteroid ya da immünoşüpresif ilaç kullanan hastalarda klinik olarak ateş yokluğunda gelişen invazif mikozlar atlanabilir (131).

Ampirik tedavi 1980’lerde yapılan randomize kontrollü çalışmalarda tekrarlayan veya kalıcı ateş tedavisinde amfoterisin B’nin yararının gösterilmesi üzerine uygulanmaya başlayan bir tedavidir. Fakat amfoterisin B’nin nefrotoksisite, hipokalemi ve infüzyon ilişkili reaksiyon gibi yan etkilerinin fazla olması ampirik tedavide alternatif ilaçlara yönelmeye neden olmuştur. Bu nedenle de 1990’lardan bu yana yapılan faz 3 çalışmalarda L-AmB, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve kaspofunginin yararı gösterilmiştir (133,134,135,136,137,138,139,140).

Mikafunginin ampirik tedavideki faydası birkaç retrospektif çalışmada belirtilmiştir. Mikafunginin ampirik tedavide kullanımı ile tedavideki başarı oranının %40’tan %81’e yükseldiğini ve yan etki profilinin ise %5 olduğu belirtilmiştir. Mikafungin ile diğer antifungaller arasında yapılan randomize karşılaştırmalar olmasa da ileriye dönük yapılan prospektif tek yönlü çalışmalarda mikafunginin klinik yararlılığı gösterilmiş olup ayrıca böbrek yetmezliği ve hafif-orta düzeyde karaciğer yetmezliği durumlarında da doz ayarlaması gerekmemektedir. Dezavantajı ise C. Neoformans, fusarium türleri, trichosporon türleri ve mukor türlerine etkinliğinin düşük olmasıdır (127,133,141,142,143,144,145).

Başka bir çalışmada febril nötropenik hastaların ampirik antifungal tedavisinde L-AmB ile kaspofungin karşılaştırılmış ve ikisi de aynı oranda etkili bulunmuştur (140).

Vorikonazol ise L-AmB ile karşılaştırıldığında ise başlangıçta belirlenen “non-inferiority” kriterlerini sağlayamadığı için febril nötropenik hastaların ampirik

antifungal tedavisinde onay alamamıştır; fakat alternatif ajan olarak kullanılabilmektedir (139).

2.8.3. Preemptif Antifungal Tedavi

Preemptif yaklaşım, vücuttaki herhangi bir steril sıvı veya doku örneğinden herhangi bir patojen tanımlanmamasına rağmen; hastanın klinik belirtileri veya yapılan laboratuvar (GM veya BDG testi) ve/veya radyolojik görüntüleme bulguları (örneğin akciğer tomografisinde halo ile çevrelenmiş nodül) ile IFI tanısı konulmasını ifade etmektedir. Bu tedavi yöntemi hem gereksiz hem fazla antifungal kullanımını önler; ayrıca ilaçlar arası etkileşimin ve/veya toksisitelerin daha az oranda görülmesine olanak sağlar (130,146).

2.8.4. Hedefe Yönelik Antifungal Tedavi

2.8.4.1. İnvazif Kandidiyazis

Antifungal tedaviyi belirleyecek olan candida türlerinin saptanması ve duyarlılık testlerinin uygun bir şekilde yapılmasıdır. C.Parapsilosis dışındaki candida türlerine karşı ilk tercih edilecek antifungal ajanlar ekinokandin grubu ilaçlardır. C.Parapsilosis türü ise flukonazole daha duyarlıdır. C. krusei'ye bağlı infeksiyonlarda bir seçenek oral vorikonazoldür (147).

Kateter çıkarmanın kandidemi tedavisinde rolü uzun süredir tartışmalı olsa da son çalışmaların çoğunda kateterin çıkarılmasının olumlu sonuçları bildirilmiştir. Garnacho-Montero ve Ark. tarafından yapılan çalışmada kandidemde santral venöz kateterin çıkarılmasının düşük mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (147,148).

Nötropeniden çıkılmasına rağmen devam eden ateş varlığında hepatosplenik kandidiyazis düşünülmelidir. Amfoterisin lipid formülasyonları (3-5 mg / kg/gün), flukonazol veya kaspofungin (70 mg yükleme dozu, ardından günlük 50 mg) tedavide tercih edilebilir. Hepatosplenik lezyonlar kalsifiye oluncaya kadar veya tamamen kaybolana kadar antifungal tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir (2,146,149).

Candida türlerine bağlı SSS enfeksiyonlarının tedavisinde tercih edilen ilaçlar L-AmB, flukonazol ve vorikonazoldur. Tedaviye belirtilerin düzelmesinden sonra en az 4 hafta daha devam edilmelidir (146,149,150).

2.8.4.2. İnvazif Aspergilloz

İPA tedavisi için ilk seçenek vorikonazoldur. Tedavide yararlanabilecek bir diğer antifungal ise L-AmB (3mg/kg/gün) dir.

AGIHO çalışma grubu kaspofungini İPA tedavisinde birinci basamak tedavide bir seçenek olarak kabul etmektedir. İPA tedavisinde mikafungin ve anidilafungin etkinliği ile ilgili yeterli veri yoktur (13).

Posakonazol, 2005 yılında aspergillozun ikinci basamak tedavisi için onay almıştır (4).

SSS'ye geçişi oldukça iyi olduğundan serebral aspergillozun tedavisinde de ilk seçenek vorikonazoldür (146,151)

Genel olarak antifungal tedaviye İA belirti ve bulgularının tamamen iyileştiği, rezidü skar görünümü oluşana kadar devam edilmelidir. Tam doz tedavinin 14. gününden sonra ilk klinik yanıtın varlığı değerlendirilmelidir (146)

2.8.4.3. İnvazif Zigomikoz (Mukormikoz)

Daha çok alt solunum yolları, paranazal sinüsleri ve SSS etkilenmektedir. Zigomikoz tedavisinde ilk seçenek L-AmB veya AmB lipid kompleksi (ABLC)'dir (en az 5 mg/kg/gün).

Hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre transplantı alıcılarındaki mukormikozda antifungal tedavi Tablo 14'te gösterilmiştir (77,146).

Tablo 14. Hematolojik maligniteli hastalar ve kök hücre transplant alıcılarındaki mukormikozda antifungal tedavi

Tedavi Seçeneği	Yorum
Antifungal tedavi, cerrahi debridman ve altta yatan durumun yönetimi	Multidisipliner yaklaşım
L-AmB	SSS enfeksiyonu için, ilk 28 gün, 10mg/kg/gün
ABLC	SSS enfeksiyonu hariç, 5mg/kg/gün
Posakonazol	4*200 mg/gün veya 2*400 mg/gün
L-AmB: Lipozomal amfoterisin B, ABLC: Amfoterisin B lipid kompleksi SSS: Santral sinir sistemi	

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

01.01.2014-31.07.2020 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde yatış öyküsü olan 18 yaş ve üzeri hastalardan HRCT'de invazif fungal enfeksiyon bulgusu olan 84 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Çalışma Planı

Retrospektif olarak hasta bilgilerine hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sistemi (Probel) üzerinden ulaşılabilecektir. Elde edilecek veriler ile IFI'nin antifungal tedavilere yanıtının ve hastaların sağkalımı üzerine etkilerinin istatistiksel analizi yapılacaktır.

Hastaya ait epidemiyolojik faktörler, NEU düzeyi, tedavide kullanılan antifungal ajanlar ve tedaviye yanıt durumları, kan kültür sonuçları incelendi.

Tablo 15. Hastalarda bakılan veriler

Yaş ve cinsiyet
Tanı
Vücut ısı
WBC ve NEU sayısı
Kan kültür sonuçları
Komorbid hastalık durumu
Verilen kemoterapötik tedaviler
Verilen antifungal tedaviler
Tanı tarihleri ve ölen hastaların ölüm tarihleri

3.3. Etik Kurul Formu

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.04.2021 tarihli 228 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 18.0 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare (Chiquare) testi kullanıldı. Sağkalım analizlerine Kaplan-Meier ve Cox Regression testiyle bakıldı. Bu testlerde p (olasılık) değerinin 0.05' ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.



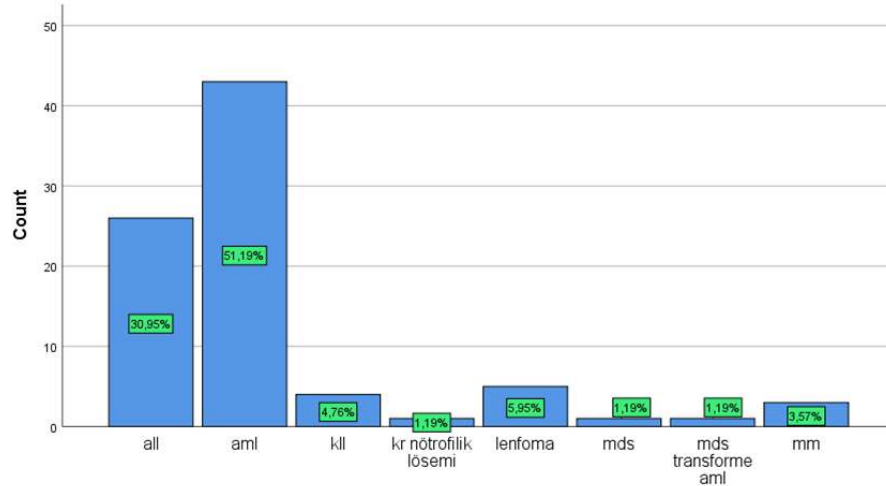
4. BULGULAR-VERİLER

Dicle üniversitesi hastanesi hematoloji servisinde yatan ve IFI tanısı alan 84 hastanın verileri analiz edildi. Hastaların 54'ü (%64,3) erkek, 30'u (%35,7) kadındı. Ortalama yaş $44,7 \pm 16,66$, erkek kadın oranı 1,8 olarak bulundu. 29 (%34,5) hasta 40 yaş altında iken 55 (%65,5) hasta 40 yaş üstünde idi.

Tablo 16. Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

Erkek hasta sayısı	54 (%64,3)
Kadın hasta sayısı	30 (%35,7)
Erkek kadın oranı	1,8/1
40 yaş altı hasta sayısı	29(%34,5)
40 yaş üstü hasta sayısı	55(%65,5)
Hastaların yaş ortalaması	$44,7 \pm 16,6$

Çalışmaya dahil edilen 65 (%77,4) hastanın ex olduğu, 19 (%22,6) hastanın ise sağ olduğu tespit edildi Hastaların 43 (%51,2) ü akut myeloid lösemi (AML), 26 (%31) sı akut lenfoblastik lösemi (ALL), 5 (%6) i lenfoma, 4 (%4,8) ü kronik lenfositer lösemi (KLL), 3 (%3,6) ü multipl myelom (MM), 1 (%1,2) kronik nötrofilik lösemi, 1 (%1,2) i myelodisplastik sendrom (MDS) ve 1 (%1,2) i MDS transforme AML tanılı idi (Şekil 4).



Şekil 4. Primer Hastalıkların Dağılımı

Komorbid hastalığı olan 19 (%22,6) hasta var iken 65 (%77,3) hastanın ise komorbid hastalığı yoktu. Komorbid hastalığı olan hastaların 15 (%78,9) i ex olmuş, komorbid hastalığı olmayan hastaların ise 50 (%76,9) si ex olmuştur. Komorbid hastalığı olan hastalarda ortalama sağkalım (OS) 22,8 ay (Standart sapma:5; CI:12,9-32,6) iken komorbid hastalığı olmayanlarda OS 20,4 ay (Standart sapma:2,5; CI:15,5-25,4) olarak saptandı. İstatiksel olarak sağkalım ile komorbid arasında anlamlı ilişki saptanmadı (P:0,54).

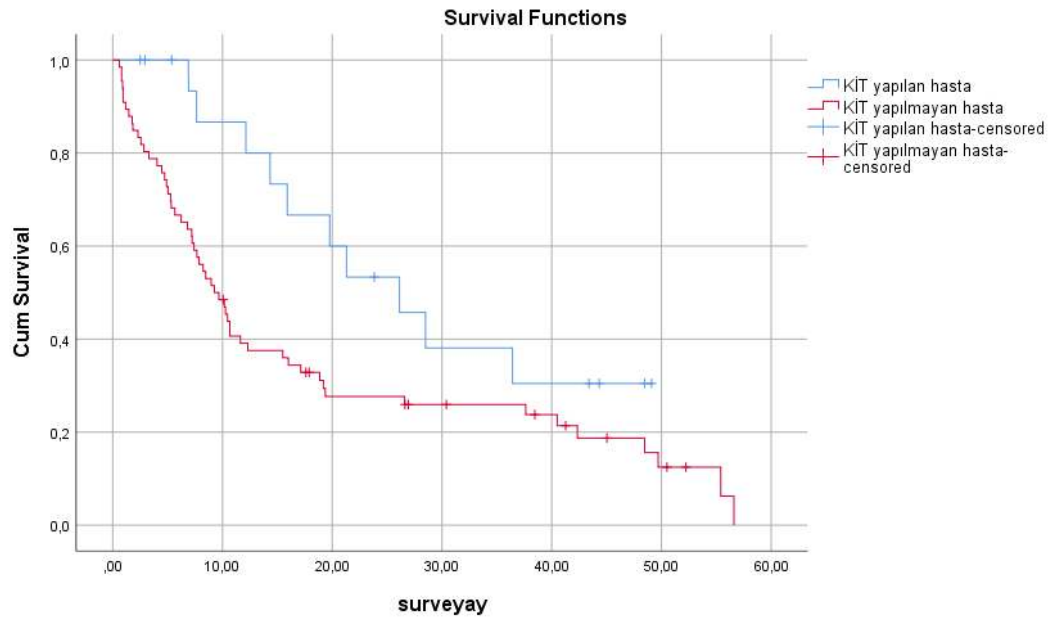
Tablo 17. Komorbid hastalık varlığı ile ortalama sağ kalım arasındaki ilişki

Komorbid hastalık	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
Var	19	15	%21,1	22,3	0,54
Yok	65	50	%23,1	20,4	

Hastaların izlem süresi 17,40±16,31 ay, OS süresi 20,9±2,6 ay olarak saptandı. Hastalarımızın 80'inde (%95,2) FEN atağı gelişti. FEN atağı kemoterapi başlangıcından ortalama 7,06±5,08 gün sonra gelişti. FEN atağı gelişimi esnasında ortalama NEU sayısı 0,25±0,37 olarak saptandı. Hastanede profilaktik antifungal kullanımı ortalama 12,9±10,1 gün olarak saptandı. Hastalardan ortalama 4,38±3 kez

kan kültürü alındığı ve kültürü sonucu anlamlı kabul edilen kültür sayısı ise $0,54 \pm 0,8$ kez olarak saptandı.

Hematolojik hastalık ve antifungal tedaviye yanıtı olan hasta sayısı 20 (%23,8) iken tedavi yanıtı olmayan hasta sayısı 64 (%76,2) olarak saptandı. Kemik iliği transplantasyonu (KİT) ihtiyacı olmayan veya yapılmayan 66 (%78,6), 15 (%17,8) hastaya allojenik KİT yapılmış olup 8 (%9,5) hastada Graft-Versus-Host Hastalığı gelişmiş, 7 (%8,3) hastada ise Graft-Versus-Host Hastalığı gelişmemiş, 3 (%3,6) hastaya ise otolog KİT yapılmıştır. KİT ihtiyacı olmamış veya yapılmamış 66 hastanın 11 (%16,7) i, KİT yapılan 18 hastanın ise 8'i (%44,4) sağdır. KİT yapılan ve IFI gelişen hastalarda OS 28,4 ay (Standart sapma: 4,1; CI:20,3-36,4), KİT yapılmayan ve IFI gelişen hastalarda ise OS 18,7 ay (Standart sapma: 2,4; CI:13,8-23,5) olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P:0,042) (Şekil 5).



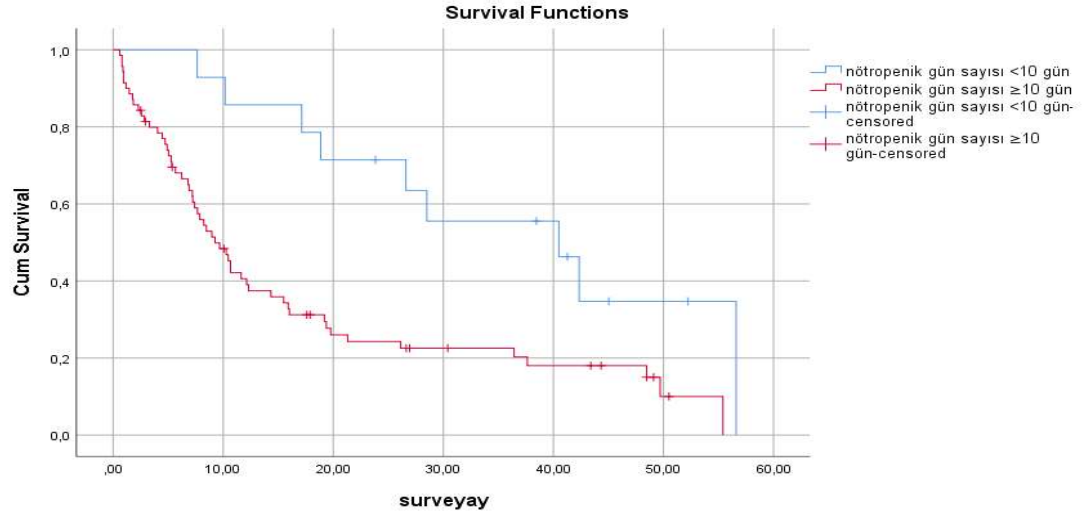
Şekil 5. Kemik iliği transplantasyonu ile survey arasındaki ilişki

Tedavide en sık başlanan 2 kemoterapi rejimi 53 (%63,1) hasta ile remisyon indüksiyon ve 22 (%26,2) hasta ile kurtarma tedavileri olmuştur. Remisyon indüksiyon alan hastaların 15 (%28,3) i sağ iken kurtarma tedavisi alan hastaların 1 (%4,5) i sağ olarak saptandı. Tedaviler en sık AML ve ALL hastalarına verilmiştir. Antibiyoterapi tedavisi olarak hastalara %67,9 primer protokol tedavisi ve %32,1

protokol dışı tedavi başlandı. Primer protokol olarak hastalara en sık başlanan tedavi protokolü %59,5 ile piperasilin tazobactam, protokol dışı başlangıç olarak en sık başlanan protokol ise %10,7 ile karbapenem oldu. Protokol dışı başlangıçta antifungal tedavi başlanan hasta sayısı 8 (%8,4) oldu. Primer protokol öncesi proflaktik antibiyotik kullanımı %88,1 olarak saptandı. Proflaktik antibiyotik olarak en sık %85,7 ile trimetoprim-sulfametaksazol, proflaktik antifungal olarak en sık %72,6 (61) ile itrakonazol kullanılmıştır. Tedavi modifikasyonu %96,4 hastada yapılmış olup en sık %50 ile karbanepem + glikopeptit + antifungal tedavi modifikasyonu yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardaki en kısa nötropenik gün sayısı 5 iken en uzun nötropenik gün sayısı ise 78 olarak saptanmış olup ortalama nötropenik gün sayısı $23,56 \pm 13,1$ gün olarak saptandı. FEN gelişen hasta sayısı 80 (%95,2) olarak saptandı. Ateş yanıtı alınan hasta sayısı 58 (%69), ateş yanıtı alınamayan hasta sayısı 22 (%26,2) oldu. Nötropenik gün sayısı arttıkça IFI gelişme oranı artmakta olup 70/84 hastada nötropenik gün sayısı 10 ve üzerindedir. Nötropenik gün sayısı 10 un altında olan hastalarda OS 36,5 ay (Standart sapma :5,2; CI:26,2-46,7), 10 gün ve üzerinde olan hastalardaki OS ise 17,6 ay (Standart sapma:2,3; CI:13-22,1). Nötropenik gün sayısı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (P:0,005) (Tablo 18 ve Şekil 6).

Tablo 18. Nötropenik gün sayısı ile ortalama sağkalım arasındaki ilişki

Nötropenik gün sayısı	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
<10	14	9	%37,7	36,5	0,005
≥10	70	56	%20	17,6	



Şekil 6. Nötropenik gün sayısı ile sağkalım arasındaki ilişki

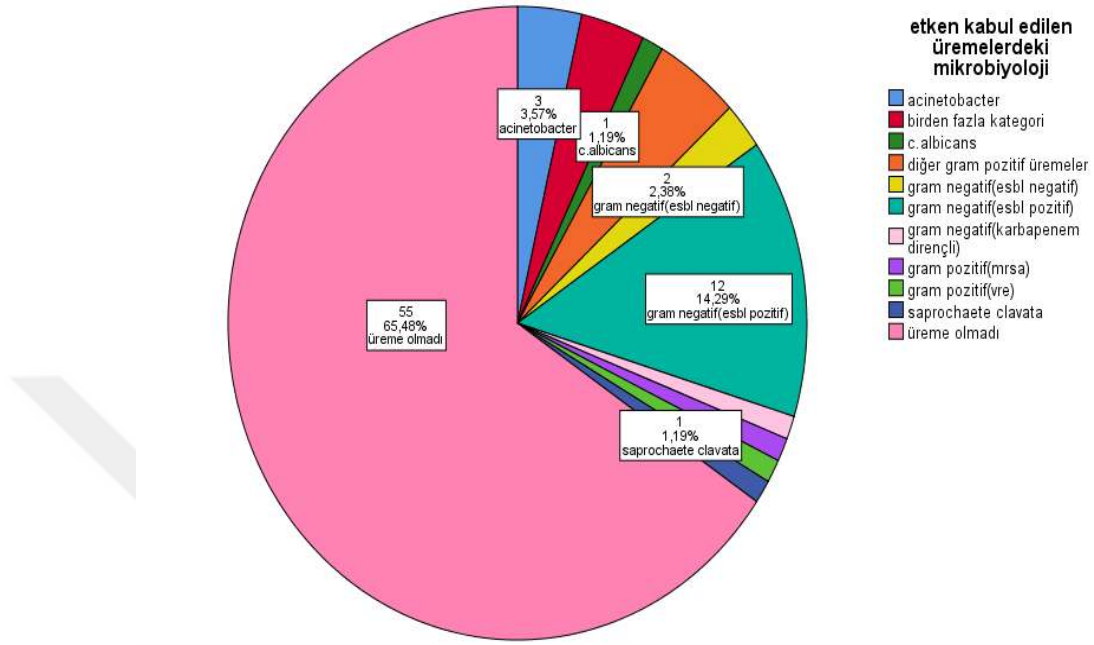
IFI nedeni ile başlanan antifungal tedaviler 68 (%81) hastada vorikonazol, 16 (%19) hastada lipozomal amfoterisin B (L-AmB) olarak saptandı. Tedavi esnasında antifungal salvage yapılan hasta sayısı 13 (%15,5), yapılmayan hasta sayısı 71 (%84,5) olarak saptandı. Salvage amaçlı en sık kullanılan 2 antifungal ilaç %13,1 ile L-AmB ve %2,4 ile vorikonazol oldu. Tedavide L-AmB başlanan hastalardaki OS $16 \pm 4,3$ ay, vorikonazol başlanan hastalardaki OS $22,3 \pm 2,6$ ay olarak saptandı. İstatiksel olarak başlanan antifungal tedavi ile sağkalım arasında anlamlı farklılık saptanmadı (P: 0,206).

Tablo 19. Antifungal tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki

Antifungal Tedavi	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
Vorikonazol	68	50	%26,5	22,3	0,206
L-AmB	16	15	%6,3	16,7	

Glikopeptit başlanmasında en sık 2 nedeni %51,2 ile ateş kontrolü sağlanamaması ve %14,3 ile deri ve yumuşak doku enfeksiyonu olur iken karbapenem başlanmasında en sık 2 neden %56 ile ateş devamı ve %20,2 ile pnömoni oldu. Etken kabul edilen kültür üremelerinde en sık karşılaşılan etken

%14,29 ile gram negatif (ESBL pozitif) bakteriler oldu. 3 (%3,5) hastada acinetobacter, 1 (%1,19) hastada ise C. albicans üremesi oldu. 55 (%65,4) hastada kan kültüründe üreme olmadı (Şekil 7).



Şekil 7. Kan kültür sonuçlarına göre mikrobiyolojik dağılım yüzdesi

Hastaların ortalama yatış süresi $33,7 \pm 14,6$ gün olarak saptandı. Yatış süresi 15 günün altında olan 7 (%8,3) hasta var iken 15 gün ve üzerinde olan ise 77 (%91,6) hasta vardı. Yatış süresi 15 günün altında olan hastalarda OS 29,7ay (Standart sapma:5,7; CI:18,5-40,9) ,15 gün ve üzerinde yatış süresi olan hastalardaki OS ise 20 ay (Standart sapma:2,3; CI:15,3-24,6) idi. Yatış süresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (P:0,23).

Tablo 20. Yatış süresi ile ortalama sağkalım arasındaki ilişki

Yatış süresi	Hasta sayısı	Ölen hasta sayısı	Sağkalım	OS süresi (ay)	P değeri
<15 gün	7	5	%28,6	29,7	0,23
≥15 gün	77	60	%22,1	20	

Çekilen Toraks BT görüntülerinin ve radyolojik raporlarının incelenmesiyle, bu hastaların Toraks BT'lerinde en sık görülen bulgular belirlendi (Tablo 21).

Tablo 21. IFI Saptanan Hastaların Toraks BT'lerinde Sık Görülen Bulgular

	N (%) (n=274)
Nodül	38(13,8)
Buzlu cam opasitesi	48(17,5)
Plevral effüzyon	29(10,5)
Atelektazi	30(10,9)
Halo işateri	24(8,7)
Nodüler konsolidasyon	41(14,9)
Hiler-Mediastinal LAP	17(6,2)
Kavitasyon	10(3,6)
Perikardiyal effüzyon	7(2,5)
Tomurcuklu ağaç görünümü	11(4)
Hava-hilal bulgusu	1(0,3)
Ters halo	6(2,1)
Mozaik perfüzyon	12(4,3)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

İmmün sistemi baskılanmış hastalar, özellikle hematolojik malignitesi olan ve allojenik/ otolog KİT alıcıları olan hastalar yaşamı tehdit edici IFI gelişimi açısından yüksek risk taşırlar. Hematolojik maligniteli hastalarda IFI önemli bir mortalite ve morbiditede nedenidir. Başarılı kök hücre nakil uygulamaları, kan transfüzyonları, koloni stimüle edici ajanların kullanımı, geniş spektrumlu antimikrobiyallerin kullanımı ve gelişmiş tanı teknikleri sayesinde hastaların yaşam süreleri uzamakta; fakat immünsüpresif geçirilen sürenin uzaması sonucunda çok sayıda fırsatçı patojen hematolojik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (2,26,73,152,153,154,155).

IFI; hematolojik maligniteli hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olması yanında ayrıca hastanede yatış süresini uzatmakta ve sağlık bakımı harcamalarında önemli bir artışa neden olmaktadır (156,157,158,159)

Antifungal tedaviyi başlatma kararı ve tedavi seçimi çeşitli faktörlerin (risk sınıflaması, daha önce antifungal kullanımı, ilaç-ilaç etkileşimi, lokal epidemiyoloji, eşlik eden komorbiditeler, genel maliyet gibi) dikkatlice değerlendirilmesi gerekmektedir (158).

Fungal epidemiyolojide dinamik değişikliklerin olması, etkenlerin direnç profilinin farklı olması, tanı amaçlı kullanılan tekniklerin yetersizlikleri nedeni ile invaziv fungal enfeksiyonların yönetimi oldukça zordur (160,161,162,154). Dolayısıyla IFI tedavi yaklaşımında lokal epidemiyoloji çok önem arz etmektedir.

Moleküler tanı yöntemlerinde (örneğin; GM antijeni ve (1,3)- β -D-glukan tahlilleri gibi kültüre dayalı olmayan serum biyobelirteçleri) ve yüksek çözünürlüklü radyolojik görüntülemeindeki gelişmeler, tanısal yaklaşımımızı geliştirmiştir. Bu tanısal testlerin erken kullanımı, önleyici tedavinin erken başlatılmasına yardımcı olur (158). IFI tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen IFI ilişkili mortalite yüksek seyretmektedir. Bu nedenle antifungal profilaksi IFI için yüksek riskli hastalarda tedavide önemli bir yere sahiptir (57,161).

Bu çalışma ile hastanemizde hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan ve/veya kök hücre nakil alıcısı olan hasta grubunda gelişen invaziv fungal hastalıkların değerlendirilmesi ve antifungal kullanım pratiklerinin analiz edilerek merkezimizin lokal epidemiyolojisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda hematoloji servisi ve kök hücre nakil ünitesinde Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında yatarak izlenen ve IFI gelişen 84 epizod İFİ risk faktörleri ve İFİ gelişen hastalarda sağ kalıma etki eden faktörler, profilaktik ve tedavi amaçlı kullanılan antifungal ajanların sağkalıma etkisi karşılaştırılmıştır.

Literatürde yapılan çalışmalarda akut lösemili hastalar arasında AML hastalarının IFI gelişimi açısından ALL hastalarına oranla daha riskli grup olduğu bildirilmiştir. Bu durum AML'deki intrinsik fonksiyonel defekt veya tedavi başlangıcında nötrofil sayısındaki göreceli azalma ile ilişkilendirilmiştir (112). Auberger ve Ark. tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmaya dahil edilen ve IFI gelişen hematolojik maligniteli hastaların %48'inin (80 hasta) AML, %20'sinin (33 hasta) ise ALL tanılı olduğu (163), Chamilos ve Ark. tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada ise IFI gelişen hematolojik maligniteli hastaların %41,7 sinin (131 hasta) AML, %17,8'nin (56 hasta) ise ALL tanılı olduğu (164) ve Pagano ve Ark. tarafından yine 2006 yılında yapılan 11,802 hematolojik maligniteli hastanın dahil edildiği çalışmada ise 543 hastada IFI gelişmiş olup bu hastaların 373'ünün (%69) AML tanılı olduğu bildirilmiştir (161). Emilia ve Ark tarafından 2020 yılında yapılan IFI gelişen 87 hematolojik maligniteli hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların 36'sının (%41,4) AML tanılı olduğu bildirilmiştir (165). Türkiye'de Müge ve Ark tarafından 2014 yılında 99 hematolojik maligniteli hastada gelişen FEN ataklarının değerlendirildiği bir çalışmada FEN ataklarının %46,5'i akut myeloblastik lösemi (AML), %16,1'i akut lenfoblastik lösemi (ALL) olarak bildirilmiştir (166). Yine ülkemizde Aslı ve Ark tarafından 2020 yılında Hacettepe Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada ise hem AML hem de ALL hastalarında IFI insidansı %33 olarak bulunmuştur (167).

Hasta demografisine ve IFI risk faktörlerine baktığımızda çalışmamızda 84 fungal epizodun çoğunlukla AML (43; %51,1) ve ALL (26; %31) hastalarında geliştiği ve literatür verileri ile uyumlu olarak AML hastalarında daha sık görüldüğü saptanmıştır.

Melissa ve Ark tarafından 2019 yılında 135 AML hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların 90'ı (%66,6) posakonazol, 45'i (%33,3) ise ıtrakonazol profilaksisi almış olup profilaksi başarısızlığı ıtrakonazol kolunda %88(79/90), posakonazol kolunda ise %33(15/45) olarak bildirilmiştir ($P<0,001$) (168).

Mauricette ve Ark. yaptığı 602 AML/MDS tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada profilaktik ıtrakonazol, flukonazol ve posakonazol kullanımı ile IFI gelişim oranları (sırasıyla %1-%7; $P<0,01$, %2-%8; $P<0,001$) ve sağkalım oranları ($P=0,01$) karşılaştırılmış olup posakonazol profilaksisinin ıtrakonazol ve flukonazol profilaksisinden daha üstün olduğu bildirilmiştir (169)

Oliver A. Cornely ve Ark. tarafından yapılan 602 AML ve MDS tanılı hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalara kemoterapi aldıkları dönemde IFI gelişimini önlemek amaçlı verilen posakonazol, ıtrakonazol ve flukonazol profilaksisi etkinliği karşılaştırılmış olup 304 (%50,4) hasta posakonazol, 298 (%49,6) hasta ise ıtrakonazol/flukonazol profilaksisi almıştır. Posakonazol profilaksisi alan hastaların 14'ünde (%4,6), ıtrakonazol/flukonazol profilaksisi alan hastaların 33'ünde (%11) IFI gelişmiştir ($P=0,003$). IFI ilişkili ölüm 21 hastada bildirilmiş olup hastaların %1,6 (5/304) posakonazol kolunda, %5,3 (16/298) ıtrakonazol/flukonazol kolunda gerçekleşmiştir ($P=0,01$). Araştırmanın sonunda posakonazol ile profilaksi kanıtlanmış veya muhtemel IFI'nin önlenmesinde ve sağkalım etkinliği açısından flukonazol veya ıtrakonazol ile profilaksiden üstün olduğu belirtilmiştir (111).

Bizim çalışmamızda 43 AML hastasından 21' i (%48,8) posakonazol profilaksisi, 22' si (%51,2) ise ıtrakonazol profilaksisi almış olup posakonazol kolunda ortalama sağkalım 20,4 ay, ıtrakonazol kolunda ortalama sağkalım 16,3 ay olarak saptanmış olup istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($P=0,4$). Posakonazol etkinliğinin sağkalımda avantajı izlenmemiş olup çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasına ve çalışmamın retrospektif olarak yapılmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Jean ve Ark. yaptığı bir çalışmada hastaların komorbid hastalıklarının (756 hastada KAH %4,9 (37), DM %3,7(28), KOAH %2,6(20) olarak saptanmış) varlığı nötropeni gelişimi ve komplikasyonlar açısından önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamıza dahil edilen hastaların primer hematolojik hastalıklarına eşlik eden komorbiditelerinin oranları şöyleydi: %8,3 (7) KAH, %4,7 (4) DM ve KOAH, %3,5 (3) HT, %1,19 (1) KBH ve %4,7 (4) diğer olarak adlandırılan gruptaydı. Komorbid hastalığı olan hastalarda ortalama sağkalım 22,8 ay iken komorbid hastalığı olmayanlarda sağkalım 20,4 ay olarak saptandı. İstatistiksel olarak sağkalım ile komorbid hastalıkların varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmadı

(P:0,54). Bu durum çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve hematolojik hastalık ve yaş açısından homojen gruplar olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda mortalite ile sonuçlanan 65 fungal epizod incelendiğinde 15(%23) hastaya komorbid durumun eşlik ettiği, mortalite ile sonuçlanan ancak komorbid durum eşlik etmeyen 49 (%77) hastanın hematolojik malignitesinin remisyonunda olmadığı saptandı. Tedavi başarısızlığında primer hematolojik malignitenin remisyonunda olmayışının etkili olduğu sonucu çıkarılabilirse de çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasının da bu sonucun ortaya çıkmasında etkili olabileceği göz ardı edilmemelidir. Bu konu ile ilgili daha geniş seriler ile yapılan randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ayrıca aynı çalışmada hastanede yatış süresinin uzaması da IFI gelişimi ve sağkalım için önemli bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (20). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yatış süresi 33,7 gün olarak saptandı. Yatış süresi 15 günün altında olan 7 (%8,3) hasta var iken 15 gün ve üzerinde olan ise 77 (%91,6) hasta vardı. Yatış süresi 15 günün altında olan hastalarda ortalama sağkalım 29,7 ay, 15 gün ve üzerinde yatış süresi olan hastalardaki ortalama sağkalım ise 20 ay olarak saptandı. Yatış süresi az olan hastalarda sağkalım daha uzun olarak izlenmiştir.

Hematolojik maligniteli hastalarda yoğun sitotoksik kemoterapi tedavileri, kök hücre nakil tedavisi, yüksek doz kortikosteroid tedavilerinin uygulanması konak savunma mekanizmasında zayıflamaya neden olarak IFI riskini artırmaktadır. Küf infeksiyonları; %43'ü indüksiyon, %28'i reindüksiyon, %21'i kurtarma, %8'i konsolidasyon amaçlı kemoterapi verilen dönemlerde görülmektedir (73,170). Bizim çalışmamızda antifungal tedavi başlanmasını gerektiren epizodlar literatür verileri ile uyumlu olup hastaların %63,1'i indüksiyon-reindüksiyon amacı ile ve %26,2 'si ise kurtarma tedavisi amacı ile kemoterapi alan hastalarda gelişmiştir. Kurtarma tedavisi verilen hasta sayımızın az olması nedeni ile kurtarma tedavisi alan hastalarda IFI gelişim oranı daha düşük saptanmış olabileceği düşünüldü.

IFI spesifik olmayan belirti ve bulgular ile karşımıza çıkmaktadır. Serolojik testlerde, moleküler yöntemlerde ve görüntüleme yöntemlerinde gelişme olmasına rağmen spesifik belirti ve bulgular olmaması tanı konulmasında gecikmeler olmasına neden olmaktadır. Klinik pratikte en sık belirti olarak ateş görülmektedir. Ancak

konak savunmasındaki yetersizlikler nedeni ile fungal enfeksiyon tablosu her zaman ateş ile karşımıza çıkmayabilir.

Yeşim ve Ark tarafından 2015 yılında Ankara’da yapılan 72 epizodun dahil edildiği bir çalışmada fungal enfeksiyon odağı akciğer olan 43 epizodun 7’sinde (%9,7) tanı sırasında ateş bulgusu saptanmadığı bildirilmiştir (171).

Bizim çalışmamızda da fungal enfeksiyon odağı akciğer olan 84 epizodun 4’ünde (%4,8) tanı sırasında ateş bulgusu saptanmamıştır.

Nötropeni süresi enfeksiyon sıklığını ve ağırlığını belirlemede önemli bir faktördür. Uzun süreli nötropenide enfeksiyon epizodları daha sık ve ağır seyretmektedir (5,173,174). Walsh TJ ve Ark. yaptığı bir çalışmada nötropenik gün süresi uzadıkça IFI riskinin arttığı ve sağkalımın kısaldığı bildirilmiştir (4). Yine Mauricette ve Ark. yaptığı bir başka çalışmada da nötropenik gün süresi ve şiddeti ile doğru orantılı olarak IFI riskinin arttığı ve nötropenik gün süresi uzadıkça sağkalımın azaldığı bildirilmiştir (169). Bizim çalışmamızda nötropenik gün sayısı 10 nun altında olan 14 hasta var iken nötropenik gün sayısı 10 ve üzerinde olan 70 hasta vardı. Nötropenik gün sayısı 10 un altında olan hastalarda ortalama sağkalım 36,5 ay, 10 gün ve üzerinde olan hastalardaki ortalama sağkalım ise 17,6 ay. Nötropenik gün süresi ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (P:0,005).

Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu/mantar çalışma grubu (EORTC / MSG), IFI’leri teşhis kesinliğine dayalı olarak kanıtlanmış, olası veya mümkün olarak tanımladı (7,154).

Kanıtlanmış İFİ tanısı için enfeksiyon odağından alınan örnekte etkenin histopatolojik olarak gösterilmesi veya kültürde üretilmesi gerekmektedir. Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların hiçbirinde doku örnekleme veya BAL örnekleme yapılmamıştır. Bu durum daha çok hastaların genel durumlarının iyi olmaması ve çoğunlukla da trombositopenik olmaları invaziv tetkiklerin yapılmasına olanak vermemesinden kaynaklanmaktadır.

R. Herbrecht ve Ark. tarafından yapılan bir çalışmada İA başlangıç tedavisinin 12. haftasında vorikonazol ile amfoterisin B nin sağkalıma etkisi karşılaştırılmış olup vorikonazol kolundaki 343 hastanın ortalama sağkalım oranı %70,8 iken amfoterisin B kolundaki 421 hastanın ortalama sağkalım oranı %57,9

olarak bildirilmiş olup vorikonazol ile tedavide sağkalımın daha uzun olduğu belirtilmiştir (Hazard ratio: 0.59) (81).

R. Wilson ve Ark. yaptığı 342 hastanın dahil edildiği bir çalışmada vorikonazol içeren rejim ile vorikonazol içermeyen rejim ile tedavi edilen hastalar karşılaştırılmış olup vorikonazol içeren rejim ile tedavi edilen hastalarda tedavi yanıtının ve İA'ya atfedilebilir mortalite açısından daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (%5'e karşı %56; $p < 0,0001$) (174).

Bizim çalışmamızda tedavide L-AmB başlanan hastalardaki ortalama sağkalım 16,7 ay ve vorikonazol başlanan hastalardaki ortalama sağkalım 22,3 ay olarak saptandı. İstatiksel olarak başlanan antifungal tedavi ile sağkalım arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($P: 0,206$).

KİT hastaları uzun süreli şiddetli nötropeni ve graft-versus-host hastalığı (GVHD) açısından yüksek risk altındadır (175). Allojenik KİT hastalarında IFI diğer immünsüpresif hastalara göre daha yüksek bir mortalite oranına sahiptir ve bu hastalardaki ölümün önde gelen nedeni olarak kabul edilmektedir. Sánchez-Ortega ve Ark. tarafından yapılan ve toplam 49 allojenik KİT alıcısının dahil edildiği çalışmada itrakonazol profilaksisi ile posakonazol profilaksisi karşılaştırılmış olup posakonazol profilaksisinin itrakonazol ile profilaksiden daha etkili şekilde IFI insidansını azaltabileceği ve sağkalımı iyileştirebileceği bildirilmiştir (%91'e karşı %56; $P = 0.003$) (176). Tayvan'daki Ulusal Kapsamlı Kansere Ağı, nötropenik allojenik HSCT hastaları için profilakside ilk tercih olarak flukonazol veya mikafungini önermiştir. Vorikonazol, posakonazol ve amfoterisin B ise alternatif olarak önerilmiştir (177,178). DGHO kılavuzunda, uzamış nötropeni sırasında IFI'nin önlenmesinde flukonazole kıyasla posakonazolün tercih edilmesi önerilmiştir (179).

Çalışmamıza dahil edilen toplam 15 allojenik KİT epizodundan 9'u (%60) posakonazol, 6'sı (%40) ise itrakonazol profilaksisi almıştır. Profilaktik posakonazol ve itrakonazol kullanımının allojenik KİT hastalarının sağkalımı üzerine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (29,6 aya karşı 24,4 ay; $P = 0,42$). Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olmasının istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamasında etkili olabileceği düşünülmüştür.

Mitsutoshi Kurosawa ve Ark tarafından 2012 yılında 597'si HSCT geçirmiş toplam 2821 hematolojik maligniteli hastanın dahil edildiği bir çalışmada 38 (%1,3) hastada IFI teşhisi konulmuş olup bu hastaların 20'si (%52,7) HSCT uygulanan, 18'i (%47,3) ise tek başına KT alan hastalardan oluşmuştur. Çalışma sonucunda IFI'ye atfedilebilir mortalite oranı HSCT hastalarında tek başına kemoterapi alanlara göre daha yüksekti, ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (180)

Bizim çalışmamızda ise KİT yapılmayan 66 hastanın 11 (%16,7) i, KİT yapılan 18 hastanın ise 8'i (%44,4) sağdır. KİT yapılan ve IFI gelişen hastalarda ortalama sağkalım 28,4, kemoterapi alıp KİT yapılmayan ve IFI gelişen hastalarda ise ortalama sağkalım 18,7 ay olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (P:0,042).

Nicola ve Ark. tarafından yapılan antifungal tedavi alan 196 hematolojik maligniteli hasta retrospektif olarak incelenmiş olup 65 (%33) hastada pozitif kültür sonucu görülmüştür. 45 (%69) hastada candida spp., 16 (%24,6) hastada ise aspergillus spp saptanmıştır. Candida spp üremesi olan hastalarda en sık görülen candida türünün %37,7 (17 hasta) ile C. albicans olduğu bildirilmiştir (izolasyon bölgeleri: faringeal sürüntü (6), balgam (6), BAL (3) ve kan (2)) (154).

Milton ve Ark tarafından Brezilya'da yapılan 19 IFI vakası içeren 117 hematolojik maligniteli hastanın incelendiği bir çalışmada kanıtlanmış IFI tanımlanan 12 (%63,1) hastada en sık üreyen etken %25 (3) ile C. albicans olduğu bildirilmiştir (181).

Rafael ve Ark tarafından 2017 yılında yapılan hematolojik malignitesi olan 84 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların 59'unda (%70) IFI geliştiği bildirilmiş olup en sık fungal etkenin %35,6 (21) ile C. albicans olduğu bildirilmiştir. Ayrıca IFI gelişen hastaların %84,3' üne eşlik eden bir bakteriyel enfeksiyonun olduğu en sık Gram (+) koklar (MRSA negatif) ve MDR Gram (-) basillerin olduğu bildirilmiştir (182).

Yaptığımız çalışmada 29 (%34,6) hastanın kan kültüründe anlamlı etken üremesi tespit edilmiş olup sadece 1 (%3,44) hastada C. albicans üremesi olmuştur. Literatür verilerine oranla bizim hastalarımızda Candida spp üremesinin az olmasının nedeni hem candidanın bizim popülasyonda az görülmesi hem de kültür alım tekniğinde problem olması ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Ayrıca bizim

Çalışmamızda etken kabul edilen kültür üremelerinde en sık karşılaşılan etken %16,6 ile gram negatif bakteriler olmuştur. Gram negatif bakterilerden de en sık %14,2 ile ESBL pozitif bakteriler olmuştur.

Sonuç olarak hematolojik malignitesi olan ve kök hücre nakli yapılan IFI gelişen hastalarda yatış süresinin uzaması ve ntopenik gün süresinin uzaması sağkalımı olumsuz etkileyen önemli faktörlerdir. AML hastalarında literatür ile uyumlu olarak IFI gelişim riski daha yüksek olarak görülmüş olup proflaksinin koruyucu olduğu ve proflaksinin hastalığa göre seçilmesi gerektiği görülmüştür. Kliniğimizde HRCT bazlı preemptif tedavi ön planda uygulandığından yapılan çalışmamızda sağkalım zerine L-AmB ile vorikonozol arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

6. KAYNAKÇA

1. Maria N. Gamaletsou, Thomas J. Walsh and Nikolaos V. Sipsas. Invasive Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Emergence of Resistant Pathogens and New Antifungal Therapies. 2018 Mar; 35(1): 1–11.
2. Ruhnke M, Schwartz S. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with oncohematological diseases. Ther Adv Hematol. 2016; 7(6): 345- 9.
3. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, et al. Bronchoalveolar Lavage Fluid Galactomannan for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Hematologic Diseases. Clin Infect Dis. 2009;49(11):1688-93.
4. 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.
5. Akova M, Çalık Basaran N. Nötropenik hastalarda enfeksiyonlar. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 3.baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 641-650.
6. J. P. Donnelly vd., “Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium”, Clin. Infect. Dis. ®, c. 71, sayı 6, ss. 1367–76, 2020.
7. 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):1813-21.

8. Patterson TF, Donnelly JP. New concepts in diagnostics for invasive mycoses: Non-culture based methodologies. *J Fungi (Basel)*. 2019; 5(1). pii: E9.
9. Caillot D, Couaillier J, 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.
10. A Sharma, N Lokeshwar. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med*. 2005;51 Suppl 1: S42-8.
11. Denning D, Evans E, Kibbler C, et al. Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. British Society for Medical Mycology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(6): 424-36.
12. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24(Suppl. 1): e1-38.
13. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2013; 93(1): 13-32.
14. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002. Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. *CID* 2002; 734:230-751.
15. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practical Guidelines in Oncology. Prevention and treatment of cancer related infections. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls.PDF/infections/pdf.
16. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(suppl D):12-24.
17. 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.

- 18.** Pennington JE. Fever, neutropenia and malignancy: a clinical syndrome in evolution. *Cancer* 1977;39(3):1345-1349.
- 19.** Gabay M, Tanzi M. Guidelines for the management of febrile neutropenia. *Clinical Oncology* 2010; 1:115-122.
- 20.** Jean Klastersky, Marianne Paesmans et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 18, No 16 (August), 2000: pp 3038-3051.
- 21.** Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011; 47(1): 8-32.
- 22.** Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu. *Flora* 2004; 9(1): 5-28
- 23.** Patel, K. ve West, H. (Jack). (2017). Febril Nötropeni. *JAMA Onkoloji*, 3 (12), 1751.
- 24.** Derek Weycker, Oleg Sofrygin, Kim Seefeld, et al. Technical evaluation of methods for identifying Chemotherapy-induced febrile neutropenia in healthcare claims database. 2013; 13:60.
- 25.** Lyman GH, Lyman CH, Agboola O. Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *Onkolog*. 2005; 10: 427–437.
- 26.** Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: epidemiology, microbiology, and risk stratification. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:240–245.
- 27.** Antoniadou A, Giamerallou H. Fever of unknown origin in febrile leukopenia. *Infect Dis Clin N Am* 2007;21(4):1055-1090
- 28.** Barberán J, Mensa J, Vallejo Llamas JC et al. Recommendations for the treatment of invasive fungal infection caused by filamentous fungi in the hematological patient. 2011; 24:263-70

- 29.** Carlos Vallejo Lourdes, Vázquez José, Rafael Cabrera Martín et al. Treatment of invasive fungal infections in high-risk haematological patients: What have we learnt in the past 10 years. 2013; 26(4):378-386
- 30.** Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network. *Open Forum Infect Dis.* 2018; 5(8): ofy187
- 31.** Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Methods Mol Biol.* 2017; 1508: 17-65
- 32.** Mitchell TG, Verweij P, Hoepelman AI. Opportunistic and systemic fungi. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. *Infectious Diseases*. 3rd ed. Edinburgh: Mosby Elsevier, 2010: 1823-52.
- 33.** Limper AH, Adenis A, Le T, Harrison TS. Fungal infections in HIV/AIDS. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(11): e334-43
- 34.** Castón-Osorio JJ, Rivero A, Torre-Cisneros J. Epidemiology of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents.* 2008; 32(Suppl. 2): S103-9
- 35.** Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32 Suppl 2: S119-23.
- 36.** Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nihon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2007; 48(1): 1-12.
- 37.** Yapar N, Uysal U, Yucesoy M, Cakir N, Yuce A. Nosocomial bloodstream infections associated with *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Mycoses.* 2006; 49(2): 134-8.
- 38.** Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses.* 2017; 60(3): 198-203.
- 39.** Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: a multicenter casecontrol study. *Med Mycol.* 2011; 49(1): 26-31.

40. Yeşilkaya A, Azap Ö, Aydın M, Akçil Ok M. Epidemiology, species distribution, clinical characteristics and mortality of candidaemia in a tertiary care university hospital in Turkey, 2007-2014. *Mycoses*. 2017; 60(7): 433-9.
41. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(5): 503-35.
42. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: Results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019; 6(Suppl. 1): S79-94.
43. Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, Chen SC, Sorrell TC. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer *Lancet Infect Dis*. 2017; 17(11): e344-56.
44. Quindós G, Marcos-Arias C, San-Millán R, Mateo E, Eraso E. The continuous changes in the aetiology and epidemiology of invasive candidiasis: from familiar *Candida albicans* to multiresistant *Candida auris*. *Int Microbiol*. 2018; 21(3): 107-19.
45. Caggiano G, Coretti C, Bartolomeo N, Lovero G, De Giglio O, Montagna MT. *Candida* bloodstream infections in Italy: Changing epidemiology during 16 years of surveillance. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 256580.
46. Bassetti M, Peghin MTimsit JF. The current treatment landscape: candidiasis. *J Antimicrob Chemother*. 2016; 71(Suppl. 2): ii13- 22.
47. Giri S, Kindo AJ. A review of *Candida* species causing blood stream infection. *Indian J Med Microbiol*. 2012; 30(3): 270-8.
48. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: A hospital- based survey of aspergillosis, *Clin Infect Dis*, 2001, vol. 33(pg. 1824-33)

- 49.** Rybak JM, Fortwendel JR, Rogers PD. Emerging threat of triazole-resistant *Aspergillus fumigatus*. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74(4): 835-42.
- 50.** Danion F, Rouzaud C, Duréault A, et al. Why are so many cases of invasive aspergillosis missed? *Med Mycol.* 2019; 57(Suppl. 2): S94-103.
- 51.** Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, et al. Swiss Transplant Cohort Study Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20(4): e12898.
- 52.** Lass-Flörl C, Cuenca-Estrella M. Changes in the epidemiological landscape of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(Suppl. 1): i5-11.
- 53.** Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(5): 634-53.
- 54.** 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
- 55.** W Jeong, C Keighley, R Wolfe et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jan;25(1):26-34.
- 56.** 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.
- 57.** Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. 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; 50(8): 1091-100.
- 58.** Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20(4): 695-704.

- 59.** 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.
- 60.** Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev*. 2008; 21(1): 157-97.
- 61.** Kauffman CA. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc.
- 62.** Edwards JE Jr. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 2879-94.
- 63.** Camara-Lemarroy CR, González-Moreno EI, Rodríguez-Gutiérrez R, et al. Clinical features and outcome of mucormycosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014; 2014: 562610.
- 64.** Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015; 70(3): 270-7.
- 65.** Kauffman CA. Epidemiology and clinical manifestations of invasive aspergillosis. [Internet]. Waltham, MA: UpToDate, Inc. [erişim 29 Haziran 2019]. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-invasiveaspergillosis>.
- 66.** Munoz P, Guinea J, Bouza E. Update on invasive aspergillosis: clinical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12 (Suppl. 7): 24-39).
- 67.** Prakash H, Chakrabarti A. Global epidemiology of mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019; 5(1). Pii: E26.
- 68.** Prabhu RM, Patel R. Mucormycosis and entomophthoromycosis: a review of the clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Clin Microbiol Infect*. 2004; 10(Suppl. 1): 31-47.

- 69.** Kiran Bala, Jagdish Chander, et.al. A prospective study of mucormycosis in north India: Experience from a tertiary care hospital. *Medical Mycology*, Volume 53, Issue 3, April 2015, Pages 248–257
- 70.** A. Skiada, C. Lass-Floerl, N. Klimko et.al. Challenges in the diagnosis and treatment of mucormycosis. *Medical Mycology*, 2018, 56, S93–S101
- 71.** A. Chakrabarti, A. Ghosh, G. S. Prasad et al. *Apophysomyces elegans*: an Emerging Zygomycete in India. *J Clin Microbiol*. 2003 Feb; 41(2): 783–788.
- 72.** 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.
- 73.** Pagano L, Busca A, Candoni A, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev*. 2017; 31(2): 17-29.
- 74.** High KP, Bradley SF, Gravenstein S, et al. Clinical Practice Guideline for the evaluation of fever and infection in older adult residents of long-term care facilities: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2009; 48: 149-71
- 75.** Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. *Fungal Genet Biol*. 2015; 78: 49-54.
- 76.** Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2016; 30(1): 179-206
- 77.** Cornely OA, Arikan-Akdagli S, Dannaoui E, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(Suppl. 3): 5-26.
- 78.** Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med*. 1996; 100(2): 171-8
- 79.** Giamerallou H, Antonidou A. Infectious complications of febrile neutropenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-482.

- 80.** Mulinde, M Joshi. The diagnostic and therapeutic approach to lower respiratory tract infections in the neutropenic patient. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1998) 41, Suppl. D, 51–55.
- 81.** Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis, *N Engl J Med*, 2002, vol. 347(pg.408-15)
- 82.** Lee FY, Mossad SB, Adal KA: Pulmonary mucor-mycosis: the last 30 years, *Arch Intern Med* 1999;159(12):1301-9.
- 83.** Sevtap Arıkan A., Alpay Azap, Figen Başaran D. et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in hametological malignancies: A critical review of evidence and Turkish Expert Opinion (TEO-2). 2014 Dec; 31(4): 342–356.
- 84.** Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P. 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; 47:846–54.
- 85.** Boutboul F. and Alberti Corinne et all. Invasive Aspergillosis in Allogeneic Stem Cell Transplant Recipients: Increasing Antigenemia Is Associated with Progressive Disease. *Clin. Infect. Dis*. 34: 939–943.
- 86.** 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.
- 87.** 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.
- 88.** Woods G, et al. 2007. Serum *Aspergillus* antigen values strongly correlate with outcome of invasive aspergillosis: a study of 56 patients with hematologic cancer. *Cancer* 110.
- 89.** D’Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, Schoemans H, De Vlieger G, Lammertijn L, Meersseman P, Meersseman W, Lagrou K, Maertens J. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of

patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. *J Clin Microbiol.* 2012; 50:1258–1263.

90. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 349–357.

91. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:199–205

92. Obayashi T, Kawai T, Yoshida M. et al. Plasma (1→3)-β-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet.* 1995; 345:17–20.

93. Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72 (Suppl. 1): i19-28

94. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) β-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:654–659.

95. Kanda H, Kubo K, Hamasaki K, et al. Influence of various hemodialysis membranes on the plasma (1→3)-β-D-glucan level, *Kidney Int* 2001, vol. 60 (pg. 319-23)

96. Babady NE, Bestrom JE, Jespersen DJ, Jones MF, Beito EM, Binnicker MJ et al. Evaluation of three commercial latex agglutination kits and a commercial enzyme immunoassay for the detection of cryptococcal antigen. *Med Mycol* 2009; 47: 336–338.

97. Chayakulkeeree M, Perfect JR. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006; 20:507–544.

98. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, et al. Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:690–699.

99. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive

candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care*. 2010; 14(6): R222.

100. Azap, Alpay. " Role of Non-Culture Tests for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections." *Klimik Dergisi* 32.2 (2019): 131-4.

101. 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.

102. Seifert H, Cornely O, Seggewiss K, et al. Bloodstream infection in neutropenic cancer patients related to short-term nontunnelled catheters determined by quantitative blood cultures, differential time to positivity, and molecular epidemiological typing with pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 118–23.

103. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(4): 461-74.

104. Pan Z, Fu M, Zhang J, et al. Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: a meta-analysis. *J Med Microbiol*. 2015; 64(7): 702-7.

105. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B, et al. Performance of galactomannan, beta-D-glucan, Aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2014; 52(6): 2039-45

106. Pavia JA, Pereira JM. Biomarkers of fungal lung infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32(2): 136-42.

107. Garlanda C., Jaillon S., Doni A., et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule at the interface between microbe and matrix recognition. *Curr Opin Immunol*. 2016; 38: 39-44

108. Garlanda C., Hirsch E., Bozza S., Salustri A., De Acetis M., Nota R. et al. Non-redundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002; 420: 182-186.

- 109.** Moalli F, Doni A, Deban L, et al. Role of complement and Fcγ receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus*. *Blood* 2010; 116:5170-5180.
- 110.** Camargo J.F., Husain S. Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2014; 59: 569-577.
- 111.** Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 348-59.
- 112.** Prentice HG, Kibbler CC, Prentice AG. Towards a targeted, risk-based, antifungal strategy in neutropenic patients. *Br J Haematol* 2000; 110:273-284.
- 113.** Von Eiff M, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zuhlsdorf M, van de Loo J. Pulmonary aspergillosis: early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995; 62:341-347.
- 114.** Hope WW, Walsh TJ, Den Pagano DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:609-622.
- 115.** Akan H, Antia VP, Kouba M, et al. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: practical aspects. *J Antimicrob Chemother*. 2013; 68(Suppl. 3): iii5-16.
- 116.** Worth LJ, Slavin MA. Bloodstream infections in haematology: risks and new challenges for prevention, *Blood Rev*, 2009, vol. 23 (pg. 113-22).
- 117.** Burak D., Rabin S. Antifungal prophylaxis in haematological patients. *Klimik Dergisi* 2019; 32(Suppl. 2): 163-7.
- 118.** Amaya Zabalza, Ana G. et al. Voriconazole and its clinical potential in the prophylaxis of systemic fungal infection in patients with hematologic malignancies: a perspective review. (2013) 4(3) 217–230.
- 119.** Boğa C, Bolaman Z, Çağırğan S, et al. Recommendations for risk categorization and prophylaxis of invasive fungal diseases in hematological malignancies: a critical review of evidence and expert opinion (TEO-4). *Turk J Haematol*. 2015; 32(2): 100-17.

- 120.** Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(12): 3221-30.
- 121.** Sabatelli F, Patel R, Mann PA, et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50:2009-2015.
- 122.** Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004; 103:1527-1533.
- 123.** Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007; 356(4): 335-47.
- 124.** Vardakas KZ, Michalopoulos A, Falagas ME. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* 2005; 131:22-28[Erratum, *Br J Haematol* 2006;132:665.
- 125.** Van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE et al. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 15 Kasım 2004; 39 (10): 1407-16
- 126.** Cho-Hao Lee, Jung-Chung Lin, Ching-Liang Ho et al. Efficacy and safety of micafungin versus extensive azoles in the prevention and treatment of invasive fungal infections for neutropenia patients with hematological malignancies: A meta-analysis of randomized controlled trials. July 12, 2017.
- 127.** Yamaguchi M, Kurokawa T, Ishiyama K. et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical therapy for invasive fungal infections in patients with hematologic disorders: a multicenter, prospective study. *Ann Hematol.* 2011 Ekim; 90 (10): 1209-17.

- 128.** Vázquez L, Carreras E, Serrano D, Jarque I, Mensa J, Barberán J. Antifungal prophylaxis in the haematological patient: a practical approach. *Rev Esp Quimioter.* 2012; 25(4): 299-304
- 129.** Monforte V, Ussetti P, Lopez R, et al. Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28:170-5.
- 130.** Agrawal S, Hope W, Sinkó J, Kibbler C. Optimizing management of invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(Suppl. 1): i45-53.
- 131.** Maertens J, Groll AH, Cordonnier C, et al. Treatment and timing in invasive mould disease, *J Antimicrob Chemother* (this Supplement). Published: 01 January 2011.
- 132.** Klastersky J. Antifungal therapy in patients with fever and neutropenia—more rational and less empirical, *N Engl J Med*, 2004, vol. 351(pg. 1445-7).
- 133.** Hiroki Mizuno, Masashi Sawa, Masamitsu Yanada et al. Micafungin for empirical antifungal therapy in patients with febrile neutropenia: multicenter phase 2 study. *Int J Hematol* (2013) 98:231–236.
- 134.** Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med.* 1982; 72:101–11.
- 135.** Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med.* 1989; 86:668–72.
- 136.** Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B 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; 340:764–71.
- 137.** Malik IA, Moid I, Aziz Z, Khan S, Suleman M. A randomized comparison of fluconazole with amphotericin B as empiric antifungal

agents in cancer patients with prolonged fever and neutropenia. *Am J Med.* 1998; 105:478–83.

138. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, Garber G, Reboli AC, Schwarer AP, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001; 135:412–22.

139. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002; 346:225–34.

140. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004; 351:1391–402.

141. Toubai T, Tanaka J, Ota S, Shigematsu A, Shono Y, Iyata M, et al. Efficacy and safety of micafungin in febrile neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Intern Med.* 2007; 46:3–9.

142. Goto N, Hara T, Tsurumi H, Ogawa K, Kitagawa J, Kanemura N, et al. Efficacy and safety of micafungin for treating febrile neutropenia in hematological malignancies. *Am J Hematol.* 2010; 85:872–6.

143. Park JS, Kim DH, Choi CW, Jeong SH, Choi JH, Kim K, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal agent for febrile neutropenic patients with hematological diseases. *Acta Haematol.* 2010; 124:92–7.

144. Yoshida M, Tamura K, Imamura M, Niitsu Y, Sasaki T, Urabe A, et al. Efficacy and safety of micafungin as an empirical antifungal therapy for suspected fungal infection in neutropenic patients with hematological disorders. *Ann Hematol.* 2012; 91:449–57.

- 145.** Rogers TR, Frost S. Newer antifungal agents for invasive fungal infections in patients with haematological malignancy. *Br J Haematol.* 2009; 144:629–41.
- 146.** Süda tekin. Treatment of Invasive Fungal Infections in Haematology-Oncology Patients. *Klinik Dergisi* 2019; 32(Özel Sayı 2): 168-73.
- 147.** Tissot F, Agrawal S, Pagano L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017; 102(3): 433-44.
- 148.** Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, et al. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68 (1): 206-213.
- 149.** Pappas P, Kauffman C, Andes D, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62(4): 409-17.
- 150.** Ruhnke M, Rickerts V, Cornely O, et al. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses.* 2011; 54(4): 279-310.
- 151.** Maertens J, Raad I, Marr K, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet.* 2016; 387(10020): 760-9.
- 152.** Sibylle C. Mellinghoff, Jens Panse et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). 2018; 97(2): 197–207.

- 153.** Viscoli C. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia in cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(supp. D):65-80.
- 154.** Nicola Stefano Fracchiolla, Mariarita Sciumè et al. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections in hematological malignancies: Results from a single-centre study 2019; 14(5): e0216715.
- 155.** Markus Ruhnke, Oliver A Cornely et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO).2020 Jul;63(7):653-682.
- 156.** Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: a case-control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005 Jun; 26(6):540-7.
- 157.** Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of aspergillosis-related hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis.* 2000 Dec; 31(6):1524-8.
- 158.** Vijaya R. Bhatt, George M. Viola et al. Invasive Fungal Infections in Acute Leukemia. 2011 Aug; 2(4): 231–247.
- 159.** Joseph Menzin, Juliana L et al. Mortality, length of hospitalization, and costs associated with invasive fungal infections in high-risk patients. 2009; 66:1711-7.
- 160.** 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.
- 161.** 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.

- 162.** Pfaller MA Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med.* 2012 Jan;125(1 Suppl): S3-13.
- 163.** Auberger J, Lass-Flörl C, Ulmer H et al. Significant alterations in the epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Int J Hematol.* 2008 Dec; 88(5):508-515.
- 164.** Chamilos G, Luna M, Lewis RE et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica.* 2006 Jul; 91(7):986-9.
- 165.** Emilia Hardak, Eyal Fuchs et al. *Clinical Spectrum, Diagnosis and Outcome of Rare Fungal Infections in Patients with Hematological Malignancies: Experience of 15-Year Period from a Single Tertiary Medical Center.* Springer Nature B.V. 2020.
- 166.** Müge Aslan, Yasemin Öz et.al. Evaluation of Febrile Neutropenia in Hematologic Malignancy Patients. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2014; 3:20.
- 167.** Aslı Öncel, Akut Lösemi Hastalarında İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Aralık 2020.
- 168.** Melissa S. Copley, Madeline Waldron et al. Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: A retrospective study. 2020 Mart; 55 (3): 105886.
- 169.** Mauricette Michallet and James I. Ito. Approaches to the Management of Invasive Fungal Infections in Hematologic Malignancy and Hematopoietic Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 27: 3398-3409.
- 170.** 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.

- 171.** Yeşim Yıldız, Esin Şenol. Invasive fungal infection spectrum and antifungal usage practices in hematological malignancy and stem cell transplant receivers. 2015 May in Gazi University.
- 172.** Nathan P Wiederhold et al. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. 2003 Dec;23(12):1592-610.
- 173.** Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*. 2008; 68(14):1941-62.
- 174.** Rita Wilson Dib, Ray Y. Hachem, et al. Treating invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy: diagnostic-driven approach versus empiric therapies. 2018; 18: 656.
- 175.** Hui-Chen Su, Yi-Ming Hua et al. Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. 2019; 12: 1311–1324.
- 176.** Sánchez-Ortega, B Patiño et al. Clinical efficacy and safety of primary antifungal prophylaxis with posaconazole vs itraconazole in allogeneic blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* volume 46, pages733–739(2011).
- 177.** Ko BS, Chen WT, Kung HC et al. 2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan. 2018 Jun; 51(3):287-301.
- 178.** Baden LR, Swaminathan S. et.al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 2.2016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Jul; 14(7):882-913.
- 179.** Mellinshoff SC, Panse J, Alakel N. et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). 2018 Feb;97(2):197-207.

- 180.** Mitsutoshi Kurosawa, Masakatsu Yonezumi et all. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies.2012 Dec;96(6):748-57.
- 181.** Milton Camplesi Junior, Hildene Meneses Silva et all. Invasive fungal infection in patients with hematologic disorders in a Brazilian tertiary care hospital. Jan-Feb 2017;50(1):80-85.
- 182.** Rafael de León-Borrás, Esteban DelPilar-Morales et all. Factors Associated to Invasive Fungal Infection in Hispanic Patients with Hematological Malignancies.2017; 109(1): 43–48.

