



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İNVAZİV PULMONER
ASPERGİLLOZİS TANISINDA İNTERLÖKİN-8 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. LEVENT ŞENSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK
MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İNVAZİV PULMONER
ASPERGİLLOZİS TANISINDA İNTERLÖKİN-8 DÜZEYİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Levent ŞENSOY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Aynur ATİLLA

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında sonsuz desteğini veren, önüme çıkan her problemde yanımda olan saygıdeğer hocam Doç. Dr. Aynur ATİLLA'ya,

Uzmanlık eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimlerimden faydalandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Esra TANYEL başta olmak üzere Prof. Dr. Şaban ESEN, Prof. Dr. Aydın DEVECİ, Doç. Dr. İlkey BOZKURT, Doç. Dr. Fatih TEMOÇİN, Doç. Dr. Heval Can BİLEK ve Dr. Öğretim Üyesi Tuba Kuruoğlu'na,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğretim Üyesi Yusuf Taha GÜLLÜ ve Dr. Öğretim Üyesi Demet Gür VURAL'a,

Asistanlık sürem boyunca her gününü dolu dolu yaşadığımız ve adeta bir aile gibi olduğumuz asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Bu günlere gelmemde emeğini ödeyemeyeceğim anneme ve babama,

Bu zorlu sürecin her aşamasında ve her şekilde yanımda olan, yol arkadaşım, biricik eşim, Can'ımızın annesi Tuğçe Ayşen ŞENSOY'a teşekkür ederim.

Nisan-2023

Levent ŞENSOY

BEYAN

“Hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pulmoner aspergillozis tanısında interlökin-8 düzeyinin değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Levent ŞENSOY

Bu tez Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
PYO.TIP.1904.21.023 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖZET

Amaç: İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA) tanısı klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik yöntemlerin birlikte kullanımına dayanmaktadır. IPA tanısında İnterlökin (IL)-8 düzeyinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu çalışma hematolojik malignitesi olan 50 kontrol ve 25 IPA hastası ile yapılmıştır. Hastaların demografik verileri, hematolojik tanıları, uygulanan kemoterapiler, galaktomannan düzeyi, mantar kültürü, bilgisayarlı tomografi (BT) bulguları prospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan serum ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örnekleri alınmıştır. IL-8 düzeyleri Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışılmıştır.

Bulgular: Vaka grubundaki hastaların yaş ortalaması $60,84 \pm 15,38$, kontrol grubunun yaş ortalaması $58,38 \pm 16,64$ bulunmuştur. IPA hastalarının 2/25'i (%8) "kanıtlanmış", 13/25'i (%52) "yüksek olası", 10/25'i (%40) "olası" IA olarak tespit edilmiştir. Serum IL-8 düzeyleri vaka grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Ancak serum IL-8 düzeyleri ile mortalite arasında ilişki tespit edilmemiştir ($p=0,202$). Serum IL-8 düzeyleriyle nötrofil sayıları arasında negatif yönlü ($r=-0,512$; $p<0,001$), nötropeni süresi ile pozitif yönlü ($r=0,459$; $p<0,001$), galaktomannan düzeyleri ile pozitif yönlü zayıf şiddette ilişki saptanmıştır ($r=0,294$; $p=0,038$). IPA hastalığını tespit etmede serum IL-8 parametresi için anlamlı bir kesme değeri ≥ 274 ng/L (AUC=0,693; $p=0,007$), duyarlılık %72, özgüllük değeri %64, pozitif prediktif değeri %50 ve negatif prediktif değeri %82,05 olarak elde edilmiştir. Alt grup analizinde ise vaka grubu ile nötropenik olan kontrol grubu hastaları arasında serum IL-8 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiş ($p=0,362$), nötropenik olmayan kontrol grubu hastalarıyla ise istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$).

Tartışma ve Sonuç: IPA gelişen nötropenik hastalarda serum IL-8 düzeyleri hastalık tanısında ve mortalite öngörmede başarılı değildir. IPA tanısında halen yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, kolay uygulanabilir yeni yöntemlere ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: İnterlökin-8, İnvaziv Pulmoner Aspergilloz, Hematolojik Kanser, Tanı

ABSTRACT

Objectives: The diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis is based on the combined use of clinical, microbiological, and radiological methods. It is aimed to determine the level of IL-8 in the diagnosis of IPA.

Materials and methods: This study was planned with 50 controls and 25 IPA patients with hematological malignancies. Demographic data, hematological diagnoses, chemotherapy, galactomannan level, fungal culture, and computed tomography findings of the patients were evaluated prospectively. Serum and BAL fluid samples were obtained from the patients. IL-8 levels were studied with the ELISA method.

Results: The mean age of the patients in the case group was 60.84 ± 15.38 years, and the mean age of the control group was 58.38 ± 16.64 years. 2/25 (8%) of the patients were “proven,” 13/25 (52%) “probable,” 10/25 (40%) “possible” IA. Serum IL-8 levels were found to be significantly higher in the case group compared to the control group ($p=0.007$). However, no correlation was found between serum IL-8 levels and mortality ($p=0.202$). There was a negative correlation between serum IL-8 levels and neutrophil counts ($r=-0.512; p<0.001$), a positive correlation with the duration of neutropenia ($r=0.459; p<0.001$), and a weak positive correlation with galactomannan levels ($r=0.294; p=0.038$). A significant cut-off value for serum IL-8 parameter in detecting IPA disease was obtained ≥ 274 ng/L ($AUC=0.693; p=0.007$), sensitivity was 72%, specificity was 64%, PPV was 50% and NPV was 82%. In the subgroup analysis, there was no significant difference in serum IL-8 levels between the case group and the patients in the neutropenic control group ($p=0.362$), there was a significant difference found with the patients in the non-neutropenic control group ($p<0.001$).

Conclusion: Serum IL-8 levels in neutropenic patients who develop IPA are not successful in the diagnosis of the disease and predicting mortality. There is still a need for new, easily applicable methods with high sensitivity and specificity in the diagnosis of IPA.

Keywords: Interleukin-8, Invasive Pulmonary Aspergillosis, Hematologic Malignancy, Diagnosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
BEYAN.....	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Febril Nötropeni ve <i>Aspergillus</i> Enfeksiyonları	3
2.2. <i>Aspergillus</i> Türleri	5
2.2.1. Tarihçe.....	5
2.2.2. Taksonomi	5
2.2.3. Mikoloji	7
2.2.4. Ekoloji ve bulaş yolları.....	10
2.2.5. Epidemiyoloji	10
2.2.6. Hücre duvar yapısı.....	12
2.2.7. Virülans faktörleri	13
2.2.8. Patogenez.....	15
2.2.9. <i>Aspergillus</i> ve sitokin ilişkisi.....	18
2.2.10. Konak savunması	20
2.2.11. Klinik	23
2.2.12. Risk faktörleri	32
2.2.13. Tanı	39
2.2.14. Tedavi	46
2.2.15. Profilaksi	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. Hasta seçimi ve veri toplama.....	54
3.1.1. Tanım.....	56
3.2. Laboratuvar Verileri	58
3.2.1. Reaktifler	58

3.2.2. Kit dışındaki malzemeler.....	59
3.2.3. IL-8 Standartlarının hazırlanması.....	59
3.2.4. IL-8 çalışma basamakları	60
3.2.5. Verilerin istatistiksel analizi	62
4. BULGULAR	63
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇLAR.....	92
7. KAYNAKLAR.....	94
8. EKLER.....	109
8.1. Ek.1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu ...	109
8.2. Ek.2 Hasta Takip Formu.....	110
8.3. Ek.3 İntihal Raporu.....	111

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABC	: ATP-binding cassette
ABCD	: Amfoterisin B koloidal dispersiyon
ABLC	: Amfoterisin B Lipid Kompleks
ABPA	: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
AIDS	: Edinsel immun yetmezlik sendromu
AIPA	: Anjiyoinvaziv pulmoner aspergilloz
AIRS	: Akut invaziv rinosinüzit
AGIHO/DGHO	: Alman Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu/ Alman Hematoloji-Onkoloji Derneği
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AmB	: Amfoterisin B
AML	: Akut myeloid lösemi
ARB	: Aside rezistan basil
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BDG	: 1-3-β-D-glukan
BFM	: Berlin- Frankfurt- Münih
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CALBG	: Cancer and Leukemia Group B
CMV	: Sitomegalovirüs
COVID	: Korona virüs hastalığı
DC-SIGN	: Non-integrin yakalayıcı spesifik interselüler adezyon molekül-3
DHN	: 1,8-dihidroksinaftalin
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
ECIL	: Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı
ELİSA	: Enzim linked immunosorbent assay
EORTC/MSG	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü/ Mikoz Çalışma Grubu
ESCMID Hastalıkları Derneği	: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon

ESCMID-ECMM-ERS	: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği- Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu-Avrupa Solunum Derneği
FDA	: Gıda ve ilaç dairesi
FLAG	: Fludarabine + Sitozin Arabinozid + Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GAG	: Galaktozaminogalakattan
GM	: Galaktomannan
GMS	: Gomori-metenamin gümüş
GVHD	: Graft versus host hastalığı
HEPA	: Yüksek etkinlikte partikül yakalayıcı
Hf	: Hafta
HIF	: Hipoksi ile indüklenebilir faktör
HKHT	: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HMG	: Yüksek mobilite grubu
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
HRP	: Horseradish peroksidaz
IA	: İnvaziv aspergillozis
ICBN	: Uluslararası botanik bilimsel adlandırma kodu
IDSa	: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
IFI	: İnvaziv fungal enfeksiyonlar
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunoglobulin
IL	: İnterlökin
IMI	: İnvaziv küf enfeksiyonu
IPA	: İnvaziv pulmoner aspergillozis
KGH	: Kronik granülomatöz hastalık
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LFA	: <i>Aspergillus</i> Lateral Flow testi
MASCC	: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Mb	: Mega baz çifti
MDS	: Myelodisplastik sendrom
MELD	: Son dönem karaciğer hastalığı modeli
MFS	: Major facilitator süper family
MM	: Multipl myelom
MNS	: Mutlak nötrofil sayısı
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NPV	: Negatif prediktif değer
ODI	: Optik yoğunluk indeksi
PAMP	: Pathogen-associated molecular patterns
PAS	: Periyodik asit schiff
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
PPD	: Pozitif prediktif değer
PRR	: Pattern recognition receptors
PTX3	: Pentraxin 3
ROC	: Receiver operating characteristic
ROS	: Reaktif oksijen radikalleri
SARS-CoV-2	: Şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2
SLPI	: Sekretuar lökoproteaz inhibitörü
SOT	: Solid organ transplantasyonu
SP	: Surfaktan proteinleri
Spp.	: Türler
SSS	: Santral sinir sistemi
STAT	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon
TGF	: Dönüştürücü büyüme faktörü
Th	: T helper hücre
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktörü

VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
WBC	: Beyaz kan hücresi
YBU	: Yoğun bakım ünitesi



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Konakçı risk faktörleri	32
Tablo 2. Primer konakçıda invaziv aspergilloz için risk değerlendirmesi	33
Tablo 3. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu alıcılarında risk faktörleri	35
Tablo 4. AML hastalarında invaziv fungal enfeksiyonlar için risk faktörleri	36
Tablo 5a. Kılavuzlara göre invaziv aspergillozis tedavi seçenekleri	51
Tablo 5b. Kılavuzlara göre invaziv aspergillozis tedavi seçenekleri	51
Tablo 6a. Kılavuzlara göre invaziv aspergillozis profilaksi önerileri	53
Tablo 6b. Kılavuzlara göre invaziv aspergillozis profilaksi önerileri	53
Tablo 7. 2019 yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv aspergillozis için "kanıtlanmış" tanı kriterleri	56
Tablo 8. 2019 yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv aspergillozis tanısı için konakçı faktörler	57
Tablo 9. 2019 yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv aspergillozis tanısı için klinik kriterler	57
Tablo 10. 2019 yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv aspergillozis tanısı için mikolojik kriterler	58
Tablo 11. IL-8 standartlarının hazırlanması	59
Tablo 12. Takip edilen hastaların oranları ve febril nötropeni atak sayıları	63
Tablo 13. Takip edilen hastaların genel invaziv fungal enfeksiyon oranları	64
Tablo 14. Takip edilen hastaların hematolojik malignite tiplerine göre invaziv fungal enfeksiyon oranları	64
Tablo 15. Vaka ve kontrol gruplarının yaşlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması	66
Tablo 16. Vaka ve kontrol grupları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	66
Tablo 17. Vaka ve kontrol gruplarında nötrofil sayısı ve nötropeni süresinin istatistiksel olarak karşılaştırılması	69
Tablo 18. İnvaziv pulmoner aspergillozis tanısı alan hastaların semptomları ve toraks bilgisayarlı tomografi bulguları	69
Tablo 19. Gruplar arasında serum galaktomannan düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması	70

Tablo 20. Vaka ve kontrol grubundaki serum IL-8 düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması	71
Tablo 21. Grupların serum IL-8 düzeyinin belirli parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırılması	72
Tablo 22. Grupların serum IL-8 değerleri ile belirli parametreler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak incelenmesi.....	73
Tablo 23. Serum ve BAL IL-8 numune alınması arasında geçen süreyle serum-BAL IL-8 düzeyi ilişkisinin istatistiksel olarak incelenmesi	74
Tablo 24. İnvaziv pulmoner aspergillozis hastalığını tespit etmede serum IL-8 parametresi için kesme değeri	74
Tablo 25. Çalışma gruplarının yaşlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması	75
Tablo 26. Çalışma gruplarının cinsiyetlerine göre yaşlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması	75
Tablo 27. Çalışma gruplarına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	77
Tablo 28. Gruplar arasında nötrojeni derecesi ve nötrojeni sürelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması	78
Tablo 29. Gruplar arasında serum IL-8 düzeyinin istatistiksel olarak karşılaştırılması	79

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. IL-8 antikoru ve streptavidin-HRP eklenmiş hasta serumu kuyucukları.....	61
Şekil 2. Substrat solüsyon A ve B eklenmiş hasta serumu kuyucukları	61
Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastaların şematik gösterimi	65
Şekil 4. Serum IL-8 parametresi için ROC eğrisi	74



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (IFI), özellikle invaziv aspergillozis (IA), hematolojik maligniteli hastalarda hala önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda antifungal profilaksilerin kullanılmaya başlanması ile IFI epidemiyolojisinde önemli oranda değişim gözlenmiştir. Azollerin kullanılmaya başlanması ile invaziv kandida enfeksiyonlarında önemli oranda düşüş gözlene de invaziv küf enfeksiyonlarının sıklığı artmıştır. Bu amaçla geliştirilen primer ve sekonder küf aktif profilaksiler her ne kadar allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) alıcıları ve hematolojik maligniteli hastalar başta olmak üzere fungal enfeksiyonları önlemeye çalışsa da IFI'lar görülmeye devam etmektedir. Uygulanan bu strateji yüksek riskli hematoloji hastalarında «breakthrough» enfeksiyonların gelişmesine neden olmuştur (1). Anlaşılabacağı üzere geliştirilen ve geliştirilmekte olan her yeni basamakta mikroorganizmalar bir adım önde gözükmemektedir. İnvaziv aspergillozisin dramatik sonuçlarının engellenmesinin en önemli basamağı hastalarda tanının erken konulması ve tedavinin erken başlanmasıdır. İnvaziv aspergillozis tanısı klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik yöntemlerin birlikte kullanımı temeline dayanmaktadır (2).

İnvaziv pulmoner aspergillozis (IPA) akut lösemi tedavisi gören hastalar başta olmak üzere hematopoetik kök hücre veya solid organ nakli yapılan ve steroid kullanan hastalarda sıklıkla görülmektedir. IPA yönetimi, tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen halen karmaşıklığını korumaktadır. Hastalarda semptomların ve klinik belirtilerin izlenmesi, hastaların lökosit sayılarından ve eş zamanlı olarak alınan ilaçlardan etkilenebileceği için tedavi gören hastalarda iyileşmenin güvenilir bir göstergesi değildir (3). IPA tanısında toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemesi, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı ve biyopsiler, mikroskopi ve kültür önemli yer tutmaktadır. Seri toraks bilgisayarlı tomografi görüntülemesiyle yapılacak radyolojik takip ise IPA yanıtının gerisinde kalabileceği için doğru veya zamanında tedavi planlanmasını sekteye uğratabilir. Ayrıca kültür dışında Galaktomannan (GM), (1-3)- β -D-glukan (BDG) testi, Aspergillus Lateral Flow Testi (LFA), Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) gibi yöntemler de sıklıkla kullanılmaktadır. Mevcut kullanılan bu testler GM başta olmak üzere hasta serumu örneklerinden ve BAL örneklerinden çalışılabilmektedir. Tahmin edilebileceği üzere BAL örneklerinin sensitivite ve

spesifitesi daha yüksektir. Tanı ve tedavi yanıtı için kullanılan invaziv prosedürlere dayalı mikrobiyolojik testler bu risk grubu hastalarında perioperatif komplikasyonlar nedeni ile kullanımda zorluklara yol açmaktadır. Hastaların hematolojik malignitelerinin sonucu olarak hem klinik durumlarının hem de laboratuvar anomalilerinin tanıda kullanılacak bronkoskopi gibi invaziv yöntemlerin kullanımına kısıtlama getirmesi tanıda gecikmelere neden olabilmektedir. İnvaziv işlemlerin bu hastalarda kısıtlı kullanımı hekimleri preemptif tedavilerden çok ampirik (ateş temelli) tedavilere yöneltmektedir. Bu da çoğu zaman gereksiz antifungal tedavi kullanımını gündeme getirmektedir. Dolayısıyla bu durum antifungal tedavi gibi hem yüksek maliyetli hem de nispeten yan etki profili yüksek ilaçların hastalara uygulanması sonucunu doğurmaktadır (2). Özellikle küf aktif profilaksi veya tedavi alan hastalarda kullanılan bu biyobelirteçlerin ve testlerin İA için duyarlılığı azalmaktadır. Mevcut bilgiler ışığında İA tanısında yeni tanı yöntemlerinin ve tedavi takibinde yeni takip testlerinin gerekliliği açıktır. Bu yöntemlerin ise ucuz, minimal invaziv, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, kolay uygulanabilir olması gerekmektedir. Yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesinde İA patogeneze bakmak yol gösterici olabilir (3).

İA'ya karşı ilk savunma mekanizmasında alveolar makrofajlar ve monositler görev almaktadır. Patojenin tanınmasının ardından fagositoz gerçekleşerek çeşitli mikrobisidal ajanlar salgılanır. Yeterli immun yanıt olmaması durumunda invaziv hastalık gelişmektedir. Nötrofiller ise ikinci savunma mekanizması olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak risk grubu hastalarında maalesef bu kol da eksik kalmaktadır. Bu durumda alveolar makrofajlar ve dentritik hücreler antijen sunma sistemi yoluyla T hücre aracılı adaptif immun yanıtı neden olur. Ayrıca monositler, makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından salınan interlökin (IL)-8, nötrofillerin enfeksiyon bölgesine kemotaksisini indükler. Bu immün aktivasyon ve yanıt süreci sırasında sitokinler konakçı inflamatuvar yanıtı aracılık ederek önemli bir rol oynar. İPA tanısında ve takibinde kullanılan biyobelirteçlerin ve testlerin kombine kullanıldığında duyarlılığı ve özgüllüğü artmaktadır. Patogeneze rol alan bu sitokinlerin klinik değeri ve anlamı net değildir (3, 4). Bu bilgiler ışığında hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pulmoner aspergillozis tanısı ve tedavi takibinde IL-8 düzeyinin anlamının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Febril Nötropeni ve Aspergillus Enfeksiyonları

Hematolojik malignitesi olan hastaların >%80'inde nötropenin eşlik ettiği ≥ 1 kemoterapi siklusunda ateş görülmektedir ve büyük çoğunluğunda enfeksiyöz etyoloji bulunamamaktadır. Ateş epizotlarının yalnızca %20-30'unda enfeksiyon dokümente edilmektedir (5). Mantarlar nötropeni seyrinin erken evrelerinde ilk ateş nedeni olarak nadiren tanımlanmaktadır. Özellikle uzamış nötropeni ve ampirik antibiyotik tedavisinin ilk haftasından sonra karşılaşılmaktadır. Saptanan mantar enfeksiyonları arasında daha sık olarak mayalar görülmektedir. Mayalar içinde ise özellikle *Candida* türleri mukozal yüzeylerin yüzeysel enfeksiyonlarına neden olabilir. Kemoterapi ile indüklenen mukozit varlığında ise bu bariyer bozularak kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilmektedir. Daha nadiren hepatik veya hepatosplenik hastalık, özofajit veya endokardit gibi derin doku kandidiyazisi görülebilmektedir. *Aspergillus* türleri gibi küflerin ise genellikle >2 haftalık nötropeniden sonra sinüslerde ve akciğerlerde yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olma olasılığı yüksektir (6).

Kanser hastalarında ateş ve nötropeni kriterleri çeşitli kılavuzlarda febril nötropeni adı altında tanımlanmıştır. Ateş tek bir oral sıcaklık ölçümüyle $>38,3^{\circ}\text{C}$ veya 1 saat boyunca $>38,0^{\circ}\text{C}$ olarak tanımlanır (6). Bir diğer rehberde ise $>38,0^{\circ}\text{C}$ ateşin 2 ayrı ölçümde ve 2 saat boyunca ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır. Nötropeni tanımlaması ise 500 hücre/mm^3 altında mutlak nötrofil sayısı (MNS) saptanması veya 48 saat içinde 500 hücre/mm^3 'ün altına düşmesinin beklenmesi olarak belirlenmiştir (7). Derin nötropeni ise mutlak nötrofil sayısının $<100 \text{ hücre/mm}^3$ olması olarak tanımlanır. Fonksiyonel nötropeni ise hematolojik maligniteli hastalarda dolaşımdaki nötrofillerin fagositoz ve öldürme fonksiyonlarındaki kusurları ifade eder. Bu hastalar normal sayıda nötrofile sahip olmasına rağmen enfeksiyon açısından yüksek riskli olarak değerlendirilmelidir (6).

Febril nötropeni yönetiminde başarı sağlanması için potansiyel enfeksiyonun hemen tanınması ve uygun tedavinin bir an önce başlanması gerekir. Vakalarının büyük çoğunluğu önemli bir komplikasyon yaşamadan ampirik tedaviye derhal yanıt verir. Febril nötropeni yönetiminde hastaların risklerini sınıflamak için çeşitli risk sınıflama kriterleri ve algoritmalar geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılan risk sınıflama

kriteri olan Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) indeksi klinisyenin febril nütropenik bir hastanın riskini sadece klinik bazda hızla değerlendirmesine olanak tanır. Bu indekse göre vaka puanı ≥ 21 alanlar düşük riskli kabul edilmektedir. Bu vakalarda komplikasyon oranı ve ölüm riski belirgin olarak daha düşük saptanmıştır. Vaka puanı < 21 olanlar ise yüksek riskli kabul edilmekte olup daha yüksek ölüm oranı ve komplikasyon ile birliktelik gösterir. Ayrıca bu hastalarda hastane yatışı gerekmektedir. Risk sınıflaması yapılan hastaya uygun antibiyoterapi başlanır ve klinik takibe alınır. Klinik takibin sıklığı ise hastalığın şiddetine göre belirlenir. Ateş için ampirik antibiyotik tedavisine başlandıktan sonra tüm nütropenik hastalar yanıt, yan etkiler, ikincil enfeksiyonların ortaya çıkması ve ilaca dirençli organizmaların gelişimi açısından yakından izlenmelidir. Bu izlem günlük fizik muayeneyi, yeni semptomlar için sistemlerin sorgulanmasını, şüpheli bölgelerden alınan örneklerin kültürlerini ve/veya görüntüleme yöntemlerinin takibini içerir. Durumu stabil olan bir hastada tek başına inatçı ateş nadiren antibiyotik rejimini değiştirmek için bir göstergedir. Başlangıç rejiminde yapılacak değişiklikler ateş paterninden ziyade klinik durumun değişikliği veya kültür sonuçlarına göre yönlendirilmelidir (2, 6, 7).

Yoğun sitotoksik kemoterapi almış yüksek riskli hastalar invaziv mantar enfeksiyonu riski altındadır. Yüksek riskli hastalarda azol profilaksisi kullanımı invaziv *Candida* enfeksiyonlarının insidansını önemli ölçüde azaltmıştır ancak azole dirençli suşlara bağlı “breakthrough” enfeksiyonlar meydana gelebilir. Proflekside kullanılan flukonazol tedavisi küf aktif olmaması nedeni ile *Aspergillus* türlerine bağlı enfeksiyonların seçilimini artırmıştır. Aspergilloz, zigomikoz ve fusaryazis dâhil olmak üzere invaziv küf enfeksiyonları çoğunlukla 10-15 günden uzun süren derin nütropenisi olan yüksek riskli hastalarda ortaya çıkar. En büyük risk altında olanlar hastalar, invaziv küf enfeksiyonu insidansının lenfoma ve multipl miyelom hastalarında görülen 20 kat daha fazla görüldüğü akut miyeloid lösemi tedavisi görenlerdir. Ateş invaziv mantar enfeksiyonunun tek belirtisi olabilir. Bu nedenle tedaviye geç başlanmasını önlemek için kalıcı veya tekrarlayan nütropenik ateş sendromu için ampirik antifungal tedavi standart yaklaşım haline gelmiştir. Geniş spektrumlu antibakteriyellerle 4-7 günlük tedaviden sonra persistan veya rekürren ateşi olan ve 10 günden süren uzun nütropenisi olması beklenen hastalar “okkült”

mantar enfeksiyonu tedavisi için adaydır. Kanserli nütropenik hastaların yaklaşık dörtte biri bu kriterlere göre bir antifungal ilaç almaktadır. Ancak sadece %4'ünde kanıtlanmış bir invaziv mantar enfeksiyonu vardır (2, 6, 7).

2.2. *Aspergillus* Türleri

2.2.1. Tarihçe

Aspergillus 1729 yılında mantarları bilimsel olarak inceleyen ilk kişi olan İtalyan rahip ve biyolog Pier Antonio Micheli tarafından tanımlandı. Micheli *Aspergillus*'un şeklini Roma katolik din adamları tarafından ayinlerin bir bölümünde kutsal su serpmek için kullanılan “*Aspergillum*'a” (Latince aspergere "saçmak") benzetmesi nedeni ile bu adı verdi (8). 1768 yılında cinsin doğrulanması, 1832 yılında ise cinse ait jenerik isimlendirme gerçekleşti (9). *Aspergillus* türlerine bağlı ilk invaziv hastalık 1842 yılında Bennett tarafından bildirildi. 1856'da Virchow diğer nedenlerden ölen hastalarda dört pulmoner aspergilloz vakası tanımladı ve organizmanın ilk tam mikroskopik tanımlarını yaptı. 1890'da Dieulafoy, Chantemesse ve Widal güvercin avcılarındaki hastalığı tanımladı ve buna besleyici hastalığı “maladie des gaveurs” adını verdi. 1897'de Benon hastalığın peruk yapımcılarında ortaya çıktığını bildirdi. 1928'de Wahl ve Erickson pulmoner aspergilloz hakkında bir derleme yayınladı (10). 20. yüzyılın ortalarından itibaren bildirilen vaka sayıları gün geçtikçe artmaya devam etti. Son 60 yılda maligniteler, edinsel immun yetmezlik sendromu (AIDS), solid organ transplantasyonu (SOT) gibi immunsuprese hastalıkların sayısındaki artış ve immunsupresif tedavi nedenlerinin çoğalması nedeniyle IA vakalarının sayısı önemli ölçüde arttı (11).

2.2.2. Taksonomi

Taksonomi, bilimsel olarak isimlendirme ve sınıflandırma anlamına gelmektedir. Bitkilerle tarihi bağlantısı olması nedeniyle mantarlar, Uluslararası Botanik Bilimsel Adlandırma Kodu (ICBN) tarafından oluşturulmuş kurallar üzerinden isimlendirilmektedir. Taksonomik tanımlama tür düzeyinde yapılmaktadır. Mantarlar ve bakteriler binominal sisteme göre iki kelime ile isimlendirilmektedir. İlk isim cins (genus), ikinci isim ise tür (species) olarak yazılır (12).

Aspergillus türleri; *Ascomycota* filumu, *Euscomycetes* sınıfı, *Eurotiales* takımı, *Trichocomaceae* ailesinde *Eurotium*, *Emericella*, *Neosartoria* gibi cinsler içinde yer almaktadır (12). *Aspergillus flavus* Link tarafından 1809'da (9), en önemli patojenik tür olan *Aspergillus fumigatus* ise 1863 yılında Fresenius tarafından tanımlandı. Thom ve Church 1926 yılında 69 adet *Aspergillus* türünü 11 grupta tasnif etti. 1965 yılında ise Raper ve Fennell *Aspergillus*'ları 18 grup içinde toplamış ve içerisinde 132 tür ve 18 alt tür göstermiştir (11). Samson 1979 yılında bu taksonomik sınıflamaya 42 adet ilavede bulunmuştur (13). 1985 yılında, Gams ve arkadaşları mevcut grupları revize etti ve resmi taksonomiye 18 bölüm olarak düzenledi. Günümüzde *Aspergillaceae* familyasında 17 bölüme ait yaklaşık 250 tür bulunmaktadır ve yeni türler tanımlandıkça bu sayı artmaya devam etmektedir (11). ICBN kurallarına uyum sağlamak için "grup" terimi "bölüm" olarak revize edilmiştir ancak bu raporlama klinik mikoloji laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmamaktadır (14). Klinik mikoloji laboratuvarlarında *Aspergillus* türlerinin tanımlanması için büyük ölçüde morfolojiye dayalı tanımlama kullanılmaktadır. Tanımlama seksüel ve aseksüel yapıların şekil, boyut, renk, takı ve bağlanma şekli gibi özelliklerin tanınması temeline dayanmaktadır. *Aspergillus* türlerinin bazen yavaş sporülasyon ve anormal konidiyofor oluşumu gibi unstabil karakteristikleri nedeniyle fenotipe dayalı tanımlamalarda çok sayıda zorluklar mevcuttur (15).

Küfler, sporlar ve hifler yardımıyla seksüel ve aseksüel olarak üreyebilmektedir. *Aspergillus* türlerinin çoğu aseksüel olarak çoğalır. Aseksüel form, anamorfik yapı olarak tanımlanmaktadır. Anamorfik yapıda olan küflere “fungi imperfecti” denilmekte ve Deuteromycetes sınıfında yer almaktadır. *Aspergillus* taksonomisinin en önemli parçası aspergillum morfolojisine (yani spor taşıyan yapı veya konidiyofor) odaklanır. Aseksüel tanımlama yapılırken ilk değerlendirme konidiya oluşumuna göre yapılmaktadır. Konidiya; tek hücreli, bölmesiz, üzeri desenli ya da düz, şekilli, şeffaf ya da renkli aseksüel üreme evresinde üremeyi sağlayan yapıdır (16). *Aspergillus* türlerinin şişkin bir apeksle biten uzun bir sapı (stipe) vardır. Geniş apikal bölgenin yüzeyinde fiyalid adı verilen bir dizi spor taşıyan hücre bulunur. Fiyalid çekirdeğinde tekrarlanan mitotik bölünmeyle genellikle konidiyaspor veya konidiya adı verilen aseksüel sporlar oluşur. Konidiyaspor şekli küreselden uzunlamasına değişir ve

pürüzsüz veya ekinülat olabilir. Konidiya aşırı derecede hidrofobiktir ve hava ile kolayca dağılır.

Seksüel form, telemorfik yapı olarak adlandırılmaktadır. Telemorfik tanımlamada ask keseleri (askospor) tipik olup özel bir gelişim gösteren hif yapıları üzerinde meydana çıkarlar. *Aspergillus* türlerinin artık telemorfik yapıda formları olduğu da tespit edilmiştir (Örnek: *Neosartorya*, *Emericella*, *Eurotium*). Geçmişte *Aspergillus* taksonomistleri hem aseksüel hem de seksüel türlere atıfta bulunmak için aseksüel adının (yani *Aspergillus*) kullanımını savundular. Tanım olarak *Aspergillus* aseksüel faza atıfta bulunan bir isim olup bu nedenle mevcut isimlendirme kurallarına göre seksüel evreli (telemorf) herhangi bir *Aspergillus* türü artık *Aspergillus* türleri olarak adlandırılmamalıdır. ICBN'nin 'tek mantar: tek isim' terminolojisi ile tutarlılığı korumak ve karışıklığı önlemek için 2012 yılında Uluslararası *Penicillium* ve *Aspergillus* Komisyonu tarafından telemorf adının anamorf adıyla birlikte kullanılmasının özel bir anlamı olduğu durumlar dışında *Aspergillus* adının tüm türler için tutulmasına karar verilmiştir (17, 18).

2.2.3. Mikoloji

İnvaziv enfeksiyona neden olan en yaygın tür *fumigati* bölümündeki *A. fumigatus* 'tur ve yaklaşık olguların 2/3'ünü oluşturmaktadır. Daha az sıklıkla görülen diğer invaziv izolatlar *A. flavus*, *A. terreus* ve *A. niger*'dir. Son yıllarda moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalar daha az invaziv ve yaygın olmayan türlerin de enfeksiyona neden olabildiğini göstermiştir. Tespit edilen bu çok sayıda "kriptik" tür kompleksi içerisinde; *A. alabamensis*, *A. avenaceus*, *A. alliaceus* (teleomorf *Petromyces alliaceus*), *A. caesiellus*, *A. carneus*, *A. candidus*, *A. clavatus*, *A. flavipes*, *A. calidoustus*, *A. glaucus*, *A. insuetus*, *A. granulatus*, *A. lentulus*, *A. keveii*, *A. nidulans* (*Emericella nidulans*), *A. ochraceus*, *A. novofumigatus*, *A. pseudodeflectus*, *A. puniceus*, *A. restrictus*, *A. quadrilineatus*, *A. sydowii*, *A. tamarii*, *A. udagawae* (*Neosartorya udagawae*), *A. tanneri*, *A. tubingensis*, *A. viridinutans*, *A. vitus* (teleomorf *Eurotium amstelodami*), *A. versicolor*, *A. thermomutatus* (teleomorf *Neosartorya pseudofischeri*), *A. wentii* gibi formlar tespit edilmiştir (19).

Patojenik *Aspergillus* türlerinin patolojik numunelerden kolayca kültürü yapılabilir ve bu türler çeşitli besiyerlerinde 24-72 saat içinde hızlıca ürer. Kan kültürleri nadiren pozitif olarak sonuçlanır ve genellikle invaziv hastalıktan ziyade kontaminasyonu yansıtır. Patojenik *Aspergillus* türlerinin ayırt edici bir özelliği 37°C'de üreme yetenekleridir. *A. fumigatus* 50°C'de üreyebilir ve bu özellik morfolojiye ek olarak bu türün tanımlanmasında da kullanılabilir. Ayrıca *A. fumigatus*'u, *A. fumigatus* kompleksi içinde yer alan kriptik *Aspergillus* türlerinden ayırt etmede yardımcı olabilir. Çoğu tür başlangıçta 48 saat içinde kültür plaklarında küçük, kabarık beyaz koloniler olarak görünür (20).

A. fumigatus kolonileri tipik olarak gri-yeşil renkte yünlü-pamuksu yapıya sahiptir ve *Aspergillus*'un diğer türleri gibi hiyalin hifli, septalı, genellikle tipik olarak 45 derece açıyla dallanır. Konidial baş, düz duvarlı ve renksiz yapılı konidyofofor ile birlikte kolumnar bir yapı oluşturur. Konidyofoforun vezikül yakınındaki üst kısmı koyu renk oluşturabilmektedir. Konidial baş şişe şeklindeki vezikülleri, tek sıralı (uniseriate) fiyalid yapısı ve uzun konidial zincirleri ile karakterize edilir. Konidialar düz ya da hafif pürüzlü yapıda olup 2-3,5 µm çapındadır (11). *A. fumigatus* heterotaliktir ve eşey tipi gen bölgesi (compatible mating type) olan MAT-1 ve MAT-2 seksüel üreme için gereklidir. Bu genler seksüel üremeyi düzenleyen transkripsiyon faktörlerini kodlar. Yüksek mobilite grubu (HMG) alanındaki diğer genler seks feromonlarını ve reseptörlerini kodlar (21). *A. fumigatus* haploid sayıda 8 kromozoma sahiptir ve 28-29 Mega baz çifti (Mb) genom boyutundadır (22).

A. fumigatus yılda yaklaşık 200.000'den fazla hastada çeşitli klinik aspergilloz formuna neden olmaktadır. Bu yaklaşık tahminin yalnızca *A. fumigatus*'a ait olmadığı, morfolojik olarak ayırt edilemeyen yalnızca moleküler yöntemlerle tespit edilebilen ve "kriptik" üyeler adı verilen diğer formların da bu tahminde etkili olabileceği düşünülmektedir (23). *A. udagawae*, *A. lentulus* ve *A. pseudofischeri* başta olmak üzere 11 türün *A. fumigatus* ile karışabileceği bildirilmektedir. Bu türler sıklıkla zayıf sporludur ve 50°C'de üremezler. *A. lentulus* gibi bazı türler azalmış antifungal duyarlılıkla ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olabilmektedir. Bu türler yalnızca fenotipik olarak tanımlanırsa *A. fumigatus* tür kompleks olarak isimlendirilmelidir (11, 24).

A. flavus sinüzit, deri ve diğer invaziv enfeksiyonlara neden olan başka bir yaygın izolattır. Kolonileri misket limonu-zeytin yeşili renkte olup hızlı üreme gösterirler. Bazı izolatları uniseriat yapılı olsa da çoğunlukla biseriat (çift sıralı) yapılıdır. Biseriat türlerde, metula olarak bilinen steril hücreler veziküllere bağlanır ve bunlar da fiyalidleri destekler. *A. flavus* belirgin şekilde pürüzlü konidiyoforlara ve pürüzsüz konidyaya (3-6 µm) sahiptir. Yalnızca morfolojik olarak karakterize edilirse *A. flavus* ve flavi bölümündeki diğer türler *A. flavus* tür kompleksinin üyeleri olarak sınıflandırılmalıdır (25).

A. terreus immunsuprese konaklarda gelişen invaziv enfeksiyonda giderek daha fazla rapor edilen toprakla ilgili yaygın bir izolattır. Küçük (2,0–2,5 µm) konidyal yapısı, koloni rengi ve dölleme yapıları *A. terreus* için karakteristiktir. Kolonilerin rengi devetüyü-bej-tarçın arasında değişir. Konidiyoforlar düz duvarlı ve hiyalin şeklindedir. Konidyal başlar biseriat yapılı ve kolumnar özelliktedir. Bu türün ayırt edici bir özelliği hifler üzerinde üretilen küresel aksesuar konidyumların varlığıdır. Bu aksesuar konidiya histopatolojik örneklerde tür tanımlaması sırasında tespit edilebilmektedir. Amfoterisin B dâhil olmak üzere antifungallere karşı direnci nedeniyle bu türün tanımlanması giderek daha önemli hale gelmektedir (26).

A. niger'in kolonileri başlangıçta beyazdır ancak pigmentli dölleme yapılarının üretimi ile hızla siyahlaşır. Konidyal baş biseriat yapılıdır ve tüm keseciği kaplar. Konidyumlar çok pürüzlü (4-5 µm), kahverengi-siyah renkli olmasına karşın hifler hiyalindir. Türler klinik örneklerde oksalat kristalleri üretebilir. *A. niger*'in daha az patojen olmasının nedeni büyük konidyalarının akciğer dokularının derinliklerine kolayca ulaşamaması olarak açıklanabilir. İzolat sıklıkla kolonize olabilmektedir. Ayrıca otitis eksterna gibi yüzeysel enfeksiyonlara da neden olabilir (27, 28).

A. nidulans özellikle kronik granüloamatöz hastalığı olanlarda *A. fumigatus* ile birlikte sıklıkla bildirilen nadir ancak patojen bir türdür. Kolonileri orta derecede hızla üreyen, düz, kadifemsi-pudramsı, yeşil-koyu yeşil veya devetüyü-bal sarısı renktedir. Konidiyoforlar, 8-10 µm çapında kahverengimsi renkte yarım küre şeklinde veziküllerden oluşur. Fiyalidler biseriat yapıdadır ve vezikülün üst yarısında bulunur. Konidyaları küresel, düz duvarlı ve yarı hiyalin şeklindedir (29, 30).

2.2.4. Ekoloji ve bulaş yolları

Aspergillus türleri genel olarak toprakta, çürüyen bitkilerde, nemli tahıllarda ve suda bulunur. Yapı-inşa işlerinde kullanılan nemli duvar kâğıdı, sıva, beton, boru kaplaması, klima ekipmanı, halılar, ateşe dayanıklı malzemeler ile yiyecek ve su kaynaklarından izole edilmiştir (31). *Aspergillus* türleri organik maddelerin aktif ayrıştırıcıları olan saprofitler olarak dünya çapında bulunmaktadır. Kumaş, deri, tekstil, peynir, işlenmiş etler ve kompost yığınlarında selülozu ayrıştırarak önemli bir rol oynamaktadır. *A. fumigatus* ayrıca buzdolabındaki ekmek ve meyvelerde mavi-yeşil bir küf oluşturarak oda sıcaklıklarından daha soğuk ortamda üreyebilir ve sporlanabilir. *A. flavus* bir insan, hayvan ve bitki patojenidir. Bu tür mısır, yer fıstığı, pirinç, pamuk tohumu ve fındıkların hasat sonrası enfestasyonundan sorumludur. *A. flavus* suşlarının yaklaşık yarısı güçlü bir toksin ve kanserojen olan aflatoksin üretir. Aflatoksinin gıda ve yem kontaminasyonu ekonomik açıdan ve halk sağlığı açısından büyük önem taşır (32). *A. flavus* tarladaki tohumlara yayılabilir. Ayrıca uygun şekilde depolanmadıklarında diğer mahsul türlerinin tohumlarında ve tanelerinde de gelişebilir (33). *A. terreus* tropik ve subtropikal bölgelerde daha fazla olmak üzere dünya çapında topraklarda bulunan bir patojendir. Hastane odaları, saksı bitkileri, su depolama tankları ve duş başlıklarında bulunabilir (34). Hastane havası sıklıkla *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus* ve/veya *A. niger* konidilerini içerir. Mantar sporlarının yoğunluğu değişken olmakla birlikte genellikle dış havadan çok daha düşüktür. Spor sayısı, risk altındaki hastaların yakınındaki yapı-inşaat işlerinden etkilenir (35). Bulaş esas olarak *Aspergillus spp.* konidiyaları ile kontamine havanın solunması yoluyla olmaktadır. Konidiya ayrıca ciltteki yaralardan ve damar içi kateter gibi kalıcı cihazlar yoluyla da doğrudan bulaşabilir. Hastane tadilat, yıkım ve inşaatı çalışmaları ile yüksek riskli hastalarda gelişen nozokomiyal aspergilloz salgınları arasında güçlü bir ilişki vardır. Bu sebeple inşaat işlerinin önceden dikkatlice planlanması esastır (36).

2.2.5. Epidemiyoloji

IFI dünya çapında her yıl milyonlarca insanı etkilemektedir. Bu enfeksiyonlar hala önemli oranda mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Her yıl dünya çapında yaklaşık 200 binden fazla IA vakası görüldüğü tahmin edilmektedir. Akut lösemi, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu vakaları çoğunlukta olmak üzere tanı

konulabilenlerin toplam vaka sayısının %50-65'ini oluşturduğu ve tedavi alsalar dahi vakaların yaklaşık mortalite oranının %50 civarında olduğu tahmin edilmektedir (23). Türkiye'de IFI'lar ile ilgili epidemiyolojik az sayıda veri mevcuttur ve her yıl meydana gelen fungal enfeksiyonların mevcut sayısı net bilinmemektedir. 2018 yılında Türkiye'de yapılan modelleme çalışmasında yıllık tahmini IFI insidansı 4,84/100.000 olarak hesaplanmıştır (37). Fransa'da yapılan 10 yıllık toplum tabanlı bir çalışmada IA insidansı 1,1-1,8/100.000 oranında bulunmuştur. Hematolojik maligniteli hastalarda Türkiye'den yapılan bir retrospektif çalışmada probable ve proven IFI insidansı %6,7, invaziv aspergillozis insidansı %5,9 olarak bulunmuştur (38). SEIFEM-2004 çalışmasında hematolojik maligniteli hastalarda IFI insidansı % 4,6, küf enfeksiyonu insidansı %2,9, IA insidansı ise %2,6 olarak hesaplanmıştır (39). Akut lösemili hastalarda bildirilen proven ve probable aspergilloz insidansı hem yetişkinleri hem de çocukları içeren serilerde %6-%12 arasında değişmektedir. Hematolojik maligniteli ve HKHT yapılan hastalarda IFI epidemiyolojisi kullanılan antifungal seçimler nedeniyle son 30 yılda değişim göstermiştir. Flukonazol profilaksisi kullanımı invaziv kandidiyazis vakalarında dramatik düşüşlerle sonuçlanmış ancak IA gibi invaziv küf enfeksiyonlarında artışa neden olmuştur. Bu sebeple çeşitli onkoloji ve nakil merkezlerinde hem primer hem de sekonder profilakside vorikonazol, posakonazol, isavukonazol gibi yeni triazoller, ekinokandinler ve hatta amfoterisin B lipid formülasyonları gibi küf aktif antifungallerin kullanımı giderek artmaktadır. Bu strateji yüksek riskli hematoloji hastalarında IFI insidansında bir düşüşle sonuçlanmış olsa da “breakthrough” IFI'ların gelişmesine yol açmıştır. Bu hastalar beklenildiği gibi önemli oranda mortaliteye sahiptir (1). Buna karşılık yoğun bakım ünitesinde yatan hastalar dâhil olmak üzere altta yatan ciddi hastalığı olan nötropenik olmayan hastalarda, şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) veya influenza virüsünün neden olduğu ciddi viral enfeksiyonları olanlarda, SOT alıcılarında, sistemik kortikosteroid tedavisi alanlarda, solid organ malignitesi olan ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda da IA prevalansı artmaya devam etmektedir (40). IA üzerine yapılan meta-analizde mortalite oranları akut lösemi ve lenfoma hastalarında yaklaşık %60, allojenik HKHT yapılanlarda yaklaşık %90 olarak tespit edilmiştir. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda SOT alıcılarında ve HKHT yapılan hastalarda IA mortalite oranında önemli oranda düşüş olduğu

bildirilmektedir. Bu durumun muhtemelen HKHT alıcılarında engraftman öncesi nötropeni süresinin kısılmasına yol açan değişikliklere ve fungal enfeksiyon tanı, tedavi ve önleme stratejilerindeki gelişmelere bağlı olduğu düşünülmektedir (41).

2.2.6. Hücre duvar yapısı

A. fumigatus'ta bulunan hücre duvarı, diğer patojenik mantarlarda da olduğu gibi enfeksiyon sırasında aktif rol oynayan antijenler ve enzimler gibi efektör moleküller için bir süzgeç ve rezervuar görevi görür. Hücre duvarı; fungal büyümeyi sağlar, çevresel streslere ve konak savunma mekanizmalarına dirençte görev alır. Hücre duvarı farklı polisakkarit yapılardan oluşur. *A. fumigatus*'un fibriler çekirdeği kovalent bağlanan, dallanan β -(1,3)-glukan-kitin/kitosan, β -(1,3)- β -(1,4)-glukan, β -(1,5)-galakto- α -(1,2)-/ α -(1,6)-mannan (GM) yapılarından oluşur. Alkali solubl amorf bölüm ise temel olarak GM ve α -(1,3) glukandan oluşur. Hücre duvarının yapısal organizasyonu *A. fumigatus*'un konidial ve hifal morfortipleri arasında farklılık gösterir. Hava yoluyla taşınan konidyumlar, konakçı sisteme ilk giren ve enfeksiyonun oluşumundan sorumlu olan morfortiptir. Benzer polisakkarit yapılar hem konidial hem de hifal morfortiplerin hücre duvarında bulunmasına rağmen yoğunlukları ve lokalizasyonları farklıdır. Ek olarak konidial yapıda yüzeyel rodlet ve melanin tabakası bulunur. Rodlet tabaka hidrofobik RodA proteinlerinden oluşur. Melanin tabaka ise konakçı fagositer hücrelerden güçlü pro-inflamatuvar sitokin yanıtını tetikleyerek immünolojik inertlik oluşturur. Buna karşılık hifanın dış tabakası aspergillozun patogeneğinde rol oynayan ve dormant konidiyada bulunmayan galaktozaminogalaktan (GAG) içerir. GAG, galaktopiranoz (galaktomannanda bulunan galaktofuranozun aksine) ve α -(1,4) bağlarıyla bağlı N-asetil galaktozamininden oluşan heterojen bir lineer polimerdir. Konidiya germinasyonundan sonra (in vivo ve in vitro) rodlet ve melanin tabakaları kaybolur ve şişkin konidiya yüzeyinde α -(1,3)-glukanlar açığa çıkar. Şişkin konidial yüzeyde açığa çıkan α -(1,3)-glukanlar kendi aralarına etkileşerek konidial agglütinasyon oluştururlar. Konidial şişmenin ardından konidial germinasyon ve agglütine olmuş bu ağısı yapıdan hifa gelişir. Bu hifal yapı hidrofobik kütle (miçel) ya da sepere hif şeklinde bulunabilir (42-44).

2.2.7. Virülans faktörleri

Her gün solunum yoluyla *Aspergillus* türlerinin sporuna maruz kalan immunkompetan konakçı başlangıçta organizmayla savaşıp onu ortadan kaldırmak için doğal immun yanıtı tetikler. Bu yanıt mukosiliyer klirens, makrofaj ve nötrofil gibi fagositik hücrelerin aktivasyonu dâhil olmak üzere fiziksel ve mekanik bariyer mekanizmaları içerir. İnvaze konidiyaların ROS (reaktif oksijen radikalleri) ilişkili öldürülmesini ve fagositozunu sağlayan alveolar makrofajlar, konakçı hücrede tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve IL-8 gibi sitokinlerin salınmasıyla sonuçlanan proinflamatuvar kaskadları tetikler. Mantar inhalasyonu sonucunda konakçı savunmasında laktoferrin, defensinler ve sekretuar lökoproteaz inhibitörü (SLPI) gibi antimikrobiyal peptitlerin tümüyle Toll benzeri reseptör (TLR)-2, TLR-4 ve dektin-1'i içeren solubl ve hücre yüzeyinden eksprese edilen PRR'ler (pattern recognition receptors) anahtar rol oynar. Yüksek mantar maruziyetinin klirensi doğal ve kazanılmış immun yanıtın koordineli ve sinerjik bir etkileşim varlığında olmaktadır. Protektif CD4⁺ T helper hücre (Th1) cevabı interferon (IFN)- γ ve IL-2'yi artırarak sitotoksik CD8⁺ T hücre üretimi ve makrofaj aktivasyonu yoluyla fungal öldürmeyi sağlar. Buna karşılık Th2 temelli cevaplar allerji ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir. *Aspergillus* türlerine karşı kronik ve tekrarlayıcı maruziyet pulmoner T hücre aktivasyonunu ve Th1, Th2 ve Th17 yanıtlarının birlikte gelişimini indükler. IL-17 ekspresyonu Th2 yanıtı azalmaya başladıktan sonra bile tekrarlayıcı maruziyet varsa devam eder. Masum mantar inhalasyonundan potansiyel ölümcül invaziv akciğer hastalığına ilerleme doğal olarak konakçının immun durumu ile ilişkilidir. İn hale konidiyanın başarılı bir şekilde temizlenememesi, immunsupresyon durumlarında anjiyoinvazyon ve yüksek ölüm oranlarının görüldüğü sistemik aspergilloz ile sonuçlanabilir. İlginç bir şekilde bu "yüksek riskli popülasyon" içindeki hastaların yalnızca bir kısmı günlük fungal maruziyete rağmen gerçekte IA geliştirir. Bu durum bu tür hastalarda altta yatan immünosupresif durumlarına ek olarak genetik bir risk olduğunu düşündürmektedir. Örneğin, çözünür PRR pentraksin 3'teki (PTX3) tek nükleotid polimorfizmlerinin HKHT alıcılarında artan IA riskine katkıda bulunduğunu gösterilmiştir (44-46).

Aspergillus türleri için virulans faktörleri kabaca immuniteden kaçamayan (non-immunoevaziv) ve immüneteden kaçabilen (immünoevaziv) olarak ikiye ayrılabilir.

Başlıca “immüniteden kaçamayan” virülans faktörleri mantar hücre duvarı bileşenlerini, enzimlerini, proteinlerini ve alerjenlerini içerir. *Aspergillus* türlerinin hücre duvarı hayatta kalmak ve hava yolunda devamlılığını sürdürebilmek için koruyucu bir bariyerdir. Ayrıca fungal bağlanma ve konak epitel invazyonu için çok önemli bir yapıdır. Fungal yüzey reseptörleri ve immünojenik antijenler penetrasyonu kolaylaştıran anahtar bileşenlerdir. Hücre duvarı; mannan, mannoproteinler ve kitin-galaktomannan yapıyı oluşturan β -(1,3)-glukanlarla birlikte polisakkaritten zengin, konakçı immün yanıtını aktive eden (pathogen-associated molecular patterns) PAMP'lardan oluşur (47). Hücre duvarı bileşenlerine ek olarak *Aspergillus* türleri tarafından salgılanan proteolitik enzimler virülansa yardımcı olur. Bunlar serin (Alp), metallo (Mep) ve aspartik (Pep) proteazlardır. Enzim ilişkili yeniden yapılanma ve degradasyon konakçı dokudaki erken fungal invazyonda önemli rol oynamaktadır. Serin proteazlar nötrofil göçünü ve pulmoner inflamasyonu artıran IL-8 salınımını destekler. Yine Fos1 geni tarafından kodlanan histidin kinaz ve ribotoksin gibi fungal proteinler de virulan özellik göstermektedir (48).

İmmüniteden kaçış mantar tarafından kullanılan stratejik bir virülans mekanizmasıdır. Bu mekanizma konak kolonizasyonuna, immunsupresyona ve patojen beslenmesine olanak tanır. Ayrıca konakçının sahip olduğu fagositoz ve ROS ilişkili öldürme yöntemlerinden kaçınmayı sağlar. Başlıca immüniteden kaçışı sağlayan virülans mekanizmaları 1,8-dihidroksinaftalin (DHN) melanin, rodlet tabakası ve detoksifikasyon sistemleridir (46, 49).

Konidiya insan havayoluna girdikten sonra sahip olduğu rodlet tabaka hücre duvarı yapısındaki β -(1,3)-glukan yapıyı maskeleyerek immüniteden kaçışı sağlar. Pulmoner epiteldeki konidial yapışmaya katılarak mantarları alveolar makrofaj kaynaklı oksidatif strese korur. Bu tabakayı 6 ana gen kodlamaktadır. En iyi bilinenleri RodA ve RodB'dir. RodA mutantları, rodlet tabakanın bozulmasına ve alveolar makrofajlar tarafından öldürmeye karşı artan duyarlılığa yol açar. DHN-melanin, *A. fumigatus*'ta gri-yeşil bir görünüm veren başlıca melanin pigmentidir. Melanin sentezi altı gen kümesi (pksP, ayg1, arp1, arp2, abr1 ve abr2) tarafından kontrol edilir. Konidiyumu ultraviyole ışıktan, enzimatik lizisten ve oksidasyondan koruma işlevi görür. Fagositler tarafından üretilen ROS'u temizleyerek mantarı immün efektör hücrelere

karşı korur. Rodlet tabakasına benzer şekilde, mantar PAMP'larını immün tanımadan fiziksel olarak maskeleyerek konakçı proinflamatuvar sitokin yanıtını düzenler. Konakçı endositozunun engellenmesi fagolizozom asidifikasyonunun bozulması yoluyla melanin tarafından oluşturulan başka bir kaçış mekanizmasıdır (46, 49).

Bir başka kaçış mekanizması da konakçı fagositlerin tetiklediği ROS ilişkili ölümden koruyan detoksifiye edici enzimlerdir. Bu enzimler; katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon transferaz ve yağ asidi oksijenazlarıdır. Ayrıca ABC (ATP-binding cassette) taşıma sistemi ve MFS (major facilitator superfamily) proteinleri gibi eflüks pompa sistemleri de mantar kaçış mekanizması olarak görev alabilmektedir. Bu pompa sistemi immün komponentlerin antifungal ilaç direncine benzer yöntemle hücre dışına atılmasını sağlar (46, 49).

Bir diğer yöntem ise sekonder metabolitler olarak adlandırılan mantar toksinleridir. Bu toksinlerden en önemlisi epipolitiyodioksopiperazin ailesinin bir üyesi olan ve *A. fumigatus*'un neredeyse tüm klinik suşları tarafından üretilen gliotoksindir. Bu toksin fagositozun inhibisyonu ve nötrofil kaynaklı ROS üretimi dâhil olmak üzere çok çeşitli immünosupresif aktivitelere sahiptir. Ayrıca mitojen-aktif T hücre proliferasyonunu, mast hücre aktivasyonunu, sitotoksik T hücre yanıtlarını ve antijen sunumunu bozarken apoptozu indükler (46, 49).

2.2.8. Patogenez

Aspergillus türlerinin enfeksiyöz yaşam döngüsü, havaya kolayca dağılan ve hem iç hem de dış ortamlarda bulunmayı sağlayan konidiya üretimi ile başlar. İnsan enfeksiyonunun ilk adımı havadaki konidiyaların solunması ve ardından bronşiyollerde/alveolar boşluklarda konidiyal birikimdir. Solunan *Aspergillus spp.* konidiyasının çoğunluğunun alt solunum yollarına girişi üst solunum yollarındaki anatomik ve mekanik bariyerler tarafından engellenir. Bu bariyerler spesifik olarak nazofarenks, orofarenks, trakea ve bronşları kaplayan solunum epiteliyle birlikte mukosilyer aparatı oluşturan siliyer ve mukus üreten hücreleri içerir. Nazal konkalar ve ana hava yollarının keskin açılı dallanması ile üst solunum yollarının labirent yapısı solunan konidiyaların salgılanan mukus tarafından tutulmasını kolaylaştırır. Etkilenen konidyumlar siliyer hareket ve öksürme ile solunum yollarından atılır ya da yutulur.

Sağlıklı bireylerde mukosiliyer klirens ile uzaklaştırılmayan konidiya, akciğerin primer fagositik hücreleri olan epitel hücreleri veya alveolar makrofajlarla karşılaşır. Alveolar makrofajlar primer olarak *Aspergillus spp.* konidiyasının fagositozu, öldürülmesi ve proinflamatuvar yanıtın başlamasından sorumludur (50, 51). Konidiyaları etkin bir şekilde fagosite eden alveolar makrofajlar, aspergilloza karşı doğal immun yanıtın ilk basamağını oluşturur. İletken hava yolları (trakea ve bronşlar) 2-10 µm çapında partiküllerin geçişine izin verir. Bununla birlikte yalnızca ≤2 µm çapındaki partiküller terminal hava yollarına ve alveollere ulaşabilir. Bu nedenle *A. fumigatus* (2,0–3,5 µm) ve *A. terreus*'un (2,0–2,5 µm) küçük konidileri terminal hava yollarını kolayca geçerken daha büyük *A. flavus* (3–6 µm) ve *A. niger* (4-5 µm) konidileri esas olarak üst hava yollarında birikir. Buna göre *A. fumigatus* ve daha az derecede *A. terreus* invaziv pulmoner aspergillozisin başlıca nedenleri iken *A. flavus* ve *A. niger* daha az sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonuna neden olur. Buna karşılık *A. flavus* daha çok paranazal sinüs ve cilt enfeksiyonlarında rol oynarken, *A. niger* öncelikle otit gibi yüzeysel hastalıklara neden olur (52). Alveolar boşluklardaki nem ve sıcaklık düzeyi, konidyumların hızla şişkinleşmesi ile başlayan ve mantarın dokuya invaziv formu olan hifi oluşturmak üzere germ tüpü üretimi ile devam eden *Aspergillus* konidiyasının germinasyonunu etkiler (53). Konidiya ve germlipler alveolar tip 1 ve tip 2 epitel hücreler, bazal membran, kapiller endotel hücrelerin oluşturduğu alveolar-kapiller bariyer ve doğal immun yanıtın çözünür bileşenlerinden kaçarak invaziv pulmoner aspergillozis oluşturur (52).

Epitel hücreleri de doğal immun sistemin önemli bileşenleridir. Solunum epiteli fungal invazyona dirençli olabilir ve polimorfonükleer lökositlerin varlığında TLR-4 sinyali yoluyla inflamatuvar sitokin cevabını uyarabilir. Epitel hücreleri defensin, lizozim ve laktoferrinler gibi çok çeşitli doğal antimikrobiyal peptitler üretir (52). Demir tutucu bir molekül olan laktoferrin solunum salgılarındaki konidiyal büyümeyi inhibe eder. Solunum yollarının ozmotik ortamı *Aspergillus* enfeksiyonuna karşı solunum yolu mukozal direncini önemli ölçüde etkileyebilir. Kistik fibrozlu hastaların solunum yollarında bulunan yüksek tuz konsantrasyonları ve ayrıca steroidlere maruz kalma epitel ile ilişkili antimikrobiyal peptitlerin aktivitesini azaltır. Böylece duyarlı popülasyonda *Aspergillus* türlerinin kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna katkıda bulunur. Pulmoner sürfaktan proteinleri SP-A ve SP-D tip II pnömositler tarafından

Üretilen kolajen içeren C-tipi lektinlerdir (kolektinler). Sürfaktanlar opsoninler olarak hareket ederek fagositik hücreleri uyarırlar. Enflamatuvar sitokin salınımını düzenleyerek enfeksiyona karşı hava yolu mukozal direncine katkıda bulunur. KOAH, bronşektazi, tüberküloz veya kistik fibrozun neden olduğu akciğer kaviteleri gibi bronkopulmoner hastalıkları olan hastalar *Aspergillus* türlerinin kolonizasyonuna yatkındır (51, 54, 55).

Aspergillus türlerinin konidiyası tip II pnömositler, endotel hücreleri ve daha az efektif olarak trakeal epitel hücreleri tarafından kolaylıkla internalize edilebilir. Konidiya tip II pnömositler tarafından kendi endositozunu indükler. Bu konidiyalar sağlam konakçı mikrotübülleri ve mikroflamentleri varlığında tip II pnömositler ile temas ettiğinde pnömosit sitoplazmik membrandan psdopodların oluşumu tetikler. Bu psödopodlar daha sonra konidiayı yutmaya ve internalize etmeye devam eder. İnternalize edilmiş konidiya, konidiyanın çoğunun yok edildiği geç evre asidik lizozomlara taşınır. Bununla birlikte internalize konidilerin küçük bir kısmı (~%3) pnmositlerde hayatta kalır ve bu konidiler gizli enfeksiyon rezervuarları olarak hizmet edebilir. Konidiyanın germinasyonu meydana geldiğinde konak hücrede az miktarda hasara neden olur. Aslında konidiya tip II pnmositlerin apoptozisini inhibe eden aktif bir süreçtir çünkü bu sadece internalize konidiyalar yaşayabilirse meydana gelmektedir. İnterselüler kompartman konidiya için sığınak görevi görerek immun sistemden gizleyebilir. Bu durum *Aspergillus* türlerinin önemli bir virülans özelliğini göstermektedir (51, 54, 55).

Epitelyal zar ve mukosiliyer aparatın bütünlüğü enfeksiyona karşı pulmoner direncin temel kaynağıdır. *Aspergillus* türlerine bağlı enfeksiyonun neden olduğu epitel hasarı ko-enfeksiyonların yanı sıra germine konidiyaların invazyonunu kolaylaştırabilir. Germine *Aspergillus* konidiyası solunum epitelinin bütünlüğünü ve işlevini olumsuz yönde etkileyen ikincil metabolitler üretir. Bu etkiler hücreler arası bağlantıların ayrılmasını, siliyer hareketin inhibisyonunu ve siliyer hücrelerin ayrılmasını içerir. Epitel hücrelerinin çeşitli zararlı maddeler tarafından hasarı *Aspergillus* konidiyalarının bağlanması kolaylaştırır. Özellikle HKHT, radyasyon tedavisi, sitotoksik ilaç kullanımı, graft versus host hastalığı (GVHD) veya solunum yolu viral enfeksiyonu sonucu solunum epitelinde hasar gelişir. Hava yolunun kolonizasyonu ve takiben invazyonu konidiyanın solunum epiteline yaşışmasında kritik ilk adımdır.

Konidiya ve hifler fibrinojen, laminin, kolajen tip I ve IV, fibronektin ve pulmoner epitel hücreleri dâhil olmak üzere çeşitli konakçı substratlara yapışır. Konidyum şişer ve metabolik olarak aktif hale gelir. Şişkin konidiya aktive edilmiş alveolar makrofajlar içinde germ tüpleri veya hifler oluşturur. Konidyal şişkinleşme koruyucu hidrofobik tabaka ve melanin kaybına neden olarak immünolojik yanıt ve fagositoza yol açar. İmmunsupresyon durumlarında makrofajların, sporların germinasyonunu engelleyemeyen zayıf veya gecikmiş yanıtı vardır. Hifler makrofajların hücre zarını yok eder ve akciğer parankimine kaçır (51, 54, 55).

2.2.9. Aspergillus ve sitokin ilişkisi

Sitokinler çeşitli hücrelerden (lenfositler, makrofajlar, nötral killer hücreler, mast hücreleri ve stromal hücreler) salgılanan düşük moleküler ağırlıklı solübl proteinlerdir. İmmun sistemde iletişim ağı olarak görev yaparak immün cevapta rol alırlar. İmmun sistem hücrelerinin maturasyonu, büyümesi ve tepkisinin dinamik düzenlenmesinden sorumludur. Bir sitokin farklı hücrelerden salgılanabilir ve birden fazla biyolojik aktivite göstererek birden fazla hücreyi etkileyebilir. Serum, kan, dışkı, tükürük ve ter gibi çeşitli biyolojik sıvılardaki sitokin düzeylerindeki varyasyonlar sayesinde çeşitli hastalıkların tanısı, evresi ve prognozu hakkında değerli bilgiler sağlanabilir. Ayrıca anormal veya artmış sitokin üretimi sitokin fırtınasında olduğu gibi organ yetmezliğine ve ölüme yol açabilir. Sitokin seviyeleri klinik bozuklukların değerlendirilmesi için temel bir gösterge olarak kabul edilmektedir. Sitokinlerin doğru ölçümü hastaların immün durumunu izlemek ve astım, ateroskleroz, kanser, depresyon, kalp hastalığı, AIDS, böbrek hasarı, sepsis, romatoid artrit ve diğer bazı kronik hastalıkların tedavilerini düzenlemek için önemli bilgiler sağlar (56).

Sitokinlerin yarı ömürlerinin kısa olması, salgılanma süreçlerinin dinamik olması ve vücutta eser miktarlarda bulunmaları nedeni ile doğru tespit edilebilmesi zordur. Sitokinler immün süreçleri modüle etmeye yarayan karmaşık bir ağ sistemidir. Farklı sitokinler aynı biyolojik süreç üzerinde antagonistik, aditif ve sinerjik olabilir. Sitokin miktarının ölçümü için kullanılan en yaygın yöntemler ELİSA (enzim linked immunosorbent assay) ve PCR'dır (56).

Sitokinler tümör nekroz faktörleri, interlökinler, lenfokinler, monokinler, interferonlar, koloni uyarıcı faktörler ve dönüştürücü büyüme faktörleri dâhil olmak üzere bir dizi kategoride sınıflandırılabilir. Sitokinler ayrıca hücre kaynaklarına göre de sınıflandırılabilir. CD4⁺ T_h1 hücreler tarafından üretilen IL-2, IL-12, IFN- γ , ve TNF- β tip 1 sitokinler olarak adlandırılırken, CD4⁺ T_h2 hücreleri tarafından üretilen IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 ve IL-13 tip 2 sitokinler olarak adlandırılır. Sitokinler rollerine bağlı olarak proinflamatuvar veya antiinflamatuvar olarak da sınıflandırılabilir. IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α ve interferonları içeren proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar reaksiyonları kolaylaştırır ve immünokompetan hücreleri uyarma eğilimindedir. Buna karşılık IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA) ve TGF (Dönüştürücü büyüme faktörü)- β gibi antiinflamatuvar sitokinler inflamasyonu inhibe ederek immüniteyi baskılar. Bazı sitokinler (IL-6 gibi) hem pro- hem de anti-inflamatuvar özelliklere sahiptir (56).

Pulmoner alveolar makrofajlar *Aspergillus* türlerine karşı ilk savunma hattını oluşturur. Solunan konidiaları hücre içine alarak fagositozla öldürmeye çalışır. *Aspergillus* konidiası ise fagositozdan kaçabilmek, bariyerleri aşabilmek için proteaz ve elastaz gibi çeşitli enzimler üretir. Etkene karşı ikinci savunma hattı polimorfonükleer lökositler ve monositlerdir. Fagositozdan kaçan hifleri öldürebilmek adına enfeksiyon bölgesine göç ederler. Ayrıca trombositler *Aspergillus* hifasının hücre duvarına yapışarak uyarılır. Mantar hücre duvarı bütünlüğünün kaybı ve fungal yüzey glikoproteinlerinin salınmasıyla hiflerde bir miktar hasara neden olur. Bir diğer konak savunma elemanı lenfositlerdir. Aktive lenfositler germine konidiaların adezyonunu engellemeye çalışır ancak hifal hasarla ilişkilendirilmemiştir. Bozulmuş makrofaj fonksiyonu ve nötrofil fonksiyon kusurları ile birliktelik gösterdiğinde doku ve damarların invazyonu ile sonuçlanır. Bazı durumlarda *Aspergillus* konidiasına ve hifasına karşı nötrofillerin ve monositlerin azalmış gücü CD4⁺ T_h1 disfonksiyonu ve T_h1/T_h2 düzensizliği ile ilişkili olabilmektedir (57).

İmmün sistem *Aspergillus* türlerine karşı bir dizi sitokin yanıtıyla cevap verir. Lenfositler yeterli antifungal etkiye sahip olmasa da mononükleer hücrelerle birlikte çeşitli sitokinlerin salgılanmasına neden olur. Konidiya, hif ve mannoproteinler gibi fungal hücre duvarı bileşenleri tarafından stimüle edilir ve sonuç olarak makrofajlar

tarafından IL-1 üretilir. *Aspergillus* tarafından üretilen bir mikotoksin olan aflatoksin B1 monositler tarafından IL-1 α , IL-6 ve TNF- α üretilmesini uyarır. Aktive Th hücreleri, *Aspergillus spp.* antijenlerine yanıt olarak IL-4 salgılar. *Aspergillus* türleri tarafından salgılanan proteazlar akciğer epitel hücreleri tarafından sitokin üretimini indükler. Bu proteazların özellikle epitel hücrelerinde IL-6 ve IL-8 üretimine neden olduğu bildirilmektedir (57).

2.2.10. Konak savunması

Akciğerdeki başlıca yerleşik fagositik hücreler olan alveolar makrofajlar solunan konidiyaların eliminasyonunda görev alırlar. Konidyum konak savunmasından kaçarak alveollere ulaşır ve şişmeye başladığında konidyal yüzeydeki β -glukan açığa çıkar. Alveolar makrofajlar dektin-1 ile β -glukanı tanır. Germinasyon meydana gelmeden önce konidiyayı hızla fagosite eder ve Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH) oksidaz bağımlı mekanizmalar kullanarak onları fagozomları içinde yok eder. Fagositozdan kaçan germine konidiya kemotaktik sinyallerle akciğerlere alınan polimorfonükleer lökositler (PMNL) tarafından hedeflenir. PMNL'ler germine konidiya çevresinde toplanır ve granül içeriği ile reaktif oksijen ara maddelerini salgılayarak fungal hücrelere hasar verir. Hiflere karşı etkilerine ek PMNL'ler aynı zamanda konidyal germinasyonu da inhibe eder. Böylece bu hücreler büyük bir inhaler konidiya yükü ile karşılaştığında alveolar makrofajların konidiasidal aktivitesinin yerini alır (50, 58).

Alveolar makrofaj ve PMNL'lerin *Aspergillus* konidiası tarafından aktivasyonu TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve IFN- γ gibi proinflatuvar sitokinlerin salınmasına neden olur. Bu sitokinler ile IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflatuvar sitokinler arasındaki denge invaziv aspergillozise karşı doğal immün yanıt için gereklidir (59).

Doğal immün efektör hücreler ile *Aspergillus* türleri arasında alveolar makrofaj ve PMNL'ler üzerindeki PRR adı verilen reseptörler, PAMP olarak adlandırılan mantar yapılarını tanıyıp onlara bağlanarak etkileşim gerçekleşir. *Aspergillus* türlerinin hücre duvarında bulunan karbonhidrat polimerleri olan β -(1,3) ve β -(1,6) glukanlar önemli mantar PAMP'larıdır. Bu PAMP'lar alveolar makrofaj, PMNL, dentritik hücreler üzerinde bulunan C-tipi lektin reseptörü olan dektin-1'e bağlanır. β -glukanların

dektin-1'e bağlanmaları alveolar makrofaj aracılı şişkin konidiyaların fagositozuna aracılık eder. Ek olarak dektin-1, β -glukanlara yanıt olarak TLR'lerde ortak olan MyD88 sinyal yolağından bağımsız olarak proinflamatuvar sitokin salınımına neden olur. Konidyal β -glukan sunumunun inhibe edilmesinden sonra fagositoz azalır ancak tamamen ortadan kalkmaz. Bu da β -glukanlar dışındaki mantar ligandlarının fagositozda rol oynadığını düşündürmektedir (60, 61).

Alveolar makrofaj ve PMNL'lerdeki TLR-2 ve TLR-4 ekspresyonu *Aspergillus* türlerine karşı doğal immün yanıtta önemli bir rol oynar. Makrofajlarda TLR-4 sinyali sağlam bir proinflamatuvar yanıtta aracılık ederken, TLR-2 aktivasyonu anti-inflamatuvar sitokin IL-10'un üretimi ile ilişkilidir. Bunun aksine PMNL'lerde TLR-2 sinyali jelatinazların ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımı yoluyla fungal öldürmeyi aktive ederken, TLR-4 aktivasyonu azurofil miyeloperoksidaz pozitif granüllerin ve IL-10'un salınması yoluyla oksidatif öldürme ile ilişkilidir (62).

Dentritik hücre ve makrofajlar tarafından konidyanın internalizasyona aracılık eden *Aspergillus* türlerine karşı doğal immün yanıtta galaktomannanı bağlayan pentraxin-3; langerhans hücresi olan galaktomannan spesifik C-tipi lektin; non-integrin yakalayıcı spesifik interselüler adezyon molekül-3 (DC-SIGN) gibi solübl ve hücre reseptörleri rol oynar. Doğal immün hücrelerin yüzey PAMP ekspresyonundaki değişiklik *Aspergillus* türlerine karşı inflamatuvar yanıtı ve doğal bağışıklığın efektörleri yoluyla fungal öldürme dinamiklerini etkileyebilir. Dinlenme halindeki *Aspergillus* konidiyası yüzeylerinde immünoreaktif β -glukanların yetersiz ekspresyonu nedeniyle fagositoza ve makrofajlar tarafından öldürülmeye nispeten dirençlidir. *Aspergillus* konidiyası, β -glukanlar, hidrofobinler ve pigmentten oluşan bir dış proteinöz "rodlet" tabakası ile immün sistemden kaçabilir (63).

Aspergillus hifleri kan damarları için belirgin tropizme sahiptir. Anjiyoinvazyon özellikle PMN hücrelerde defisiti olan hastalarda IPA'nın temel bir özelliğidir. Anjiyoinvazyon vasküler tromboza, doku enfarktüsüne ve uzak organlara yayılıma neden olur. Doku nekrozu ayrıca immün sistem hücrelerinin yanı sıra antifungal ajanların enfeksiyon bölgesine ulaşmasını engeller. IPA'da iki tip anjiyoinvazyon meydana gelebilir. İlki, daha yaygın tip olan, *Aspergillus* hiflerinin alveolar-kapiller

bariyeri geçip endotel hücrelerine abluminal yüzeylerinden girerek akciğerlerde görülür. Derin immunsuprese konaklarda görülen ikinci tip ise periferik kapiller yataklara yerleşen ve uzak enfeksiyon odakları oluşturmak için endotel hücrelerine luminal yüzeylerinden giren hiflerin hematojen yayılımını takiben ortaya çıkar. *Aspergillus* türleri ve endotel hücreleri arasındaki etkileşim anjiyoinvazyonda önemli bir rol oynar. *Aspergillus* konidiası ve hifleri endotel hücreleri tarafından kendi endositozlarını indkleyebilmelerine rağmen hifaların endotel hücreleri ile etkileşimi daha önemlidir. Çünkü hifal formu invaziv enfeksiyon sırasında endotelial hücrelerle en çok temas eden formdur. Endositoz organizmanın etrafındaki aktin polimerizasyonu ile ilişkilidir. Hem *Aspergillus* konidiası hem de hiflerin endositozu endotel hücre hasarını indükler.

Aspergillus hifleri endotel hücrelerinin yüzeyinde doku faktörünün ekspresyonunu indükler. Doku faktörü (tromboplastin, CD142) endotel hücrelerinin yanı sıra lökositler ve trombositler tarafından eksprese edilen bir transmembran glikoproteinidir. Doku faktörü faktör VII'ye bağlanarak ekstrinsik yolla pıhtılaşmayı başlatan bir kompleks oluşturur. Anjiyoinvazyon *Aspergillus* hiflerinin luminal veya abluminal yüzeyden endotelialuma girmesine göre değişiklik gösterebilir. Luminal penetrasyon abluminal penetrasyondan daha fazla endotel hasarı ile ilişkilidir. Bununla birlikte esas olarak akciğerde meydana geldiği gibi abluminal invazyon luminal penetrasyona göre inflamatuvar yanıtta (rn. sitokinler, lökosit adezyon molekülleri) ve trombozda (doku faktörü) yer alan genlerin ekspresyonunun düzenlenmesi ile daha fazla ilişkilidir. IPA sırasında meydana gelen doku hasarı ve enfarktüs, yeni kan damarlarının oluşumu olan anjiyogenez ile yakından bağlantılıdır. Doku hasarına erken yanıt vazodilatasyon ve artmış vasküler geçirgenliği takiben doku iyileşmesini ve rejenerasyonunu kolaylaştıran anjiyogenezden oluşur. Bu yanıtın temel mediyatörleri doku iskemisi bölgelerinde hızla biriken ve “tehlike” sinyalleri olarak hareket eden adenosin ve adenin nkleotitleridir. Adenosin ve spesifik TLR ligandlarının sinerjistik etkisi vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) sentezi ve salınımı ile sonuçlanır. Hifler tarafından doku ve kan damarlarının invazyonu trombositleri aktive eder, trombozu teşvik eder ve hipoksi ve inflamatuvar yanıtı indükler. Mantarların hipoksik ortama adaptasyonu enfeksiyonun oluşması için bir ön koşuldur. Hipoksik koşullar hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) gibi transkripsiyon

faktörlerini ve VEGF gen ekspresyonunu indükleyerek anjiyogenez için güçlü uyarıcı olarak hareket eden IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinleri destekler. Fumagillin veya gliotoksin gibi mantar ikincil metabolitleri bu transkripsiyon faktörlerinin etkisine karşı koyar. Ayrıca endotel hücre apoptozisine ve yeni damar oluşumunun baskılanmasına yol açan VEGF gen ekspresyonunu bloke ederek daha fazla hipoksik durumu teşvik eder (64-66).

2.2.11. Klinik

Aspergilloz ilişkili hastalıklar alerjik cevap, saprofitik tutulum, invaziv enfeksiyon gibi geniş klinik spektruma sahiptir. Spektrumun genişliği büyük ölçüde hastanın immün durumuna ve sahip olduğu risk faktörlerine bağlıdır (52).

2.2.11.1. Alerjik hastalıklar

Aspergillus türleri sinüslerde veya solunum yollarında alerjik reaksiyona neden olan ve potansiyel olarak astım, alerjik sinüzit, alveolit ve alerjik bronkopulmoner aspergillozis'e (ABPA) neden olan alerjenler üretebilen birçok mantar türünden biridir.

2.2.11.1.1. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis

ABPA bronşların mukusla tıkanması, eozinofilik pnömoni ve atelektaziye bağlı geçici pulmoner infiltratlarla karakterize *Aspergillus* türlerine karşı gelişen uzun süreli alerjik bir yanıttır. Santral bronşektazi bazı hastalarda hastalıktan birkaç yıl sonra ortaya çıkar. ABPA insidansının persistan astımı olan kişilerde %1-2, kistik fibrozisi olan kişilerde ise yaklaşık %7 (2-15) olduğu tahmin edilmektedir. ABPA için tanı kriterleri şunlardır: (1) Astım öyküsü, (2) Bilgisayarlı tomografi (BT)'de gösterilmiş santral bronşektazi varlığı, (3) *Aspergillus* türlerine karşı deri testi pozitifliği, (4) Total serum immunoglobulin (Ig) E konsantrasyonunun 417 IU/mL (1000 ng/mL) yüksek saptanması, (5) *A. fumigatus*'a karşı serum IgE ve/veya IgG'nin yüksek saptanması, (6) Akciğer radyografisinde kısa süreli infiltratların varlığı, (7) Serumda *A. fumigatus*'a karşı presipite antikor tespit edilmesi, (8) periferik kan sayımında eozinofili tespit edilmesi (67, 68). Ayrıca *Aspergillus* spp. üreyen pozitif balgam kültürleri veya *Aspergillus* hif yapısı ile uyumlu yaymalar, balgamda dejenere

eozinofiller (Charcot-Leyden kristalleri) içeren kahverengi mukus tıkaçları ve bronşiyal inflamasyonu düşündüren göğüs radyografisi bulguları da tanıyı desteklemek için kullanılabilecek diğer klinik özelliklerdir. Kistik fibrozisli hastalar için ABPA tanısı koymak zordur. Çünkü ABPA tanı kriterlerinin çoğu kistik fibrozis klinik belirtileri ile örtüşebilmektedir. Ayrıca bu hasta grubunda kullanılan kortikosteroid tedavileri periferik eozinofiliyi baskılayabilmektedir. ABPA tipik olarak remisyon ve alevlenme atakları şeklinde görülür. Uzun vadede pulmoner fibrozis ve kronik pulmoner aspergilloza yol açabilir. ABPA tedavisinin temel amacı akut astım semptomlarını azaltmayı ve son dönem akciğer fibrozisinden kaçınmayı sağlamaktadır (69).

ABPA'da kortikosteroid tedavisi kullanımı akut alevlenmeleri tedavi etmek amacıyla yaygın olarak kullanılmaktadır. Antifungal tedavi olarak ise itrakonazol tedavisinin 16 hafta boyunca 200 mg/gün şeklinde kullanımı önerilmektedir. Bu tedavinin kortikosteroid tedavi kullanımını azalttığı, serum IgE düzeyini önemli ölçüde düşürdüğü, egzersiz kapasitesini artırdığı ve solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir. Posakonazol, vorikonazol, isavukonazolun klinik başarısı kanıtlanmış olmasa da itrakonazol tedavisi başarısız hastalarda kullanılabilmektedir (70, 71).

2.2.11.1.2. Alerjik fungal sinüzit

Aspergillus türlerine bağlı alerjik fungal sinüzit nadiren görülmektedir. Fungal sinüzit kronik alerjik rinit öyküsü olan hastalarda genellikle nazal polip oluşturan hiperplastik nazal mukoza ile birliktelik gösterir. Sinüs boşluğunda *Aspergillus* hifleri ve Charcot-Leyden kristallerinden oluşan yoğun mukus tabakası oluşur. Tedavi yaklaşımı sinüs havalanmasının sağlanması ve doku invazyonu olmamasına yöneliktir. İntranazal steroid kullanımının ve sistemik antifungal tedavinin faydası gösterilmemiştir (72).

2.2.11.2. Saprofitik kolonizasyon ve süperfisiyal enfeksiyonlar

2.2.11.2.1. Aspergilloma

Aspergilloma ya da bir diğer adıyla fungus topu önceden var olan bir pulmoner kavitede gelişen solid bir hif kütesidir. Tipik olarak aspergilloma büllöz amfizem, sarkoidoz, tüberküloz, histoplazmoz, konjenital kist, bakteriyel akciğer absesi gibi kronik akciğer hastalıklarına sahip hastaların pulmoner apeks bölgesinde meydana

gelirken nadiren AIDS hastalarında Pnömosistis pnömonisinde gelişen pulmoner bleblerde de oluşabilmektedir. Pulmoner aspergilloma akciğer radyografisinde kavite içinde yuvarlak bir kitle olarak görülebilir. Tanıda akciğer biyopsisi kesin gerekli değildir. Çünkü balgam kültüründe *Aspergillus spp.* üremesi ya da *Aspergillus* antikorlarının yüksek titrede saptanması radyolojik bulgularla birlikte tanı için yeterlidir. Birçok hastada aspergilloma asemptomatik olarak kalabilse de önemli hasta grubunda hemoptizi ile birlikte mortal seyredebilmektedir. Tedavide genellikle cerrahi rezeksiyon yeterli olmaktadır. Ancak fungus topunun çevresinde plevral yapışıklık bulunması ya da çoğu hastanın altta yatan hastalıkları nedeni ile zayıf pulmoner kapasitesinin olması cerrahiye riskli hale getirebilir. Postoperatif dönemde en sık görülen komplikasyon plevral boşluğun *Aspergillus spp.* ile kontaminasyonudur. Bu durum ilerleyen dönemde kronik aspergillus ampiyemine yol açabilir (73).

Aspergilloma doku invazyonu olmaksızın sinüslerde de bulunabilmektedir. Maksiller sinüs, sinüs aspergillomunun en sık görüldüğü yerdir. Klinik görünüm sıklıkla kronik sinüzite benzer. Tanıda BT’de sinüslerde aspergillomanın gösterilebilmesinin yanı sıra mantar kültürlerinde *A. fumigatus* ve *A. flavus*’un gösterilmesiyle tanı desteklenebilir. Tedavi genellikle cerrahi rezeksiyon ve sinüs antrostomisi ile invaziv hastalığın olmadığına kanıtlanması temeline dayanmaktadır (74).

2.2.11.2.2. Diğer süperfisiyal ve kolonize sendromlar

Otomikoz, tipik olarak *A. niger*’e bağlı gelişen yüzeysel kolonizasyon durumudur. Klinik dış kulak yolunda serümen ve deskuame epitel üzerinde küf görünümünün olduğu ve eksternal otit bulguları ile karakterizedir. İmmunsuprese hastalarda antifungal tedavi düşünülebilir. Bu durum dışında genellikle eksternal otit tedavisi ve debridman uygulanmaktadır (75).

Aspergillus türlerine bağlı onikomikoz nadir olmasına rağmen kronikleşebilen ve antifungal ajanlara zayıf yanıt veren başka bir tablodur. Onikomikoz tedavisinde sıklıkla mayalar ön planda olduğu için tedaviye yanıtız bir tırnak enfeksiyonunda tırnak kültürü yapılması yararlı olabilir (75).

Travma ve kornea cerrahisi sonrası gelişen keratit etyolojisinde *Aspergillus* türleri görülebilmektedir. Tedavide genellikle topikal %5'lik natamisin veya topikal vorikonazol kullanılmaktadır. Ancak antifungal tedavinin etkinliğini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Derin lezyon varlığında veya medikal tedaviye yanıtız vakalarda cerrahi gerekebilir. Kornea penetrasyonu durumunda intrakamaral Amfoterisin B kullanılabilir (76).

2.2.11.3. İnvaziv sendromlar

2.2.11.3.1. İnvaziv pulmoner aspergillozis

IPA, IA'nın görülen en sık formudur. IPA pulmoner dokunun hifal invazyonu ve destrüksiyonu ile karakterizedir. Mikroorganizmanın damar invazyonu eğilimi mevcuttur ve bu klinik tablo da anjiyoinvaziv pulmoner aspergilloz (AIPA) olarak adlandırılmaktadır. IPA'nın klinik bulgu ve semptomlarının neler olduğu ve nasıl ortaya çıktığı, hastanın immün durumuna ve tanının konulma zamanına göre değışiklik göstermektedir. IPA için majör risk faktörü olan 10-12 günlük derin nütropeniden önce nadiren ortaya çıkar. Konidiya inhalasyonundan sonra IPA gelişimi için kuluçka süresi bilinmemekle birlikte nütropenili hastalarda yaklaşık 15 gün olduğu tahmin edilmektedir. Önemli sayıda hasta hastane yatışı sırasında veya hastaneye yatışın ilk 2 haftası içerisinde IPA belirtileri gösterir, bu da toplum kaynaklı maruziyetin yaygın olduğunu düşündürmektedir. IPA gelişen çoğu hasta immunsuprese olup bu hastaların 2/3'sini akut lösemi tanılı ya da HKHT yapılan hastalar oluşturmaktadır. Bu nedenle hastalığın erken evrelerinde yetersiz inflamatuvar yanıt nedeni ile klinik sessizdir. Zaman ilerledikçe hastalığın klinik belirtileri gelişir ve giderek daha belirgin hale gelir (77-79).

IPA'nın klinik görünümü değışkendir. Ayrıca görülen klinik belirtilerin çoğu IPA'ya özgü olmayıp diğer enfeksiyöz hastalıklarda da görülebilmektedir. Hastalığın semptomları arasında progresif öksürük, nefes darlığı, plöritik göğüs ağrısı, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen devam eden ateş ve pulmoner infiltratların varlığı yer alır. Bu semptomlar derin nütropeni nedeniyle inflamatuvar yanıt oluştıramayan hastalarda azalabilir. Özellikle nütropenik hastalarda tek başlangıç semptomu ateş olabilirken yüksek doz kortikosteroid alan hastalarda semptomlar arasında ateş olmayabilir. IPA'nın diğer klinik özellikleri arasında hemoptizi, plevral

efüzyon ve pnömotoraks bulunur. Hemoptizi ve plörötik göğüs ağrısı nispeten IPA'ya daha spesifiktir. Hastanın bu semptomları IPA'nın anjiyoinvaziv doğası nedeni ile pulmoner emboli ile karışabilmektedir. Labaratuvar bulguları ve fizik muayene bulguları da non-spesifiktir (79).

IPA'da radyolojik görüntülemeler de tanı konulma zamanına göre değişiklik gösterebilmektedir. Bu görüntülemelerde IPA'nın klasik bulgusu olan "halo bulgusu" ve "hava-hilal bulgusu" görülebileceği gibi non-spesifik olan pulmoner infiltrasyon, konsolidasyon, plevral efüzyon eşlik eden ya da etmeyen kitle lezyonları görülebilmektedir. Yaygın enfeksiyonda akciğer radyografilerinde veya akciğer BT'sinde multipl diffüz nodüler pulmoner infiltratlar kolayca görülebilir. Bu dens nodüler lezyonlar kötü prognozla ilişkilidir ancak tanısız değildir. IPA seyrinde klasik plevra-tabanlı, kama şeklinde dansiteler veya kaviter lezyonlar görülebilir. Bu kama şeklindeki lezyonlar yaygın olarak saptanmazken kaviter lezyonlar ise geç dönem bulgusudur. Plevral efüzyonun bilinenin aksine daha yaygın olarak görüldüğü düşünülmektedir ancak IPA'ya spesifik olup olmadığı belirlenmemiştir. "Halo bulgusu" da IA için erken bir BT bulgusudur. Radyolojik görüntülemelerde görülen bu nodüler lezyonlar genellikle nötropeninin düzelmesi ile birlikte kaviteleşebilir ve "hava-hilal bulgusu" oluşturabilir. Bu radyografik özellikler IPA'nın karakteristiği olarak bilinmektedir. Ancak *Mucorales*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri gibi diğer anjiyoinvaziv organizmalarda ve bazı bakteriyel patojenlerde de benzer bulgular ortaya çıkabilmektedir (80, 81).

2.2.11.3.2. Trakeobronşit

Havayollarındaki *Aspergillus spp.* kolonizasyondan akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda gelişen ülseratif trakeobronşite kadar değişen klinik oluşturabilir. *Aspergillus* trakeobronşiti tipik olarak akciğer nakli yapılan ve AIDS'li hastalarda ortaya çıkar. Bu hastalık yaygın psödomembranöz veya ülseratif lezyonlarla karakterizedir. Akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda enfeksiyon sıklıkla sütür hattında oluşur ve anastomoz bölgesinin ayrılmasına neden olabilir. Trakeobronşit semptomları non-spesifiktir. Semptomlar arasında öksürük, göğüs ağrısı, ateş, dispne ve hemoptizi görülebilir. Klinik şüphe varlığında görüntülemeler normal olabileceği için tanı için bronkoskopik biyopsi gerekebilir. Tedavide lokalize hastalıkta

Lipozomal Amfoterisin B inhalasyon şeklinde kullanılmış olsa da genellikle sistemik antifungal tedavi gerekmektedir (82, 83).

2.2.11.3.3. Sinüzit

İmmüsuprese hastalarda sinüslerin ve nazal kavitenin *Aspergillus spp.* ile enfeksiyonu sıklıkla IPA ile birlikte akut invaziv rinosinüzit (AIRS) olarak kendini gösterir. Bu klinik tablo tıbbi acil bir durumdur. Tanı için ön şart klinisyenin hastalıktan şüphelenmesidir. *Aspergillus* türlerine bağlı AIRS tablosundaki problem bakteriyel ya da yaşamı tehdit edici olmayan sinüzitlerinden ayrımının zor olabilmektedir. Bu sebeple klinisyen immüsuprese bir hastada tanı ekarte edilene kadar hastalığı iyice araştırmalıdır. Klinisyen için asıl zorluk, hastalığın kraniyal boşluklara ya da ekstra-sinüsoidal alanlara yayılımı gerçekleşmeden önce erken tanısının koyulabilmesidir. AIRS gelişimi için en önemli risk faktörü diğer invaziv formlarda da olduğu gibi uzamış nötropenidir. Diğer risk faktörleri ise sistemik steroidlerin veya geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli kullanımı, transplant hastalarının immünosupresif tedavileri ve AIDS'tir (83, 84).

Klinik belirtiler *Aspergillus* türlerine spesifik değildir. Başlangıçta basit görünen rinore veya burun tıkanıklığı gibi akut semptomlar görülebilir. İlk semptomlar viral veya bakteriyel rinosinüzitle karışabilir. Hastalık ilerledikçe komşu paranazal sinüslere, damağa, orbitaya veya beyne yayılım gözükebileceği için ateş, baş ağrısına ek yüzde ağrı ve şişlik, görme keskinliğinde azalma, diğer kraniyal sinir bozuklukları ve yüz/damak nekrozu gibi ciddi belirtiler ortaya çıkabilir. Bu sebeplerle yüksek riskli bir hastada burun kanaması veya açıklanamayan ateş varlığında, endoskopi ve nazal mukozal lezyondan biyopsi alınması gerekebilir. Beyne yayılım nöbetlere, bilinç değişikliğine ve ardından birkaç saat veya gün içinde ölüme neden olabilir. İnvaziv vakalarda ölüm oranları yüksektir. Remisyonadaki lösemili hastalarında ölüm oranı yaklaşık %20 oranında görülürken, nüks lösemili veya kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda bu oran %100'e kadar çıkabilmektedir (83, 84).

Fizik muayenede özellikle nazal endoskopi, hastalığın erken evrelerinde tanı koymada son derece yardımcıdır. Kraniyal sinirleri ve görme keskinliğini içeren tam bir baş-boyun muayenesi yapılmalıdır. Orta konka hastalığın en sık tutulan intranazal bölgesi

olsa da nazal kavitenin tüm mukozası incelenmelidir. Nazal endoskopide soluk, kanamayan, hissiz mukoza alanları ve nazal dokularda ülserasyon görülebilir (83, 84).

Düz radyografiler tanıda yardımcı değildir ayrıca yalancı negatif sonuçlara neden olabilir. Sinüs BT taramaları enfeksiyonun yaygınlığını belirlemek ve lokal doku invazyonunu belirlemek için faydalıdır. AIRS tanısı akut rinosinüzit semptomları olan ve dokuda *Aspergillus* hiflerinin histolojik olarak gösterilmesiyle konur. GM testi *Aspergillus* türlerinin enfeksiyonunda yaygın olarak kullanılmasına rağmen sinüzitli hastalarda deneyimi sınırlıdır (83, 84).

AIRS'nin en etkili tedavisi önlemedir. Bu ise solunan mantar maruziyeti sınırlandırılarak mümkün olabilir. İmmüno-suprese hastalar için HEPA (Yüksek etkinlikte partikül yakalayıcı) filtreli laminar akımlı odaların kullanılması mantar sporlarına maruz kalmayı azaltmanın en iyi yoludur. Ayrıca toprak, bitki ve tadilat alanlarından bu hastalar uzak tutulmalıdır. AIRS tedavisinde cerrahi debridmana ek vorikonazol ya da Liposomal Amfoterisin B gibi antifungal ilaçlarının uzun süreli kullanımı gerekmektedir (83, 84).

2.2.11.3.4. Dissemine enfeksiyon

Progresif invaziv pulmoner aspergilloz sıklıkla yüksek mortalite ile ilişkili bir komplikasyon olan dissemine IA ile sonuçlanır. Tutulan organlara göre çeşitli belirti ve semptomlar görülebilir. Etkilenen organlar arasında en sık böbrekler, karaciğer, dalak, merkezi sinir sistemi, kalp, kemik ve deri görülür. Ciddi immüno-suprese hastalarda geçmişte %90'lara varan mortalite oranları görülmesinin yanı sıra antifungal tedavideki ilerlemelere rağmen halen dissemine hastalıkta mortalite oranları yaklaşık %50 civarında görülmektedir (85, 86).

2.2.11.3.5. Serebral aspergillozis

Serebral aspergillozis tipik olarak uzamış ve derin nötro-penisi olan immüno-suprese hastalarda görülsede immüno-suprese olmayan hastalarda da görülebilmektedir. Serebral aspergillozlu hastalarda semptomlar değişken olabilmektedir. Semptomlar arasında antibakteriyel tedaviye dirençli ateş, konfüzyon, letarji, baş ağrısı, menen-jismus bulguları, bulantı, kusma, fokal nörolojik defisit, tremor, ataksi veya

nöbetler görülebilir. Semptomların hiçbirisi tek başına ya da kombinasyon halinde fungal santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonu için spesifik değildir. Serebral aspergilloz çoğu seride >%90'lık mortalite oranı ile IA sendromlarının en yüksek mortalitesine sahiptir. Hastaların çoğunda hastalık hızla kötüleşme eğilimindedir ve bildirilen medyan sağkalım sadece 5-7 gündür. Bu nedenle serebral aspergilloz ile uyumlu semptomları olan riskli hastalarda her zaman erken antifungal tedavi ve kraniyal cerrahi seçeneklerinin bulunduğu hızlı bir tanı yaklaşımı sergilenmelidir. Rutin beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi serebral aspergilloz tanısında nadiren yardımcıdır. Sıklıkla normal veya azalmış BOS glikozu, BOS hücre sayısı ve protein miktarında hafif-orta düzeyde yükselmeler görülebilir. BOS boyamasında nadiren hifler saptanabilir ve kültüründe nadiren *Aspergillus* türleri üretilebilir. Yine BOS örneklerinde GM ve *Aspergillus* Deoksiribo nükleik asit (DNA) saptanmasına dayalı testler kullanılabilir (87-89).

Serebral aspergillozis çoğunlukla enfeksiyonun akciğerler gibi primer bir odaktan hematogen yayılım ile oluşur ve bihemisferik lezyonlarla sonuçlanabilir. Ek olarak paranazal sinüslerden komşu yapılara invazyon, *Aspergillus* endokarditi veya arteritinden kaynaklanan fungal emboli yoluyla veya spinal anestezi, beyin cerrahisi gibi invaziv prosedürler yoluyla mantarların doğrudan inokülasyonu şeklinde oluşabilir (87-89).

Aspergillus menenjit nadirdir. Tipik olarak beyin apsesi oluşumu gözlenir. *Aspergillus* türlerinin anjiyoinvaziv doğası nedeni ile vaskülit ve fungal anevrizmalarının oluşumuna neden olabilir. Beyin BT görüntülemesi çevre dokudaki ödem ve ring şeklinde görüntüsü ile diğer enfeksiyöz beyin absesi görünümüne benzerlik gösterir ve bazen hemorajik karakterde olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) taramaları ek lezyonları ortaya çıkarabilir ancak bulgular yine non-spesifiktir. Tanının doğrulanması biyopsi için gerekmektedir (87-89).

2.2.11.3.6. Osteoartiküler aspergillozis

Osteoartiküler enfeksiyon pulmoner, sinüs ve serebral aspergillozun ardından IA'nın en yaygın 4. nedenidir. Vertebral osteomyelit ve spondilodiskit *Aspergillus* türlerinin neden olduğu en sık görülen kemik enfeksiyonlarıdır. Uzun kemiklerin ve kraniyum

kemiklerinin kemik-eklem enfeksiyonları daha nadir görülmektedir. *Aspergillus* kemik enfeksiyonları travmatik yaralanma ve cerrahi sırasında inokülasyon yoluyla direkt olarak veya özellikle predispozan risk faktörlerine sahip hastalarda ve intravenöz ilaç bağımlılarında hematojen yayılımla gerçekleşir. Osteoartiküler aspergillozda en sık izole edilen patojen *A. fumigatus*'tur. Ancak kronik granülomatöz hastalık (KGH) hastalarında *A. nidulans* osteomyelit vakalarında daha sık tespit edilmektedir. Travma sonrası gelişen *Aspergillus* osteomyelitinde ise ana etken *A.flavus* olarak tespit edilmiştir (90).

Sırt ağrısı genellikle başlangıç semptomu olarak gözükmektedir. Ateş hastaların sadece %50'sinde görülmektedir. Hastalarında 1/3'ünde nörolojik defisitler görülebilmektedir. Lezyonların görüntülenmesi hem enfeksiyon evrelemesinde hem de biyopsiye rehberlik etmesi amacı ile yararlıdır (90).

2.2.11.3.7. Kutanöz aspergillozis

Kutanöz aspergilloz hematojen yolla immunsuprese konakçıda, travma ve nozokomiyal cihaz ilişkili, yanık vakalarında görülebilmektedir. Hastalığın başlangıç lezyonları makül, papül, nodül veya plak şeklinde görünebilir. Ancak klinik olarak lezyon sıklıkla çevresi hiperemik ortası hızla nekroze olan bir ülser şeklinde gözükür. Lezyonlar bu sebeple piyoderma gangrenozumu andırabilir. Patolojik olarak kan damarlarının invazyonu ve kutanöz ülserasyon meydana gelir. Kutanöz hastalık aynı zamanda disemine hastalığın bir belirtisi olabilir. Mikolojik tanının doğrulanması için yapılacak deri biyopsisi aspergillozun diğer potansiyel patojenlerden (örneğin, fusaryazis, mukormikoz) ayırt edilmesi için esastır. Deri biyopsisi dermis ve subkutanöz dokularda kan damarlarını invaze eden hifleri gösterebilmek için lezyonun merkezinden ve subkutan yağlı dokuyu içerecek şekilde alınmalıdır. Enfeksiyon odaklarını çıkarmak diğer invaziv aspergillozis formlarının aksine kutanöz aspergillozda daha kolay bir cerrahi işlemle mümkün olabilir. Bu nedenle primer kutanöz aspergilloz için cerrahi müdahale antifungal tedaviye yararlı bir yardımcı olabilir (83, 90).

2.2.12. Risk faktörleri

Antifungal tedavideki gelişmelere rağmen IA halen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Konakta invaziv aspergillozis gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Temelde bu risk faktörleri hasta ve çevre ile ilişkili risk faktörleri olarak iki gruba ayrılabilir. Hasta ilişkili risk faktörleri öncelikle allojenik HKHT, SOT, hematolojik malignitesi olan bir hastada meydana gelen uzun süreli nötropeni veya herhangi bir nedenle gelişen immün yetmezlik varlığı gibi altta yatan durumlarla ilgilidir (91) (Tablo 1).

Tablo 1. Konakçı risk faktörleri

Konakçı Risk Faktörleri	
Primer Konakçı Faktörleri	
• Hematolojik Malignite • Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu • Solid Organ Transplantasyonu • Solid Organ Malignitesi • Diğer İmmün Bozukluklar	
Doğal İmmünite İle İlgili Faktörler	Altta Yatan Hastalıkla İlgili Faktörler
• Toll-like reseptör polimorfizmi • C-Tip lektin reseptör polimorfizmi • Mannoza-bağlayıcı lektin polimorfizmi • Plazminojen polimorfizmi • Diğer polimorfizmler	• Nötropeni • Progresif kanser • GVHD • Antikanser kemoterapi • Steroid kullanımı • T-hücre supresörü kullanımı
Çevresel Faktörler	Diğer Faktörler
• İklim • Yapı-onarım işleri • İkamet yeri • Sigara ve esrar kullanımı • Kontamine yiyecek ve baharat • Evcil hayvanlar, saksı bitkileri ve bahçevanlık • Hastane yatışında HEPA filtresiz odada kalma	• Diyabet • Aşırı demir yükü • Travma ve yanık • Renal yetmezlik • Metabolik asidoz • Akciğer hastalığı geçmişi

GVHD: Graft versus host hastalığı, HEPA: Yüksek etkinlikte partikül yakalayıcı

Kimi zaman altta yatan hastalık için verilen tedavi de hastalığın kendisi kadar risk oluşturabilmektedir. Kortikosteroidler, kalsinörin inhibitörleri (siklosporin, takrolimus, sirolimus), anti-T hücre aktivitesine sahip monoklonal antikorlar (alemtuzumab gibi), timosit globulinler, TNF- α inhibitörleri (infliksimab, adalimumab gibi), pürin analogları (fludarabin gibi) fungal enfeksiyonlar, özellikle aspergilloz, için

iyi bilinen risk faktörleridir. Bazı hasta gruplarında atfedilen risk diğer hasta gruplarına kıyasla daha fazla olabilmektedir (Tablo 2). Bu risk gruplarının başında da özellikle hematolojik maligniteler gelmekte ve bunlar içinde de akut lösemiler ve allojenik HKHT alıcıları yüksek risk grubunda yer almaktadır (91). Özellikle hematolojik maligniteli hastalarda son yıllarda yapılan risk faktörü belirlenmesi ve epidemiyoloji çalışmaları IFI ya da invaziv küf enfeksiyonu başlığı altında incelenmiştir.

Tablo 2. Primer konakçıda invaziv aspergilloz için risk değerlendirmesi

		Kronik granümatöz hastalık	
		Allojenik HKHT alıcılarında gelişen GVHD	
		Remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan MDS	
		Remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan AML	
Yüksek Risk		Akciğer ve kalp transplantasyonu	
		İnce barsak transplantasyonu	
		Karaciğer transplantasyonu	
		GVHD olmadan allojenik HKHT	
		Konsolidasyon kemoterapisi alan AML	
		Akut lenfoblastik lösemi	
		Kalp transplantasyonu	
		Kronik lenfositik lösemi	
		Myelodisplastik sendrom	Orta Risk
		Multipl myelom	
		KOAH (akut alevlenme)	
		AIDS	
		Non-hodgkin lenfoma	
		Otolog HKHT	
		Böbrek transplantasyonu	Düşük Risk
		Solid organ malignitesi	
		Oto-immun hastalıklar	

HKHT: Hematopoetik kök hücre nakli, GVHD: Graft versus host hastalığı, MDS: Myelodisplastik sendrom, AML: Akut myeloid lösemi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AIDS: Edinsel immun yetmezlik sendromu

2.2.12.1. Hematopoetik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda Risk Faktörleri

HKHT alıcılarında IA sıklıkla olumsuz sonuçlarla ilişkilidir. Bu sebeple bu hastalarda IA için risk faktörleri iyi belirlenmiştir. Bunlar arasında öne çıkanlar; uzamış nötropeni, kullanılan kortikosteroid tedavisinin doz ve süresi, altta yatan hastalıklar ve nakille ilgili değişkenlerdir. Hasta ilişkili risk faktörlerine ek olarak bu hasta grubunda da havadaki *Aspergillus* spor konsantrasyonu ve hastane inşaatı maruziyeti gibi çevre ile ilişkili faktörler de önem arz etmektedir (92, 93).

Otolog HKHT son yıllarda kademeli olarak artış göstermektedir. Nakil alıcılarının önemli bir çoğunluğunu lenfoma ve myelom hastaları oluşturmaktadır. Yalnızca %5' inden azını AML hastaları oluşturmaktadır. Otolog HKHT'nin IA artırdığına dair kanıt tespit edilememiştir (92, 93).

Otolog HKHT aksine allojenik HKHT IA için yüksek risk grubunda yer almaktadır. Bu grubun belki de en önemli özelliği bu hasta grubunun zaten nakil öncesinde de yüksek riskli hasta grubunun bazı özelliklerine sahip olabilmesidir. Yaş, nakil alıcıları için tanımlanmış bir risk faktörüdür ancak eşik sınır belirlenememiştir. Yine hematolojik malignitenin tipi ve aktif hematolojik hastalık varlığı da transplantasyon sırasında gelişebilecek enfeksiyonlara karşı öngörü sağlar. Aşırı demir birikimi IA için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. TLR-4 gibi bazı gen polimorfizmleri de IA riskini artırmaktadır. En belirgin risk faktörü olarak kabul görmüş olan nötropenin yanı sıra lenfopeni ve lenfosit fonksiyon bozuklukları da risk faktörleri arasında yer almaktadır. GVHD ve özellikle kortikosteroid gibi kullanılan immunsupresifler de IA'yı artırmaktadır. Kortikosteroidler Th1/Th2 disregülasyonu, lenfokin üretiminin azaltılması ve lenfopeninin indüklenmesi yoluyla nötrofil-monosit aktivasyonunu engellerler. Kullanılan diğer alemtuzumab, basiliksimab, anti-timosit globülin ve infliksimab gibi immunsuprese ilaçlar da risk faktörleri arasında değerlendirilebilir. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu da allojenik HKHT'de IA için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir. CMV kendine özgü sitotoksik T lenfositlerin aktivitesini baskılayarak nötrofil aktivitesine ve makrofajlarca gerçekleştirilen oksidatif patlama reaksiyonuna engel olur. Ayrıca CMV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan gansiklovirin neden olduğu ilaca bağlı nötropeni de ek bir hazırlayıcı faktör olarak değerlendirilebilir (92, 93). HKHT alıcılarında IA için risk faktörleri tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu alıcılarında risk faktörleri

Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Alıcılarında Risk Faktörleri
• İleri yaş
• Altta yatan hastalık (aplastik anemi, MDS, MM)
• Donör tipi ve kaynağı (akraba dışı veya HLA-uyumsuz periferik kan kök hücre kullanımı)
• T-hücre deplase edici ajanlarla ve CD-34 seçilmiş ürünlerle transplantasyon
• Kortikosteroid doz ve süresi
• HKHT için seçilecek hazırlık rejimi
• GVHD gelişimi ve tedavisi
• Nötropeni (pre ve post- engraftman)
• Lenfopeni
• CMV enfeksiyonu
• Aşırı demir yükü, artmış ferritin
• Daha önce geçirilmiş invaziv aspergillozis
• Respiratuvar virüslere bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak
• Antifungal profilaksi seçimi
• Çevresel faktörler

MDS: Myelodisplastik sendrom, MM: Multipl myelom, HLA: İnsan lökosit antijeni HKHT: Hematopoetik kök hücre nakli, GVHD: Graft versus host hastalığı, CMV: Sitomegalovirüs

2.2.12.2. Diğer hematolojik maligniteli hastalarda risk faktörleri

Akut miyeloid lösemi (AML) hastaları genel olarak yüksek IA insidansına sahiptir. Özellikle remisyon-indüksiyon kemoterapi protokolü alan hastalarda gelişen IA insidansı halen çok yüksektir. Bu yüksek insidansa rağmen son yıllarda kullanılan antifungaller ve antibiyotikler, yeni tanı yöntemleri ve destekleyici bakımlarla birlikte büyük oranda AML seyrinde değişim gözlenmiştir. Buna bağlı olarak mortalite belirgin oranda azalmıştır. AML aynı zamanda heterojen bir grup hastalığı temsil etmektedir. AML'nin promyelositik tipi gibi bazı alt tiplerinde IA daha az oranda görülmektedir. Yine AML hastalarında ilk kür kemoterapi sonrası gelişebilecek IFI riski için tedavi öncesi bazı değişkenler belirlenmiştir. Bunlar; performans skorunun ≥ 2 olması, KOAH varlığı, yakın zamanda ev tadilatı yapmış olmak ve inşaat, tarım, bahçe işleri gibi yüksek maruziyete neden olan işlerde çalışmış olmaktır. Yapılan bazı çalışmalarda AML hastalarında gelişen IFI için 4 ana başlıkta risk faktörleri sınıflandırılmıştır: Lösemi ile ilgili faktörler (İleri evre hastalık ve tam remisyon sağlanamaması), konak ile ilgili faktörler (Hastanın performans durumu, ileri yaş, komorbiditeler, organ disfonksiyonu, kötü genetik patern varlığı), tedavi ile ilgili faktörler (Derin ve uzamış nötropeni, mukozite sebep olan kemoterapi rejimleri) ve mantar maruziyeti ile ilgili faktörler (HEPA filtre olmayan odada kalmak, daha önce geçirilmiş mantar enfeksiyonu) (Tablo 4) (94).

Yüksek riskli grupta yer alan Myelodisplastik Sendrom (MDS), CD11b/CD18 kompleksinin ekspresyonunun azalması; miyeloperoksidaz, lizozim, süperoksit anyon radikalleri, laktoferrin ve elastaz, katepsin G proteazların fonksiyonel anomalileri gibi kalitatif ve kantitatif kusurlardan kaynaklanan bozulmuş fungusidal ve bakterisidal aktivilere neden olarak ciddi enfeksiyonlarla ilişkilidir. Ayrıca ileri yaş, komorbiditeler ve aşırı demir birikimi bu hastalıkta gelişen fungal enfeksiyonlar için diğer risk faktörleridir. Çoklu kan transfüzyonu ile gelişen aşırı demir birikiminin geleneksel olarak mukormikozis ile ilişkili olduğu düşünülse de IA riskini de artırmaktadır. Yukarıda tanımlanmış çok sayıda faktöre rağmen MDS hastalarında gelişen IA insidansı AML'ye göre düşüktür. Bazı dönüşüm MDS hastaları AML'deki kemoterapi rejimleriyle veya hipometile edici ajanlarla tedavi edilebilmektedir. Özellikle yoğun kemoterapi (intensive) sonrası kurtarma tedavisinde azasitidin alan hastalarda IA riskinin belirgin arttığı tespit edilmiştir (95, 96).

Tablo 4. AML hastalarında invaziv fungal enfeksiyonlar için risk faktörleri

Lösemi İlişkili Faktörler	Konakçı İlişkili Faktörler	Tedavi İlişkili Faktörler	Fungal Maruziyet
Düşük Olasılıklı Tam Remisyon: (Sitogenetik/ gen mutasyon profili; WBC >50.000/ μ L; Sekonder AML)	>65 yaş	Tedavi ilişkili uzamış ve ciddi beklenen nötropeni (MNS < 100 μ L; >10 gün)	HEPA filtresiz odada kalmak; yapı işleri veya yakın zamanda ev tadilatı yaptırmış olmak
>7 gün uzamış nötropeni; MDS ilişkili fagosit disfonksiyonu	Organ disfonksiyonu ile birlikte yüksek komorbidite indeksi ve düşük performans skoru (≥ 2)	Yüksek mukotoksik rejim	<i>Aspergillus</i> türleri ile hava yolu kolonizasyonu
Lösemi durumu: Relaps-refrakter > ilk indüksiyon > konsolidasyon	KOAH, aktif sigara kullanımı	7 günden uzun, grade ≥ 3 mukozit (özellikle kalın barsak kesimini içeren)	Geçirilmiş <i>Aspergillus</i> enfeksiyonu
Kemik iliğinde 15.günde halen blast görülmesi	İmmünite polimorfizmi		Birden fazla bölgede kandida kolonizasyonu
İndüksiyon faz bitiminde tam remisyon gelişmemesi	Farmakogenomik antineoplastik ilaçlar		Yüksek maruziyete sahip işlerde çalışmak (Çiftçilik, bahçıvanlık, inşaat işleri vb.)

WBC: Beyaz kan hücresi, AML: Akut myeloid lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, MNS: Mutlak nötrofil sayısı, HEPA: Yüksek etkinlikte partikül yakalayıcı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Akut lenfoblastik lösemi (ALL) hastalarında ise >55 yaş, pediyatrik hastalar gibi yoğun kemoterapi alan ya da relaps ALL'de reindüksiyon kemoterapisi alan hastalar yüksek IA riski ile ilişkilendirilirken daha genç yaş yetişkinler, tam remisyonadaki hastalar, tirozin kinaz inhibitörleri gibi daha az yoğun kemoterapi alan hastalar düşük IA riski ile ilişkilendirilmektedir. Remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda ayrıca mevcut tedavi rejimine bağlı kümülatif immunsupresyon ve kortikosteroidin indüklediği hiperglisemi nedeni ile nötropeniden çıktıktan sonra da IA riski devam edebilmektedir (94, 97).

Lenfoproliferatif hastalıklarda da görülen baskın IFI tipi ön planda IA olarak gözükmektedir. Bu tür hastalıklarda IA insidansı son yıllarda artış göstermiş olsa da halen akut lösemilere nazaran düşük oranda gözlenmektedir. Çeşitli çalışmalarda bu grup hastalıkta IA için belirlenmiş risk faktörleri diğer hematolojik malignitelere benzer olarak uzamış ve derin nötropeni olarak tanımlanmıştır (94, 98). Myeloproliferatif hastalıklarda ise nadiren IA gelişebilmektedir (99).

2.2.12.3. Solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda risk faktörleri

IA için SOT yapılanlarda risk faktörleri belirlenmiştir. Tüm organ nakillerinde ortak olarak erken IA (<3 ay) için bağımsız risk faktörleri vazoaktif ajan kullanımı, uzamış yoğun bakım yatışı, transplantasyon sonrası hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği, CMV enfeksiyonu ve tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar olarak belirlenmiştir. Geç IA (>3 ay) için bağımsız risk faktörleri ise ileri yaş, CMV enfeksiyonu, böbrek yetmezliği, kronik greft rejeksiyonu, tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar, immunsupresyon ilişkili neoplazmlar olarak belirlenmiştir (100).

Karaciğer transplantı yapılan hastalarda prospektif çalışmalarda IA insidansı %1'den az olarak saptanmaktadır. Bu hastalarda belirlenmiş risk faktörleri arasında re-transplantasyon, renal replasman tedavisi gerektiren böbrek yetmezliği, fulminan hepatik yetmezlik, MELD (Son dönem karaciğer hastalığı modeli) skorunun >30 olması, intraabdominal veya torasik reoperasyon geçirmek mevcuttur (101).

Akciğer transplantasyonunda IA insidansı %4-23 oranında değişmektedir. Bu transplantasyonda risk faktörleri arasında tek akciğer transplantasyonu, erken hava

yolu iskemisi, CMV enfeksiyonu, rejeksiyon, özellikle kistik fibrozisli hastalarda son 3 ay içinde artırılmış immunsupresyon, transplantasyon öncesinde *Aspergillus spp.* kolonizasyonu, nakil sonrası 1 yıl içerisinde gelişen *Aspergillus spp.* kolonizasyonu, kistik fibrozis hastalarında intraoperatif *Aspergillus spp.* kültür pozitifliği ve kazanılmış hipogamaglobulinemi yer alır (101).

Kalp transplantasyonunda IA insidansı %1-14 arasında değişim göstermektedir. Bu transplantasyonda risk faktörleri arasında *Aspergillus spp.* kolonizasyonu, yoğun bakım ünitesinde havada *Aspergillus* sporları varlığı, torasik reoperasyon, CMV hastalığı, post-transplant hemodiyaliz gerekliliği, nakilden 2 ay önce ve nakil sonrası nakil programındaki herhangi bir hastada IA saptanmış olması yer alır (101).

Böbrek transplantasyonunda IA insidansı %0,7-4 arasında görülmektedir. Risk faktörleri arasında ise nakil öncesinde KOAH varlığı, son 3 ay içinde akut rejeksiyon öyküsü, greft reddi, uzun ve yoğun kortikosteroid kullanımı yer almaktadır (101).

2.2.12.4. Yoğun bakım ünitelerindeki hastalar için risk faktörleri

Hematolojik hastalığı olmayan yoğun bakım ünitesi (YBÜ) hastalarının %4-7'sinde IA geliştiği tahmin edilmektedir. YBÜ insidansı bu denli yüksek bildirilmiş olmasına rağmen tanı koymadaki sınırlamalar nedeniyle gerçek insidansı belirlemek zordur. Bu sınırlamaların başında nötropenik hastalarda görülen IA klasik radyolojik görüntülerinin olmaması, *Aspergillus spp.* kolonizasyon-enfeksiyon ayrımı yapılamaması, tanısal testlerin çoğunlukla nötropenik olmayan bu grupta yetersiz ve daha az duyarlı olması sayılabilir. Diğer yandan *Aspergillus spp.* ile kolonize olan hastalar kötü seyir gösterme eğilimindedir. Bu hastaların yarısında ya başlangıçta IA mevcuttur ya da takipte hastalık ortaya çıkar. Son dönemlerde SARS-CoV-2 ve daha önce influenza virüsleri başta olmak üzere viral enfeksiyon geçirenlerde IA prevalansı artarak devam etmektedir. YBÜ'deki hastalar için diğer risk faktörleri KOAH varlığı, diyabetes mellitus, malnütrisyon, siroz, solid organ maligniteleri, solid organ transplantasyonu, sistemik kortikosteroid kullanımı, ibrutinib kullanımı olarak sayılabilir. Ayrıca abdominal cerrahi yapılan ve periton diyalizi uygulanan hastalarda da IA bildirilmiştir (40, 93, 102).

2.2.12.5. Çevresel risk faktörleri

Çevresel risk faktörlerinin belirlenmesinde hastanın ev ve hastane yatışı sırasındaki ortamı muhtemelen büyük önem taşır. Hastane içinde veya çevresinde inşaat çalışmalarının olması IA salgınlarına neden olabilmektedir. Hastanın evdeki ortamının kontrolü daha zor olmaktadır. Tadilat, bahçecilik, ev bitkilerinin saksısının değiştirilmesi gibi işlemlerde mantar sporları içeren toza maruz kalma ve mantar sporları açısından zengin gıda veya baharatlarla (örneğin karabiber gibi) temas içeren faaliyetlerin tümü immünsuprese hastalarda kontrendikedir. Bu aktivitelerin kısıtlanması yüksek miktarda mantar sporlarına maruz kalma riskini azaltırken, havadaki düşük spor sayılarına maruz kalma riskini engelleyemez. Yapılan bir çalışmada yaz aylarında allojenik HKHT yapılan hastalarda IA gelişme olasılığı daha yüksek bulunmuş ve mevsimsel birliktelik tespit edilmiştir. Sigara içmek gibi kişisel alışkanlıklar alt solunum yolunu tütün veya esrarda bulunan mantar sporlarına maruz bırakarak riski daha da artırır (91).

2.2.13. Tanı

IA riski taşıyan hastalarda erken tanı hastalık sonuçlarının iyileştirilmesi için önem arz etmektedir. Tanıda 20 yıldır yaşanan gelişmelere rağmen erken teşhis için yeni bir moleküler test geliştirme çalışmaları halen devam etmektedir. IA tanısı klinik özelliklerin ve radyolojik, mikrobiyolojik testlerin bir arada kullanılması ile konulur. 2008 yılında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü/ Mikozi Çalışma Grubu (EORTC/MSG) tarafından invaziv aspergillozis için standartlaştırılmış tanı kriterleri geliştirilmiştir ve 2019 yılında bu kriterler yenilenmiştir. Buna rağmen özellikle atipik kliniği ve radyolojik özelliği olan, nötropenik olmayan bazı hastalarda IA halen mevcut kriterlerle tespit edilememektedir (2, 103-105).

İnvaziv aspergillozun tanısı klinik belirtilerin spesifik olmaması, solunum yolu örneklerinin düşük sensitiviteye sahip olması ve radyolojik bulguların patognomonik olmaması nedeniyle zordur. İnvaziv hiflerin histolojik olarak gösterilmesi veya normalde steril olduğu bilinen bir ortamdan alınan pozitif bir kültür “kanıtlanmış” invaziv fungal enfeksiyonu temsil eder. Yeni geliştirilen antijen temelli testler “yüksek olası” invaziv aspergillozun tanısını kolaylaştırarak invaziv prosedürlerin

gerekliliğini ortadan kaldırabilir. “Yüksek olası” invaziv aspergilloz tanısı konakçı faktörlerin (örn. uzun süreli nötropeni ve hematolojik malignite), uyumlu radyolojik bulguların ve mikolojik kriterlerin kombinasyonunu gerektirir. “Olası” invaziv aspergillozis tanısı ise konakçı faktörlerin ve uygun radyolojik bulguların olduğu ancak mikolojik kriterlerin olmadığı durumda düşünülür. Bu tanı kriterleri klinik araştırma için tasarlanmış olsa da klinik uygulamaya uygulanabilir (106).

2.2.13.1. Klinik özellikler

İnvaziv aspergilloz, aspergillus sporlarının en yaygın giriş yolu olan inhalasyon yoluyla esasen sinopulmoner yolu tutar. Gastrointestinal sistem ve cilt gibi diğer giriş yerleri nadiren ortaya çıkar. Yüzde asimetrik şişme, epistaksis, proptozis, kraniyal sinir anormallikleri (orbital hastalığı veya kavernoöz sinüs tutulumunu yansıtan), damak iskemisi ve kemik erozyonu invaziv fungal sinüziti düşündüren işaretlerdir. İnvaziv aspergillozun en yaygın tutulumu olan pulmoner aspergilloziste ateş, öksürük ve nefes darlığı non-spesifik bulgular olmakla birlikte sık görülür. IPA’da görülen vasküler invazyon, pulmoner enfarktüstten kaynaklanan plöretik göğüs ağrısı veya hemoptiziyle ortaya çıkabilir. Kontrolsüz enfeksiyon varlığında hastalık mediastinal yapılara ve göğüs duvarı yapılarına yayılabilir. Hatta hemen hemen her organı tutabilen hematojen yayılımı yol açabilir. Merkezi sinir sistemi tutulumu diseminasyon aspergillozun yıkıcı bir sonucudur. SSS tutulumu, kitle etkisi ve inmeden kaynaklanan nöbet ve fokal nörolojik belirtilerle kendini gösterebilir (106).

2.2.13.2. Radyolojik görüntüleme

İnvaziv küf enfeksiyonlarının radyolojik bulgularının önceden bilinene göre daha çeşitli olduğu bilinmektedir. Yeni görüntüleme tekniklerinin duyarlılığın artmasıyla farklı anatomik bölgelerde daha fazla sayıda ve derinlikteki anormalliklerin tanınması sağlanabilir. Klinik belirti ve semptomlar IPA tanısı için spesifik olmadığından radyolojik görüntüleme bu hastalarda kritik öneme sahiptir. Görüntülemenin amacı enfeksiyon bölgesinin belirlenmesinin yanı sıra lezyonların tipini, sayısını, boyutunu ve lokal yayılımını değerlendirmektir. Görüntüleme ayrıca tanı prosedürlerinin (örneğin BAL veya BT kılavuzluğunda biyopsi) en uygun alandan yapılmasına yardımcı olur. Erişkinlerde IPA tanısında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

(HRCT) taraması akciğer radyografilerine, manyetik rezonans görüntülemeye (MRI) ve pozitron emisyon tomografisine (PET) göre daha fazla tercih edilmektedir. Bu durumun nedenleri olarak HRCT'nin akciğer radyografisinden daha duyarlı olması, MR'dan daha yaygın bulunması ve HRCT deneyiminin PET'den daha fazla olması gösterilebilir. BT anjiyografik görüntüleme de IPA tanısında hastalığın anjiyoinvaziv doğası nedeni ile vasküler oklüzyonları saptamada dolayısıyla erken tanıda faydalı olabilir. Hematolojik maligniteli nötropenik bir hastada ateşin başlaması ile çekilen BT, GM gibi yardımcı tanı testleri ile birlikte ateş nedenini saptamaya olanak sağlar. Bu hastalarda bu yöntemin sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir (83, 107).

IPA'nın BT görüntülemesindeki tipik özellikleri arasında nodüller, lobar konsolidasyonlar ve kama şeklindeki enfarktlar bulunur. Özellikle nötropenik hastalarda "halo" işareti olarak adlandırılan, erken evre bulgusu olan ve anjiyoinvazyonu yansıtan buzlu cam opasitesi ile çevrili 1 cm'den büyük çapta nodül gözlenebilir. Bazen plevral efüzyonlar gözlenebilir. Özellikle nötropeniden çıkan hastalarda "hava-hilal" bulgusu, kaviter kitle lezyonlarıyla birlikte konsolidasyonlar ve nodüller gözükabilir. Bu bulgular genellikle geç hastalık bulgusudur. Ters halo işareti sıklıkla pulmoner mukormikoz ile ilişkili olsa da IPA'da da görülebilmektedir. Hem halo hem de ters halo işareti tüberküloz ve enfeksiyöz olmayan diğer birçok akciğer hastalığında da görülebilmektedir. IPA'da ayrıca bronşiyal duvar destrüksiyonu, sentrilobular mikronodüller ve tree-in bud opasiteler havayolunu etkileyebilir. Nötropenik olmayan hastalarda çoklu pulmoner nodüller, bronkopnömoni, konsolidasyon, kavitasyon, plevral efüzyon, buzlu cam opasiteleri, tree-in bud görünümü ve atelektazi gibi çeşitli spesifik olmayan bulgular bulunabilir. Çoklu pulmoner nodüller (10'dan fazla) ve pulmoner efüzyonlar pulmoner mukormikozda daha sık görülmekle beraber IPA'da da gözlenebilir (83, 107).

MR görüntülemenin IPA'nın erken tanısında BT taramasına üstünlüğü yoktur. MRG özellikle kemik, paranazal sinüs, SSS hastalığını tanımlamak ve karakterize etmek için tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Nötropenik hastalarda pulmoner lezyonların boyutları genellikle tedavi başlanmasından sonraki ilk haftada ve nötropeniden çıkarken artar. Lezyonların boyutları ilk hafta 4 kata kadar artabilir ve bu lezyonlar bir hafta daha bu seviyede stabil kalabilir. Tedavi takibinde 2 haftadan önce BT

taramasının tekrarlanması hasta klinik olarak kötüleşmedikçe genellikle önerilmez. Ancak lezyon boyutları artmaya devam eden ya da büyük damara yakın nodül varlığında masif hemoptizi riski nedeniyle BT tekrarlanabilir (83, 107).

Aspergillus rinosinüzitinde en uygun başlangıç görüntüleme yöntemi BT'dir. Başlangıçta radyolojik görüntülemeler nonspesifik ya da normal olabilir. Benign mukozal kalınlaşmalar ve hava/sıvı seviyelenmeleri saptanabilir. En sık saptanan yaygın başlangıç bulgusu tek taraflı nazal yumuşak doku şişmesidir. İmmüsuprese hastalarda kemik erozyonu veya yumuşak doku infiltrasyonu genellikle invaziv, agresif süreci temsil etmektedir ancak hastalığın seyrinin sonlarına kadar fark edilemeyebilir. Kraniyal tutulumdan şüphelenilmekte ise hastalığın yaygınlığını belirlemede MRG yardımcı olabilir (108).

İmmüsuprese hastalarda fokal nörolojik defisit, nöbet varlığında BT ve MR inceleme SSS aspergillozis tanısının koyulabilmesi ve yanıtın izlenmesi için gereklidir. Radyolojik bulgular sinüsler, gözler ve orta kulaktan kaynaklanan enfeksiyonda sıklıkla frontal ve temporal bölgede tek odakta abse olarak gözükmektedir. Hematojen yayılımda meydana gelen SSS enfeksiyonunda ise beyaz-gri cevher kuşakta tek veya çoklu abse görünümü gözükmektedir (109).

2.2.13.3. Biyobelirteç testler

IA tanısında kullanılan biyobelirteçler GM testi, LFA, *Aspergillus* PCR, BDG ve *Aspergillus* DNA'sını saptamaya yönelik yöntemlere dayanmaktadır. Bu biyobelirteçlerin birçoğu kan, BAL sıvısı ve BOS'ta saptanabilmektedir. Ayrıca PCR testi diğerlerine ek olarak dokulardan ve göz vitröz sıvısı gibi diğer vücut sıvılarından da tespit edilebilmektedir. Bu biyobelirteçler kombine kullanıldığında tanı için optimaldir (2).

2.2.13.3.1. Galaktomannan

GM temel olarak mannoz ve galaktofuranoz adı verilen iki monosakkaritten oluşur. Memelilerde bulunmayan galaktoz rezidülerinin furanik konfigürasyonu GM'nin antijenik yapısından sorumludur. GM'nin mantar hücre duvar yapısı organizasyonunda ve fungal büyümede görev aldığı bilinmektedir. GM tanı testi

galaktofuranoz yan zincirinin ELISA yöntemi ile saptanmasına dayanır (110). Platelia GM enzim immunoassay testi nispeten *Aspergillus* türlerine özgü spesifik non-invaziv bir tanı testidir. Çeşitli vücut sıvılarında GM tespiti IA teşhisi için kültürden daha hassas olarak tanımlanmaktadır. GM sonucu optik yoğunluk indeksi (ODI) olarak rapor edilmektedir. Serum örneklerinde 0,5'lik bir ODI eşik değeri küf-aktif profilaksi almayan hematoloji hastalarında yüksek duyarlılık ve negatif prediktif değere sahiptir. Allojenik HKHT erken engraftment fazında ve uzamış nötropenisi olan hastalarda haftada iki kez seri tarama önerilir. Ardışık iki pozitif sonuç daha yüksek özgüllük sağlar. Küf-aktif antifungal tedavi veya profilaksi alanlarda dolaşımdaki GM düzeyi önemli ölçüde azalmaktadır. Bu sebeple bu hastalarda seri taramada önerilmemekle beraber antifungal tedaviye yanıt olarak azaldığı için takipte kullanılabilir. GM tabanlı bir tanı stratejisi kullanmak daha az ampirik antifungal tedavi kullanımını sağlayabilir. GM testi nötropeni derinleştğinde daha yüksek saptanabilmektedir. Ayrıca nötropenik olmayan hastalarda GM duyarlılığı belirgin olarak azalmaktadır. Bu etkinin nötropenik hastaların daha yüksek mantar yüküne sahip olmasına ve nötropenik olmayan hastalarda daha güçlü bir inflamatuvar yanıtın sonucuna bağlı olduğu düşünülmektedir. 2019 yılında yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre özgüllüğü ve pozitif prediktif değeri artırmak amacı ile eşik GM değeri 1,0 ODI olarak belirlenmiştir. BAL sıvısında GM testi pozitifliği IA tanısı için güçlü bir destek sağlar. BAL sıvısında da yüksek eşik değer kullanmak daha yüksek özgüllük sağlar. GM testi yoğun bakım hastalarında ve akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda da eşik değer $\geq 1,5$ olarak belirlendiğinde yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. Bazı durumlarda GM yalancı pozitifliği tanımlanmıştır. Amoksisilin-klavulonat ve piperasilin-tazobaktam kullanımı, *Bifidobacterium* ile neonatal kolonizasyon, BAL sıvısında plazmalit kullanımı ve *Penicillium*, *Fusarium*, *Histoplasma* ve *Blastomikoz* türleri gibi bazı invaziv mikozlarla enfekte olmak bu nedenlerden bazılarıdır (2, 83, 107, 111).

2.2.13.3.2. 1,3- β -D-glukan

1,3- β -D-glukan çoğu fungal türün hücre duvarının majör komponentidir. BDG, *Mucoromycotina*, *Cryptococcus spp.* gibi bazı türlerin hücre duvarında bulunmazken *Basidiomycota* (örn., *Malassezia spp.*) gibi bazı türlerde de ya çok az bulunur ya da saptanamazlar. Bu nedenle IA tanısı için spesifik değildir. Bu test iki at nalı yengeci

türünün amebosit lizati kullanılması temeline dayanır. BDG maruziyeti sonrası faktör G akvite olur. Proclotting enzim, aktif clotting enzime dönüşür. Bu enzim substratı kolorimetrik ya da turbidimetrik yöntemlerle tespit edilir. Bu farklı ölçüm yöntemleri nedeni ile değişik eşik değerler belirlenmiştir. Kolorimetrik ölçümde üretici tarafından önerilen eşik değer pozitif test için ≥ 80 pg/mL, negatif test için < 60 pg/mL olarak belirlenmiştir. Turbidimetrik ölçüm için daha düşük eşik değerleri (11–20 pg/mL) belirlenmiştir (112). Glukanla kontamine kan tüpleri, kan işleme sırasında kullanılan bazı gazlı bez ve membranların kullanımı yalancı pozitif sonuçlara neden olmaktadır. Ayrıca ampisilin-sulbaktam, bazı sefalosporinler, karbapenemler gibi antibiyotiklerle pegile asparajinaz gibi kemoterapötiklerin kullanımı da yalancı pozitif sonuçlara neden olabilmektedir (113). 2017 ESCMID (Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) *Aspergillus spp.* tanı ve yönetimi kılavuzunda BDG testinin IA tanısında yerinin sınırlı olduğu ancak PCR ve GM gibi diğer biyobelirteçlerle kombinasyon şeklinde kullanıldığında faydalı olabileceği şeklinde öneri mevcuttur (2). 2019 yenilenen EORTC/MSG kriterlerinde BDG, invaziv küf enfeksiyonu tanısında mikolojik kanıt olmadığı gerekçesiyle kriterler arasından kaldırılmıştır (107).

2.2.13.3.3. *Aspergillus* PCR

Aspergillus PCR testi son yıllarda IA tanısında çok fazla çalışılmıştır. GM testinin aksine *Aspergillus* PCR testi birden fazla gen hedef bölgesi, saptama sistemleri ve kullanılan primerler, klinik numunenin alınma yeri, alınacak sıvının hacmi, DNA ekstraksiyon yöntemi ve PCR'nin kendisiyle ilgili önemli teknik farklılıklar içerir. Bu sebeple herhangi bir laboratuvar tarafından kullanılacak, güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar oluşturmak adına yakın zamanda *Aspergillus* PCR testi standardizasyon ve kalite kontrol şemalarının uygulanmasına izin vererek ticari olarak temin edilebilir hale geldi (114). Yapılan çalışmalarda tam kan ve serum PCR performansı benzer olarak tespit edilmiştir. *Aspergillus* PCR'nin daha çok kan ve BAL sıvısı üzerinde çalışmaları yapılmıştır. Her iki numune türü için de diğer biyobelirteçlere kullanımı IA tanı olasılığını artırmaktadır. GM ve PCR testinin yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda prospektif tarama amaçlı kombinasyon şeklinde kullanımı erken tanıyı ve tanı doğrulunu artırmaktadır. Daha önce antifungal ilaç kullanmamış hastalarda negatif bir PCR sonucu IA'yı ekarte etmek için yeterli

görülmektedir. Ancak küf-aktif profilaksi alan hastalarda PCR'nin pozitif prediktif değeri çok düşüktür. BAL sıvısında *Aspergillus* PCR tespiti üzerine yapılan çalışmalarda yüksek özgüllüğe karşın daha düşük duyarlılıkla karşılaşmıştır. Bu düşük özgüllüğün sebebinin akciğerlerin sıklıkla *Aspergillus* ile kolonize olabilmesine ve PCR testinin enfeksiyon-kolonizasyon ayrımı yapamamasına bağlı olduğu düşünülmektedir. BAL ve kan dışındaki (BOS gibi) örneklerde *Aspergillus* PCR kullanımı IA tanısında yararlı olabilir. Ayrıca broad-range panfungal PCR testi hif pozitif saptanan biyopsi örneklerinde mantarların moleküler tespitinde kullanılabilir. Ancak örnekte hif görünmüyorsa moleküler yöntemlerin tanısal değeri düşüktür (2, 83, 107, 111, 115).

2.2.13.3.4. *Aspergillus* lateral flow testi

Lateral Flow Testi IA tanısında serum ve BAL sıvısı örneklerinde test edilmiştir. LFA, GM kullanmadığı durumlarda özellikle hematolojik maligniteli hastalarda alternatif tanı yöntemi olarak kullanılabilir (2).

2.2.13.4. Bronkoskopi

Fleksible bronkoskopi ile yapılan BAL halen diffüz interstisyel ve alveolar pulmoner infiltrasyonlarda, immunsuprese hastalardaki infiltrasyonlarda, hastane kaynaklı pnömonide veya tedavi başarısızlığı olan pnömonide mikrobiyolojik tanımlama için köşetaşı yöntem olmaya devam etmektedir. IPA'nın radyografik belirti ve semptomları spesifik olmadığı için BAL, küf mantarının doğrudan veya dolaylı olarak tanımlanmasıyla tanı olasılığını artırır. BAL sıvı analizi kanama ve alveolar proteinozis gibi gross patolojilerin tespitine, hücre sayımına ve çeşitli mikrobiyolojik testlerin yapılabilmesine imkân tanır. BAL bakteriyel, parazitik, viral ve fungal patojenlerin tespitinin yanı sıra enfeksiyöz olmayan nedenlerinin araştırılmasına da izin verir. Bronkoskopinin özellikle nötropenik hastalarda ne zaman yapılacağı konusunda fikir birliği yoktur. BAL hastanın onamını ve onayını gereken, yeterli solunum kapasitenin ve önemli kanama diyatezinin olmadığı durumlarda yapılabilen invaziv bir prosedürdür. BAL işlemi için standart prosedürler geliştirilmeye çalışılmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda trombositopeni kontraendikasyon olarak kabul edilmemiş ancak <20.000 trombosit/ μ L replasman yapılacak eşik değer olarak kabul

edilmiştir. Lavaj genellikle yakın zamanda yapılan BT taramasına göre akciğerin en çok etkilenen bölgesinin segmental veya subsegmental bronşunda gerçekleştirilir. Salin en sık kullanılan sıvıdır ancak BAL için sıvı olarak plazmalit kullanılırsa GM testi yalancı pozitifliğine neden olabilir. BAL örneklerinden sitolojik inceleme, gram boyama, mantar boyama, kültür ve GM gönderilmelidir. BAL tanısal değeri radyografik lezyonun tipine göre değişebilir. Transbiyopsiler düşük tanısal değeri ve bu tanısal yaklaşımı engelleyen hasta komorbiditeleri (trombositopeni gibi) nedeniyle genellikle önerilmemektedir. Küçük periferik lezyonları olan hastalarda perkütan iğne biyopsisi BAL'a tercih edilebilir (83, 116, 117).

2.2.14. Tedavi

2.2.14.1. Febril nütropenik hastalarda antifungal tedavi yaklaşımı

Geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen 4-7 günlük tedavi sonrası inatçı ateşi olan yüksek riskli hastalar antifungal tedavi için adaydır. Antifungal başlanmasında ampirik ve preemtif olarak iki temel yaklaşım mevcuttur. Ampirik tedavi ateş temeline dayalı bir tedavi yaklaşımı olarak tanımlanır. Ampirik antifungal tedavinin temel amacı morbiditeyi ve mortaliteyi azaltmaktır. Tedavi süresinin tamamlanması ise randomize klinik çalışmalarda uygulanan bazı kurallara göre belirlenmiştir. Bu kurallar ise hastanın ateşsiz olması, aktif enfeksiyonu veya pulmoner infiltrasyonu olmaması ve nütropeninin düzelmiş olmasıdır. Mantar enfeksiyonlarının erken saptanmasındaki gelişmeler tüm persistan nütropenik ateşli hastalar için ampirik antifungal tedavinin zorunlu olup olmadığı konusunda tekrar değerlendirmeye yol açmıştır. Bu sebeple tanı temelli yaklaşım gündeme gelmiştir. Bu tanı temelli yaklaşım ise preemtif tedavi olarak adlandırılmaktadır. Preemtif yaklaşımda çoğu durumda pozitif bir GM testi, akciğer BT'sinde fungal enfeksiyon düşündüren pulmoner infiltrasyon bulgusu ile tedavi başlanmaktadır (2, 6, 7).

2.2.14.2. Aspergilloz klinik formlarının tedavisi

IA tedavisinin temel hedefleri enfeksiyonu kontrol altına almak ve düzeltilebilir immünosupresyonu tersine çevirmektir. IA açısından yüksek riskli olan hastalarda mikrobiyolojik veya histolojik tanı işlemleri tedaviyi geciktirecekse yalnızca klinik veya radyolojik kriterlere göre tedavi başlanmalıdır (75). IA'lı hastalarda erken ve

etkin tedavi başlansa dahi mevcut olan antifungal ilaçlarla tedavi başarısızlığının %50 ve hatta bazı serilerde daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu yüksek mortalite oranları mevcut tedavi seçeneklerinin aktivite spektrumunun sınırlı olması, yetersiz kan-ilaç düzeyi, geniş ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaca bağlı ciddi toksisite, konağın immunsupresif durumu gibi nedenlere bağlanabilir (85, 86). Tedavi seçenekleri arasında geniş spektrumlu triazoller (vorikonazol, posakonazol ve isavuconazol), amfoterisin B'nin lipid formülasyonları ve ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin) bulunmaktadır.

2.2.14.2.1. Primer tedavi seçenekleri

2.2.14.2.2. Vorikonazol

Vorikonazol, IA'lı çoğu hasta için önerilen primer tedavi seçeneği haline gelen potent, geniş spektrumlu bir triazoldür. Oral veya intravenöz olarak kullanılabilir. Primer tedavi seçeneği olarak vorikonazol önerisi, vorikonazol ile amfoterisin B deoksikolatı karşılaştıran randomize bir çalışmaya dayanmaktadır. Bu çalışmada vorikonazol, amfoterisin B deoksikolat alan hastalara karşı tedavi başarısında %31'e karşılık %52 oranla üstün bulunmuştur (118). Ayrıca vorikonazolün üstünlüğü dissemine enfeksiyon, SSS enfeksiyonu ve HKHT alıcılarında gelişen IA gibi yüksek mortaliteye sahip formlarda, osteomyelit gibi tedavisi zor formlarda da gösterilmiştir (87). Vorikonazol genellikle iyi tolere edilmekte ve uygun bir farmakokinetik profil sergilemektedir. Ancak özellikle siklosporin, takrolimus, sirolimus gibi immunsupresif tedavi alanlarda gelişen ilaç etkileşimleri ve ilaç intoleransı problem yaratabilmektedir. İlaç-ilaç etkileşimleri özellikle sitokrom P-450 enzimleri yoluyla metabolize edilen ilaçlarda daha yaygındır. Bu etkileşimler bu ilacın kullanılmasında kontraendikasyon oluşturmaktadır. Bu ilaca bağlı görülen en sık yan etki ilacı alan hastaların yaklaşık %30'unda bildirilen geçici ve reversibl görme bozukluğudur. Bu görme bozukluğu doz ile ilişkili olup geçici ve artmış ışık algısı ile kendini gösterir. Diğer yan etkiler daha nadir görülmekle birlikte %10-15 karaciğer enzim anomalileri, %6 deri döküntüsü, %2 bulantı-kusma, %1 anoreksiya görülmektedir (118). Uzun süreli kullanımda da alopesi (geri dönüşümlü), periostit, cilt maligniteleri ve şiddetli periferik nöropati görülebilir. Vorikonazol etkinliğini artırmak ve advers reaksiyon riskini azaltmak için terapötik ilaç monitörizasyonu önerilmektedir (20).

2.2.14.2.3. İsavukonazol

Isavukonazol de IA'da primer tedavi seçeneği olarak kullanılan bir diğer geniş spektrumlu triazoldür. Isavukonazol oral veya intravenöz olarak verilebilir. Uygulamadan sonra ön ilaç olan isavukonazonyum plazma esterazları ile aktif ajan isavukonazole dönüşür. Vorikonazol ile isavukonazol karşılaştırması için aşağı olmama (non-inferiority) çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada isavukonazolün vorikonazol kadar etkili olduğu ve daha iyi güvenlik profiline sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca “kanıtlanmış (proven)” ve “yüksek olası (probable)” aspergillozlu hastalarda 42. ve 84. günde tüm nedenlere bağlı mortalitede fark saptanmamıştır (119). Isavukonazol genellikle iyi tolere edilmekte ve diğer küf-aktif triazolleri tolere edemeyen hastalarda kullanılabilir. Advers reaksiyonlar vorikonazole kıyasla daha az görülmekle birlikte vorikonazole benzer advers reaksiyonların yanı sıra infüzyon ilişkili reaksiyonlar, hipokalemi bildirilmiştir. Ayrıca isavukonazol diğer triazollerin aksine QT intervalinin kısalması ile ilişkili bulunmuştur (20).

2.2.14.2.4. Lipozomal Amfoterisin B

Lipozomal amfoterisin B bir diğer primer tedavi seçeneği olarak ilaç-ilaç etkileşimleri, karaciğer fonksiyon bozukluğu, ilaç intoleransı veya diğer kontraendikasyonlara bağlı olarak vorikonazol kullanılamadığı durumlarda kullanılabilir. Primer tedavi seçeneği olarak vorikonazol ile karşılaştırma çalışması mevcut değildir. Ancak bir dizi değişken kalitede IA'da kullanımına ilişkin etkinlik çalışması mevcuttur. Klasik Amfoterisin B'nin özellikle toksik yan etkileri nedeni ile bu yan etkileri azaltmak adına özellikle lipit formülasyon kullanımını destekleyen bazı randomize kontrollü çalışmalar yapılmıştır. 2007 yılında 201 hastayı içeren %97'sini IA'nın oluşturduğu bir çalışma 10 mg/kg/günlük doza karşı 3 mg/kg/doz ile karşılaştırılmış olup benzer etkinlikte bulunmuş daha az toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, standart lipozomal amfoterisin B dozlarının bazı hastalarda primer tedavi olarak yeterli olduğunu göstermektedir (20, 120).

2.2.14.3. Diğer tedavi seçenekleri

2.2.14.3.1. Amfoterisin B Deoksikolat

Uzun yıllardır IA tedavisinde Amfoterisin B Deoksikolat altın standart olarak kabul edilmekteydi. Yapılan çalışmalarda sınırlı etkinlik ve yüksek toksisite özellikle de yüksek mortalite oranları nedeni ile IA tedavisinde artık önerilmemektedir (75).

2.2.14.3.2. Diğer polyenler

2.2.14.3.3. Amfoterisin B lipid kompleksi

IA kurtarma tedavisi için onaylanmış bir amfoterisin B lipid formülasyonudur. Genellikle 5 mg/kg/gün dozlarında kullanılır ve amfoterisin B deoksikolattan daha iyi tolere edilir. Bir diğer lipit formülasyonu amfoterisin B kolloidal dispersiyondur. Bu form diğer lipit formülasyonu ile benzer etkide görülmesine karşın daha az renal toksisiteyle ve daha fazla pulmoner toksisite ile ilişkilendirilmiştir. IA kurtarma tedavisinde Amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının kullanıldığı çalışmaların meta-analizinde klasik amfoterisin B'ye karşı daha az nefrotoksisite ve daha olumlu sonuçlar gösterilmiştir (121, 122).

2.2.14.3.4. Diğer triazoller

İtrakonazolün IA'da kullanımı olumsuz farmakokinetiği ve tolerasyonundaki zorluklar nedeniyle sınırlıdır. Ancak IA kurtarma tedavisinde kullanılabilmektedir. Posakonazol ve ravukonazol *Aspergillus*'a karşı in vitro aktiviteye sahiptir. Posakonazol invaziv mantar enfeksiyonlarının profilaksisi için onaylanmıştır. Ayrıca IA kurtarma tedavisinde de kullanılabilmektedir. Vorikonazolda olduğu gibi özellikle GVHD'li hastalarda posakonazolün ilaç düzeyinin izlenmesi önerilmektedir (20).

2.2.14.3.5. Ekinokandinler

Ekinokandinler *Aspergillus spp.* aktivitesine sahip bir diğer antifungal ilaç grubudur. İntravenöz olarak kullanılan bu ilaç sınıfı mantar hücre duvarında bulunan β -(1,3)-glukan sentezini inhibe ederler. Büyüyen hücre duvarında etki gösterebildikleri için fungisidal etki gösteremezler. Ekinokandin grubu içinde kaspofungin, anidulafungin ve mikafungin bulunmaktadır. Ekinokandinler primer monoterapide önerilmemektedir. Kaspofungin intoleran ve refrakter IA vakalarında kurtarma tedavisinin bir parçası olarak onaylanmıştır (123). Mikafungin ve anidulafungin de

kurtarma tedavisinde benzer aktiviteye sahiptir. Bir çalışmada mikafungin, flukonazol ile standart profilaksiye kıyasla IA vakalarında azalmayla ilişkilendirilmiştir (124).

2.2.14.4. Kombine antifungal tedavi

Kombinasyon tedavisinin temel amacı birden fazla odağı etkileyerek aditif ve sinerjik etkiyle tedaviyi maksimize etmektir. Bu ise farklı metabolik yollar kullanılarak ya da aynı metabolik yolda farklı noktalar kullanılarak elde edilebilir. Diğer potansiyel faydalar ise ilaç direncinin azaltılması, daha kısa tedavi kürleri kullanılarak toksisitenin azaltılması ve daha düşük dozlarda tedavi imkânını içerir. Antifungal ilaç kombinasyonları birçok in vitro çalışmada değerlendirilmiş ve hayvan modellerinde incelenmiştir. Çalışmalarda özellikle polyenler ve azoller arasında antagonizmaya rastlanmış olup, triazol ve ekinokandinler kombinasyonunda sinerjik etki gözlenmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda kombinasyon rejimlerinin üstünlüğünü gösterilememiş olsa da bazı çalışmalarda mortalitede azalmalar sağlandığı görülmüştür. Güncel kılavuzlar primer tedavide kombinasyon rejimini önermemektedir. Ancak yapılan bazı çalışmalar faydalı olabileceğini göstermektedir (83).

2.2.14.5. Tedavi süresi ve izlem

IA'nın klinik sonucunu iyileştirmede hem hızlı bir tanı hem de etkili bir başlangıç tedavisi kritik öneme sahiptir. Radyolojik yöntemler ve GM gibi biyobelirteçlerin kullanımı yüksek riskli hastalarda aspergillozun erken saptanmasını kolaylaştırabilir. Antifungal tedavinin optimal süresi bilinmemekle birlikte başarılı tedavi için altta yatan konak savunmasındaki iyileşme çok önemlidir. Tedavi genel olarak immünosupresyonun ciddiyetine ve devam edip etmemesine ayrıca klinik hastalığın iyileşme derecesine bağlı olarak en az 6-12 hafta olarak önerilmektedir. IA'nın terapötik izlemi düzenli aralıklarla tekrarlanan (genellikle BT) radyolojik görüntülemeyle birlikte tüm semptom ve bulguların klinik değerlendirmesini içerir. IPA'lı hastalarda nötropenin düzelmesine paralel olarak ilk 7-10 gün pulmoner lezyonların boyutu artabilir. Terapötik izlem için seri GM takibi kullanılabilir. Takipteki *Aspergillus* antijen seviyelerindeki artışlar kötü prognoza işaret eder. Ayrıca GM antijenemisinin normale inmesi antifungal tedavinin kesilmesi için tek kriter olarak yeterli değildir. Uzun tedavi süresine sahip olan IA'lı stabil hastalarda oral

ilaçların kullanılmaya başlanması kolaylık sağlamıştır. Başarılı şekilde tedavi edilen IA'lı hastalarda tekrar immunsupresif tedavi gerekmesi durumunda antifungal ajanın sekonder profilaksi olarak başlanması tekrarlayan enfeksiyonları önleyebilir (118, 125-127). Kullanılan tedavi seçenekleri tablo 5a ve 5b'de özetlenmiştir.

Tablo 5a. Kılavuzlara göre invaziv aspergillozis tedavi seçenekleri

Kılavuzlara Göre İnvaziv Aspergillozis Tedavi Seçenekleri		
2016 IDSA Kılavuzu⁽⁸³⁾		
Antifungal Tedavi	Açıklama	Öneri Gücü/Kanıt Düzeyi
Vorikonazol	Primer rejim	Güçlü öneri/Yüksek kanıt düzeyi
Lipozomal AmB	Alternatif rejim	Güçlü öneri/Orta kanıt düzeyi
İsavukonazol	Alternatif rejim	Güçlü öneri/Orta kanıt düzeyi
Diğer Lipit AmB	Alternatif rejim	Zayıf öneri/Düşük kanıt düzeyi
Vorikonazol+ Kaspofungin	Kombinasyon tedavisi (Kanıtlanmış IPA)	Zayıf öneri/Orta kanıt düzeyi
Ekinokandin	Primer rejimde önerilmez	Güçlü öneri/Orta kanıt düzeyi
Ekinokandin	Azol ve polyenlerin kontraendike olduğu durumlarda kullanılabilir	Zayıf öneri/Orta kanıt düzeyi

AmB: Amfoterisin B, IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, IPA: İnvaziv Pulmoner Aspergillozis

Tablo 5b. Kılavuzlara göre invaziv aspergillozis tedavi seçenekleri

	2017 ESCMID-ECMM-ERS Kılavuzu⁽²⁾	2017 ECIL-6 Kılavuzu⁽¹⁰⁵⁾	2019 AGIHO/DGHO Kılavuzu⁽¹²⁸⁾	2021 Avustralya Antifungal Yönetimi Kılavuzu⁽¹¹¹⁾
Antifungal Tedavi	Kanıt Düzeyi/Öneri Gücü	Kanıt Düzeyi/Öneri Gücü	Kanıt Düzeyi/Öneri Gücü	Kanıt Düzeyi/Öneri Gücü
İsavukonazol	A-I	A-I	A-I	A-I
Vorikonazol	A-I	A-I	A-I	A-I
Lipozomal AmB	B-II	B-I	A-II	B-II
Vorikonazol+ Anidulafungin	C-I	C-I	B-I	C-I
Kaspofungin	C-II	C-II	C-II	C-II
İtrakonazol	C-III	C-III	C-III	-
ABLC	C-III	B-II	D-I	-
Mikafungin	C-III	-	C-II	C-II
ABCD	D-I	C-I	D-I	-
Klasik AmB	D-I	Önerilmez(AI)	D-I	-
Posakonazol	-	-	C-III	A-I
Anidulafungin		-	D-III	-

ESCMID-ECMM-ERS: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği- Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu-Avrupa Solunum Derneği, ECIL: Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı, AGIHO/DGHO: Alman Enfeksiyon Hastalıkları Çalışma Grubu/ Alman Hematoloji-Onkoloji Derneği, AmB: Amfoterisin B, ABLC: Amfoterisin B Lipid Kompleks, ABCD: Amfoterisin B kolloidal dispersiyon

2.2.15. Profilaksi

Nötrofil fonksiyon bozukluğu olan hematolojik hastalıklarda, tekrarlayan ve uzamış nötropeniye sebep olan akut lösemide ve transplantasyon öncesinde IA öyküsü olan hastalar IA açısından yüksek risklidir. 2007 yılında yapılan büyük randomize kontrollü çalışmada AML ve MDS'li hastalarda posakonazolün itrakonazol ya da flukonazole karşı sağkalımda üstünlüğü gösterilmiştir (129). Allojenik HKHT alıcılarında vorikonazol ile flukonazol profilaksisini karşılaştıran bir çalışmada *Aspergillus* enfeksiyonları vorikonazol kolunda daha az sıklıkta bildirilmiş ancak 180 günlük sağkalım arasında fark bulunmamıştır (130). 2004 yılında yapılan başka bir çalışmada mikafungin ve flukonazol profilaksileri karşılaştırılmış mikafungin profilaksisi alanlarda daha az “breakthrough” *Aspergillus* enfeksiyonu bildirilmiş olsa da *Aspergillus* profilaksisinde FDA (Gıda ve İlaç Dairesi) onayı alamamıştır (131). 2005 yılında hematolojik malignitesi olan hastalarda itrakonazol ile flukonazol bir meta-analizde karşılaştırılmış, itrakonazol flukonazole kıyasla mantar enfeksiyonlarını önlemede daha etkili bulunmuş olsa da yan etki nedeni ile kullanımın sınırlanabileceği vurgulanmıştır (132). Polyen tedavisi kullanılan birkaç prospektif randomize çalışmada IFI'lerin sayısında azalma olduğu gösterilmiş ancak hiçbirinde IA için anlamlı bir azalma gösterilememiştir (133). Yalnızca aerosolize Amfoterisin formülasyonlarının özellikle akciğer transplant alıcılarında IPA insidansını azalttığı gösterilmiştir (134).

2016 yılında yayınlanan IDSA (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) *Aspergillus* tanı ve tedavi yönetimi rehberinde uzamış nötropeni sırasında IA açısından yüksek riskli hastalarda öncelikle posakonazol profilaksisi önerilmiştir. Daha düşük öneri ve kanıt düzeyinde sırasıyla vorikonazol, mikafungin ve kaspofungin kullanımı önerilmiştir. Yüksek risk grubunda yer alan GVHD gelişmiş allojenik HKHT alıcılarına da öncelikle posakonazol profilaksisi önerilmektedir. Diğer küf etkili azollerin de profilakside kullanılabileceği ancak sağkalımda iyileşmenin kesin olmadığı bildirilmektedir. Kronik immunsupresyon ilişkili GVHD’de immunsupresyon boyunca antifungal profilaksinin devamı önerilmektedir (83). Profilaksilerin güncel kılavuz önerileri tablo 6a ve 6b’de özetlenmiştir.

Tablo 6a. Kılavuzlara göre invaziv aspergillozis profilaksi önerileri

Kılavuzlara Göre İnvaziv Aspergillozis Profilaksi Önerileri		
2016 IDSA Kılavuzu ⁽⁸³⁾		
Antifungal Profilaksi	Açıklama	Öneri Gücü/Kanıt Düzeyi
Posakonazol	IA için yüksek riskli hastalar (Uzamış nötropeni, GVHD gelişmiş HKHT)	Güçlü öneri/Yüksek kanıt düzeyi
Vorikonazol		Güçlü öneri/Orta kanıt düzeyi
Mikafungin		Zayıf öneri/Düşük kanıt düzeyi
Kaspofungin		Zayıf öneri/Düşük kanıt düzeyi
Itrakonazol	Emilim ve tolerasyon problemi nedeni etki sınırlı olabilir	Güçlü öneri/Orta kanıt düzeyi

IDSA: Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, IA: İnvaziv aspergillozis, GVHD: Graft versus host hastalığı, HKHT: Hematopoetik kök hücre nakli

Tablo 6b. Kılavuzlara göre invaziv aspergillozis profilaksi önerileri

Kılavuzlara Göre İnvaziv Aspergillozis Profilaksi Önerileri				
2017 ESCMID-ECMM-ERS Kılavuzu ⁽²⁾				
Antifungal Profilaksi	AML	Allojenik HKHT (Nötropeniden çıkana kadar)	Allojenik HKHT (Nötropeniden çıktıktan sonra, GVHD olmadan)	Allojenik HKHT (Orta ve ciddi GVHD ve/veya yoğun immunsupresyon)
	Öneri Gücü/ Kanıt Düzeyi			
Posakonazol	A-I	B-II	D-III	A-I
L-AmB 12,5 mg 2/hf(nebülize) +Flukonazol	B-I	B-II	D-III	-
ABLC 3 mg/kg 3/hf	C-II	-	D-III	-
L-AmB (düşük IV dozlar)	C-II	-	D-III	-
Vorikonazol	C-II	C-I	D-III	C-II
Itrakonazol	D-II	D-I	D-III	C-II
L-AmB 5 mg/kg 2/hf	D-I	-	D-III	-
Mikafungin	-	C-I	D-III	C-III

ESCMID-ECMM-ERS: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği-Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu-Avrupa Solunum Derneği, GVHD: Graft versus host hastalığı, HKHT: Hematopoetik kök hücre nakli, AML: Akut myeloid lösemi, L-AmB: Lipozomal Amfoterisin B, ABLC: Amfoterisin B Lipid Kompleks, Hf: Hafta

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi ve veri toplama

Bu tez Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından PYO.TIP.1904.21.023 proje numarası, 07.10.2021 tarihli ve 2021/118 numaralı yönetim kurulu onayı ile desteklenmiştir. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 03.06.2021 tarihli ve 2021/303 sayılı izni ile yürütülmüştür.

Çalışma prospektif kohort araştırma olarak tasarlanmıştır. 01.06.2021-31.12.2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji Kliniğinde yatarak takip edilmekte olan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmanın güç analiz sonucuna göre örneklem büyüklüğü en az 20 vaka ve 20 kontrol hastası olarak belirlenmiştir. Vaka grubuna dâhil edilme kriterleri olarak;

1. Erişkin olmak (>18 yaş)
2. Hematolojik maligniteye sahip olmak
3. Febril nötropeni atağı sırasında 2019 EORTC/MSG yenilenmiş kriterlerine göre “olası”, “yüksek olası” ve “kanıtlanmış” kategorilerine dâhil edilebilen invaziv pulmoner aspergillozis tanısı almış olmak

Çalışma kontrol grubuna dâhil edilme kriterleri olarak;

1. Erişkin olmak (>18 yaş)
2. Hematolojik maligniteye sahip olmak
3. Antifungal tedavi almıyor olmak (profilaksi alıyor olabilir)
4. Eşlik eden bakteriyel, viral, mantar veya paraziter enfeksiyonu olmaması
5. Aktif antibiyotik tedavisi almıyor olması (profilaksi alıyor olabilir)

Belirlenen tarihler arasında hematoloji kliniğindeki hastalar günlük olarak ateş ve diğer enfeksiyon semptomları açısından takip edildi. Risk altındaki hastalardan küf aktif profilaksi almayan hastaların nötropeni seyri boyunca haftada iki kez GM

gönderildi. Küf aktif profilaksi alan hastalardan klinik şüphe varlığında GM testi gönderildi. Febril nötropeni atağı geçiren hastalardan antimikrobiyal tedavi öncesinde kan kültürleri ve idrar kültürü rutin olarak alındı. Enfeksiyon şüphelenilen hastalarda odak varsa odağa yönelik kültürler de başlangıçta alındı. Kültürler alındıktan sonra hastalara uygun antimikrobiyal tedavi başlandı. IDSA nötropenik kanser hastalarında antimikrobiyal yönetim kılavuzuna göre uygun hastalara glikopeptid eklendi. Başlangıçta ve antimikrobiyal tedavi altında solunum semptomları (öksürük, balgam, nefes darlığı, göğüs ağrısı, hemoptizi) olan hastalardan balgam mikroskopik inceleme, balgam bakteriyolojik kültürü, balgam mantar mikroskopik inceleme ve mantar kültürü çalışıldı. Ayrıca nazofarengeal sürüntü örneğinden SARS-CoV-2 RT-PCR çalışıldı. Solunum semptomları olan hastalara toraks BT görüntülemesi yapıldı. Bilgisayarlı tomografide hava-hilal bulgusu, kaviter lezyon, konsolidasyon ve nodüler lezyonları olan ve etyolojik olarak başka nedenle açıklanamayıp IPA şüphelenilen hastalardan antifungal tedavi öncesinde serum örneği alındı. Akciğer lezyonları olan hastalardan hematolojik ve hasta ile ilişkili faktörlerden kaynaklanan kontraendikasyon olmadığı durumlarda bronkoskopi yapıldı. Bronkoskopi örneklerinden de BAL sıvısı örneği çalışma için ayrıldı. Ayrıca BAL sıvısı örneklerinden bakteriyolojik kültür, tüberküloz aside rezistan basil (ARB) boyama ve kültürü, mantar mikroskopik inceleme ve kültürü, GM testi gönderildi. Kanama riski olmayan hastalardan histopatolojik inceleme için de örnek alındı. Ayrıca uygun hastaların BAL sıvısı örneğinden Biofire® Filmarray® Pneumonia plus Panel (Biomérieux) PCR çalışıldı. Elde edilen sonuçlara göre hastalar 2019 EORTC/MSG yenilenmiş kriterleri baz alınarak “olası”, “yüksek olası” ve “kanıtlanmış” olarak ayrılarak vaka grubuna dahil edildi. Hematoloji kliniğinde yatan, risk grubunda yer alan, ateşi olmayan ve aktif enfeksiyon bulgusu olmayıp antimikrobiyal tedavi almayan hastalardan kontrol grubu için serum örnekleri alındı. Kontrol grubuna dâhil edilen hastanın nötropenisi mevcut ise GM ölçümleri yapıldı. Her iki gruptaki hastaların demografik özellikleri, malignite tipleri ve almış oldukları kemoterapi rejimleri, hematopoetik kök hücre nakil durumları, antifungal profilaksi alıp almadıkları, steroid kullanım öyküleri, nötrofil sayısı ve nötropeni süreleri, 2 hafta içinde geçirmiş oldukları viral enfeksiyon öykülerinin bilgisi kaydedildi. Vaka grubunda ayrıca eşlik eden bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonlar da kaydedildi.

IPA tanısı alan ve EORTC/MSG kriterlerine göre sınıflandırılan hastaların akciğer tomografi bulguları, antifungal tedavi rejimleri, tedavi yanıtı ve mortalite durumları da kaydedildi. Elde edilen serum ve BAL sıvısı örnekleri -70°C’de saklandı.

3.1.1. Tanım

IA tanısı klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguların birlikte kullanılmasına dayalıdır. 2008 yılında EORTC/MSG IA’yı konakçı, klinik ve mikolojik faktörlere dayalı olarak “olası”, “yüksek olası” ve “kanıtlanmış” olarak sınıflandırmıştır. 2019 yılında ise bu kriterler yenilenmiştir (107). “Kanıtlanmış” IA tanısı *Aspergillus* hifası ile invaze doku biyopsisi ve pozitif kültür varlığı ile konulabilir. Kültür pozitifliği saptanması nadir bir bulgudur. Pozitif kültür steril olduğu bilinen bir bölgeden iğne biyopsisiyle ya da BOS’tan üretilerek gösterilebilir. *Aspergillus* türlerinin hifleri gomori-metenamin gümüş (GMS) ve periyodik asit schiff (PAS) boyamaları ile doku biyopsi materyalinde kolayca gösterilebilir. Ancak doku biyopsisi alınması IA için risk faktörlerine sahip hastalarda her zaman mümkün olmamaktadır. *Aspergillus* türlerinin hifleri hyalin, septalı, dar açıyla dallanan, eşit ve 3-6 µm genişliğinde özellikleri ile mukormikozisten kolayca ayrılabilirken *Fusarium*, *Lemontospora*, *Paecilomyces* türleri gibi diğer fırsatçı küf etkenlerinden ayıramaz. Bu sebeple tanı doğrulanması için kültür zorunlu hale gelmektedir (135). “Kanıtlanmış” IA tanı kriterleri tablo 7’de özetlenmiştir.

Tablo 7. 2019 yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv aspergillozis için "kanıtlanmış" tanı kriterleri

Mikroskopik inceleme: Steril materyal	İğne aspirasyonu ve biyopsisi ile elde edilen materyalde histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemede <i>Aspergillus</i> spp. benzeri hifal yapıların ve doku hasarının gösterilmesi
Kültür: Steril Materyal	Normalde steril olduğu bilinen, klinik olarak enfeksiyonla uyumlu ve radyolojik olarak anormal bir bölgeden steril prosedürler ile alınan numunede <i>Aspergillus</i> türlerinin üretilmesi (BAL, idrar, paranazal ve mastoid sinüs kavitesi örnekleri hariç)
Kan	Kan kültüründe <i>Aspergillus</i> türlerinin üremesi çoğunlukla kontaminasyon göstergesidir
Seroloji	Uygulanabilir değildir
Dokuda nükleik asit tanısı	Formalin ile fikse edilmiş parafine gömülü dokularda PCR ile <i>Aspergillus</i> spp. DNA gösterilmesi

BAL: Bronkoalveolar lavaj, DNA: Deoksiribo nükleik asit, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

“Yüksek olası” IA tanısı risk altındaki hastaları tanımlayan “konakçı faktörler”, radyolojik görüntüleme temeline dayalı hastalık ile uyumlu klinik belirti ve semptomları içeren “klinik kriterler”, kültür, mikroskopik inceleme ve antijen tespiti gibi yöntemleri içeren “mikolojik kriterler” in varlığında konulmaktadır. “Olası” IA tanısı ise konakçı ve klinik faktörün varlığı, mikolojik kriterin ise olmadığı durumlarda konulabilir. Tanımlanan faktörler tablo 8, 9 ve 10’da özetlenmiştir (107).

Tablo 8. 2019 yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv aspergillozis tanısı için konakçı faktörler

Konakçı Faktörler
- Nötropeni öyküsü ($<0,5 \times 10^9$ nötrofil/L [<500 nötrofil/mm³] >10 gün) - Hematolojik malignite - Allojenik HKHT - Solid organ nakli yapılan hastalar - Son 60 gün içinde ≥ 3 hafta süreyle $\geq 0,3$ mg/kg terapötik dozda kortikosteroid kullanımı (ABPA hariç) 90 gün içinde kalsinörin inhibitörleri, TNF-α inhibitörü, lenfosit spesifik monoklonal antikor, nükleozid analogları gibi T-hücre baskılayıcı ajan kullanımı - B-hücre baskılayıcı ajan kullanımı (Bruton kinaz inhibitörü olan ibrutinib gibi) - Kalıtsal ciddi immun yetmezlik (Kronik granüloamatöz hastalık, STAT-3 eksikliği, ciddi kombine immun yetmezlik) - Barsak, akciğer ve karaciğer tutulumunu içeren birinci basamak tedaviye refrakter evre 3-4 GVHD

HKHT: Hematopoetik kök hücre transplantasyonu, ABPA: Alerjik bronkopulmoner aspergillozis, TNF: Tümör nekroz faktörü, STAT: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon, GVHD: Graft versus host hastalığı

Tablo 9. 2019 yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv aspergillozis tanısı için klinik kriterler

Klinik Kriterler	Pulmoner aspergillozis
	- Aşağıdaki BT bulgularından herhangi birini içermelidir: - Dense, halo bulgusu içeren/içermeyen iyi sınırlı lezyon (lar) - Hava-hilal bulgusu - Kavite - Kama şeklinde ve segmental ya da lobar konsolidasyon
	Sino-nazal hastalık
	- Akut lokalize ağrı (göze yayılabilir) - Siyah eskar içeren nazal ülser - Paranasal sinüslerden göz dahil kemiğe yayılım
	Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu
	- Aşağıdaki 2 bulgudan birini içermelidir: - Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı - MRG ve BT’de meningeal tutulum

BT: Bilgisayarlı tomografi MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

Tablo 10. 2019 yenilenmiş EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv aspergillozis tanısı için mikolojik kriterler

Mikolojik Kriterler	Pulmoner aspergillozis
	• BAL, balgam, bronşiyal fırça veya aspirat kültüründe <i>Aspergillus</i> spp. üremesi
	• BAL, balgam, bronşiyal fırça veya aspirat örneğinde mikroskopik incelemede <i>Aspergillus</i> spp. elemanlarının saptanması
	Trakeobronşit
	• BAL ve bronşiyal fırça örneği kültüründe <i>Aspergillus</i> spp. üremesi
	• BAL, bronşiyal fırça örneği mikroskopik incelemesinde <i>Aspergillus</i> spp. elemanlarının saptanması
	Sino-nazal hastalık
	• Sinüs aspirat örneğinde <i>Aspergillus</i> spp. üremesi
	• Sinüs aspirat örneği mikroskopisinde <i>Aspergillus</i> spp. elemanlarının saptanması
	<i>Aspergillus</i> türlerine ait spesifik özellikler
	• Plazma, serum, BAL, BOS örneğinin herhangi birinde GM pozitifliği
	○ Tek serum veya plazma örneği: $\geq 1,0$
	○ BAL sıvısı: $\geq 1,0$
	○ Tek serum veya plazma: $\geq 0,7$ ve BAL sıvısı: $\geq 0,8$
	○ BOS: $\geq 1,0$
	• Aşağıdaki örneklerden herhangi birinde <i>Aspergillus</i> spp. PCR pozitifliği
	○ Plazma, serum veya tam kan örneğinde ardışık 2 veya daha fazla PCR pozitifliği
	○ BAL sıvısında 2 veya fazla PCR pozitifliği
	○ BAL sıvısında PCR pozitifliği ile birlikte en az 1 serum, plazma veya tam kan örneğinde PCR pozitifliği

BAL: Bronkoalveolar lavaj, BOS: Beyin omurilik sıvısı, GM: Galaktomannan, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu spp.: Türler

3.2. Laboratuvar Verileri

Serum IL-8 düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak üreticilerin talimatlarına göre Bioassay Technology Laboratuvarı Human Interleukin 8 ELISA Kiti ile ölçülmüştür.

3.2.1. Reaktifler

1. Antikor kaplı ELISA mikrotitrasyon plate (96 kuyucuklu)
2. Standart solüsyon
3. Standart dilüent

4. Streptavidin-Horseradish peroksidaz (HRP) konjugat reaktifi
5. Stop solüsyonu
6. Substrat solüsyonu A
7. Substrat solüsyonu B
8. Yıkama solüsyonu (25x)
9. Biotinlenmiş Anti-human IL-8 antikor solüsyonu
10. Kullanıcı talimatı

3.2.2. Kit dışındaki malzemeler

ELISA reader ve inkübatör

Otomatik pipet ve pipet uçları

Distile su

3.2.3. IL-8 Standartlarının Hazırlanması

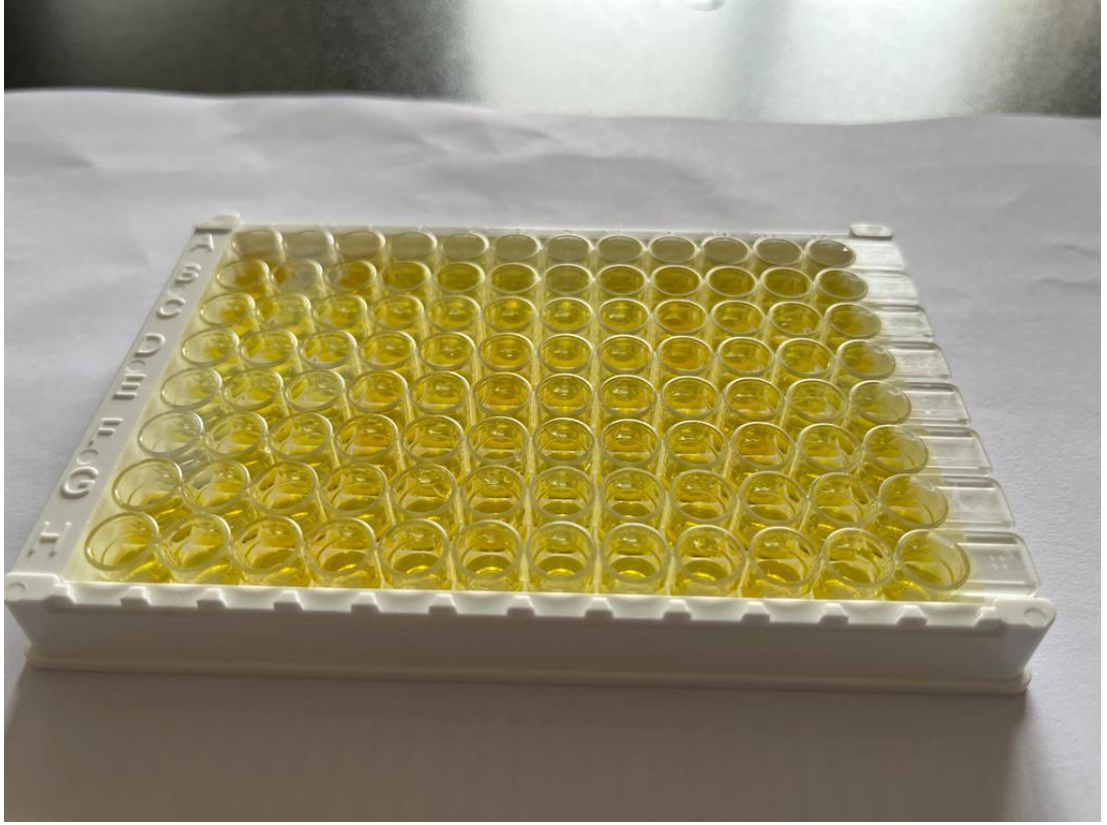
Öncelikle +4°C’ de bulunan test kiti oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi. 25 kat konsantre yıkama solüsyonu 500 ml distile su ile sulandırıldı. IL-8 çalışması için test kitinde yer alan 128 ng/L konsantrasyonunda standart solüsyonundan 120 µL alınıp, üzerine 120 µL standart diluent eklenerek konsantrasyonu 640 ng/L olan Standart No.5 hazırlandı. Ardından bu çözelti kullanılarak seri dilüsyonlar ile 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L ve 40 ng/L konsantrasyonlarda kontrol solüsyonları hazırlandı (Tablo 11). Test kiti çalışma prosedüründe zero standart (0 ng/mL) olarak adlandırılan standarta ise sadece dilüent eklendi.

Tablo 11. IL-8 standartlarının hazırlanması

IL-8		
640 ng/L	Standart No.5	120 µl Orijinal Standart + 120 µl Standart Dilüent
320 ng/L	Standart No.4	120 µl Orijinal Standart No.5 + 120 µl Standart Dilüent
160 ng/L	Standart No.3	120 µl Orijinal Standart No.4 + 120 µl Standart Dilüent
80 ng/L	Standart No.2	120 µl Orijinal Standart No.3+ 120 µl Standart Dilüent
40 ng/L	Standart No.1	120 µl Orijinal Standart No.2+ 120 µl Standart Dilüent

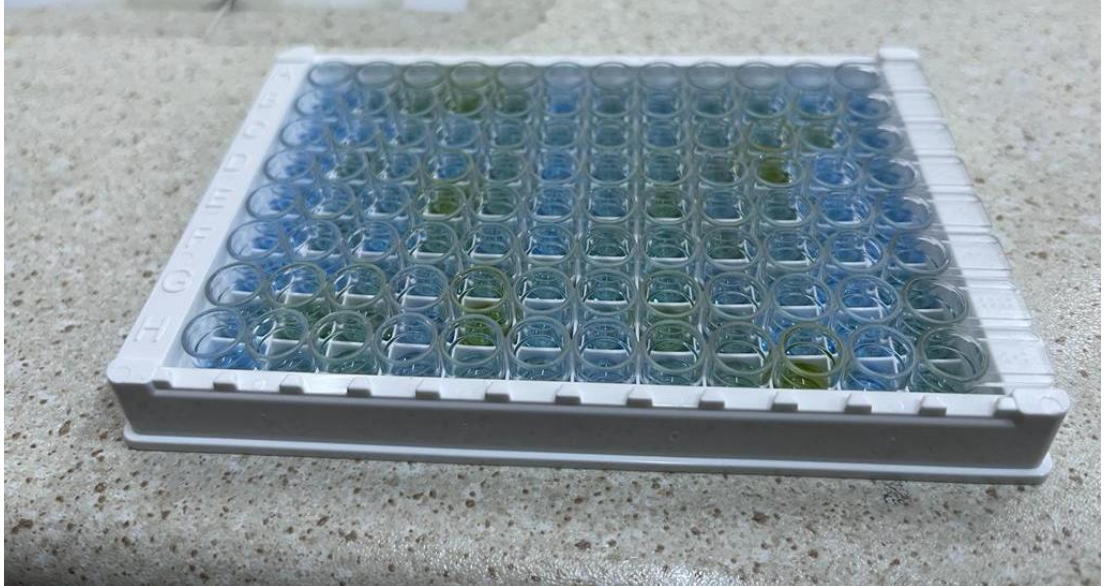
3.2.4. IL-8 Çalışma Basamakları

- 1.Dondurularak saklanmış hasta serumları oda sıcaklığına gelinceye kadar bekletildi.
- 2.Test kitinden çıkan 96 kuyucuklu plağın ilk 5 kuyucuğuna sırasıyla 640 ng/L, 320 ng/L, 160 ng/L, 80 ng/L ve 40 ng/L konsantrasyonlarda kontrol solüsyonları 50 µl eklendi. 6. kuyucuk ise zero standart olarak belirlendiği için bu kuyucuğa sadece dilüent eklendi.
- 3.Standart solüsyonların dışındaki kuyucukların her birine hasta serumlarından 40 µl eklendi. Ardından bu kuyucuklara 10'ar µl biotinle işaretlenmiş IL-8 antikorı eklendi.
- 4.Ardından 50 µl streptavidin-HRP, zero standart dışındaki tüm kuyucuklara eklenip kapatma kâğıdı ile plağın üzeri kapatılıp 60 dk boyunca 37 °C'de inkübe edildi (Şekil 1).
- 5.İnkübasyondan sonra tüm kuyucuklar 25 kat dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile 5 kez otomatik yıkama cihazında yıkandı.
- 6.Bu işlem sonrası tüm kuyucuklara 50 µl substrat solüsyon A ve 50 µl substrat solüsyon B eklenip (Şekil 2) 10 dk karanlık bir ortamda inkübe edildi.
- 7.İşlem sonunda tüm kuyucuklara 50µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonu eklendikten sonra ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda, boş kuyucuk 0 kabul edilerek tüm kuyucukların optik dansiteleri ölçüldü.
- 8.Çalışılan IL-8 standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu.



Şekil 1. IL-8 antikoru ve streptavidin-HRP eklenmiş hasta serumu kuyucukları*

*İlk 5 kuyucukta kontrol solüsyonları, 6.kuyucukta zero standart görülmektedir.



Şekil 2. Substrat solüsyon A ve B eklenmiş hasta serumu kuyucukları*

*İlk 5 kuyucukta kontrol solüsyonları, 6.kuyucukta zero standart görülmektedir.

3.2.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov Testleri ile incelendi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher's Exact Testi ve Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmesi ile yapıldı. İkili gruplarda normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız Örnekler t Testi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılan değişkenlerin karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans Analizi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Dunn Testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho Korelasyon Katsayısı kullanıldı. İnvaziv pulmoner aspergillozis hastalığını tespit etmede serum IL-8 parametresinin kesme değerinin belirlenmesinde ROC Analizi kullanıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde nicel değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi $p < 0,050$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 01.06.2021-31.12.2022 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hematoloji Kliniğinde yatarak takip edilen 2390 hematolojik maligniteli hasta dâhil edildi. Bu hastaların 970'i (%40,6) lenfoma, 481'i (%20,1) AML, 362'si (%15,1) MM, 219'u (%9,2) MDS, 172'si (%7,2) ALL, 127'si (%5,3) KLL, 59'u (%2,5) KML hastası idi (Tablo 12).

2390 hastanın 520'sinde febril nötropeni atağı mevcuttu. 520 hastanın 225'i AML (%49,1), 143'ü Lenfoma (%27,5), 60'ı ALL (%11,6), 32'si MDS (%6), 26'sı MM (%5), 3'ü KML (%0,6), 1'i KLL (%0,2) olarak bulundu.

Takip edilen 481 AML hastasının 255'inde (%53) febril nötropeni atağı gelişti. Sırasıyla 172 ALL hastasının 60'ında (%34,9), 970 Lenfoma hastasının 143'ünde (%14,7), 219 MDS hastasının 32'sinde (%14,6), 362 MM hastasının 26'sında (%7), 59 KML hastasının 3'ünde (%5), 127 KLL hastasının 1'inde (%0,7) febril nötropeni atağı gelişti (Tablo 12).

Tablo 12. Takip edilen hastaların oranları ve febril nötropeni atak sayıları

Malignite Tipi	Hasta Sayısı (n,%)	Febril Nötropeni Atağı Oranları (n,%)
Lenfoma	970 (40,6)	143/970 (%14,7)
AML	481 (20,1)	225/481 (%53)
MM	362 (15,1)	26/362 (%7)
MDS	219 (9,2)	32/219 (%14,6)
ALL	172 (7,2)	60/172 (%34,9)
KLL	127(5,3)	1/127 (%0,7)
KML	59 (2,5)	3/59 (%5)
Toplam	2390 (100)	520/2390 (%21,7)

AML: Akut myeloid lösemi, MM: Multipl myelom, MDS: Myelodisplastik sendrom, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, KLL: Kronik lenfositer lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi

Hematolojik maligniteli 2390 hastanın 37'sinde (%1,55) invaziv küf enfeksiyonu tespit edildi. Bu hastalarda IA oranı ise 35/2390 (%1,45) olarak bulundu. Akut lösemi hastalarında invaziv küf enfeksiyonu oranı 32/653 (%5) olarak saptandı. Bu hastalarda IA oranına bakıldığında 30/653 (%4,6) olarak bulundu (Tablo 13). İnvaziv küf enfeksiyonu tespit edilen 37 hastanın 8'i (%21,6) küf aktif antifungal profilaksi almaktaydı.

Tablo 13. Takip edilen hastaların genel invaziv fungal enfeksiyon oranları

	Hematolojik Malignite	Akut lösemi
İnvaziv küf enfeksiyonu (n,%)	37/2390 (%1,55)	32/653 (%5)
IA oranı (n,%)	35/2390 (%1,45)	30/653 (%4,6)

IA: İnvaziv aspergillozis

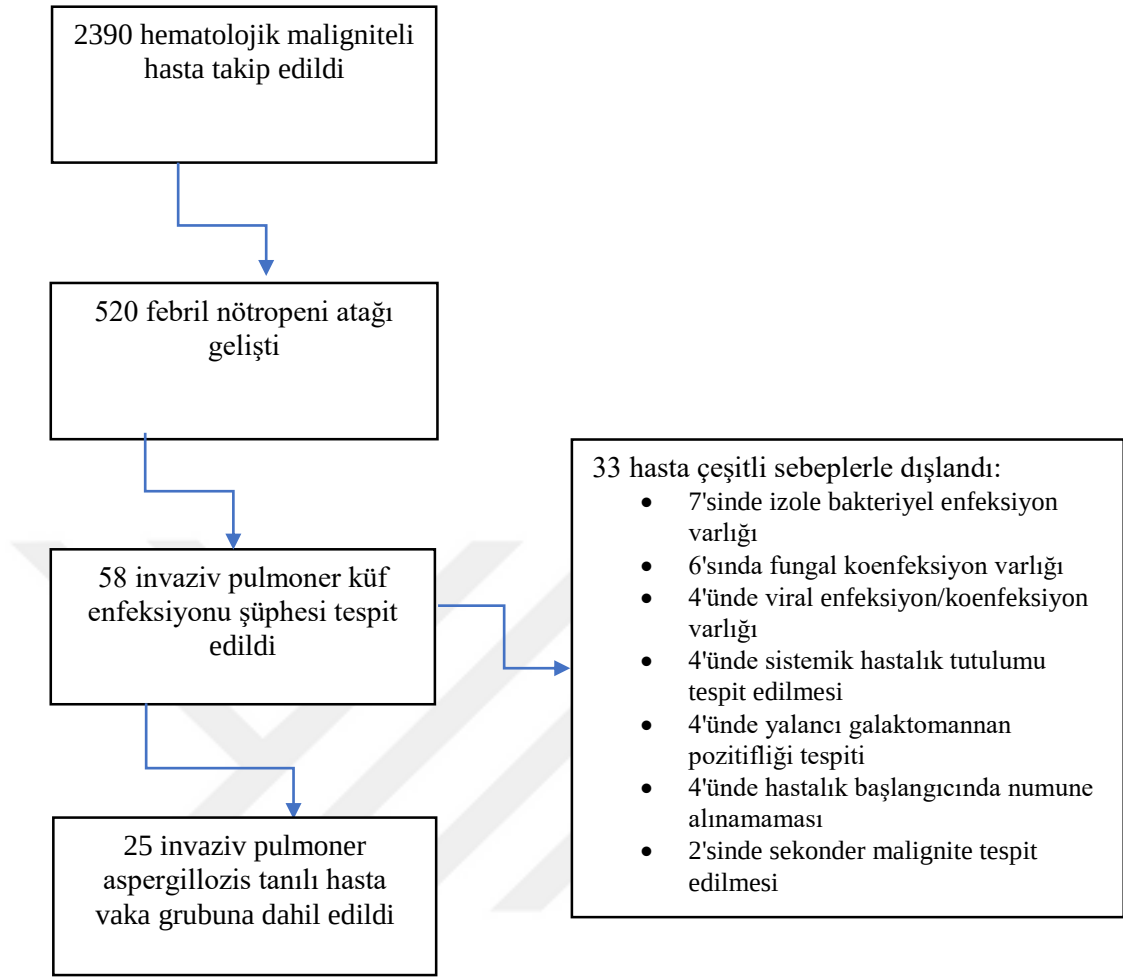
AML hastalarında invaziv küf enfeksiyonu oranı 28/481 (%5,8), IA oranı ise 26/481 (%5,4) olarak bulundu. ALL hastalarında IA oranı 4/172 (%2,3) olarak tespit edildi. ALL hastalarında IA dışında invaziv fungal enfeksiyon saptanmadı. MDS hastalarında IA oranı 2/219 (%0,9) olarak tespit edildi. MDS hastalarında IA dışında invaziv fungal enfeksiyon saptanmadı. MM hastalarında IA oranı 1/362 (%0,3) olarak bulundu. MM hastalarında IA dışında invaziv fungal enfeksiyon saptanmadı. Lenfoma hastalarında IA oranı 2/970 (%0,2) olarak tespit edildi. Lenfoma hastalarında IA dışında invaziv fungal enfeksiyon saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Takip edilen hastaların hematolojik malignite tiplerine göre invaziv fungal enfeksiyon oranları

	AML	ALL	MDS	MM	Lenfoma
İnvaziv küf enfeksiyonu(n,%)	28/481 (%5,8)	4/172 (%2,3)	2/219 (%0,9)	1/362 (%0,3)	2/970 (%0,2)
IA (n,%)	26/481 (%5,4)	4/172 (%2,3)	2/219 (%0,9)	1/362 (%0,3)	2/970 (%0,2)
IA dışı (n,%)	2/481(%0,4)	0	0	0	0

IA: İnvaziv aspergillozis, AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfosittik lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, MM: Multipl myelom

Febril nötropeni atağının takip edildiği 520 hastada 58 (%11,2) invaziv pulmoner küf enfeksiyonu şüphesi tespit edildi. 58 hastanın 7'sinde izole bakteriyel enfeksiyon tespit edilmesi, 6'sında fungal koenfeksiyon olması, 4'ünde viral enfeksiyon/koenfeksiyon olması, 4'ünde sistemik hastalık tutulumu tespit edilmesi, 4'ünde yalancı GM pozitifliği tespit edilmesi, 2'sinde sekonder malignite saptanması, 2'sinde mikobakteriyel enfeksiyon saptanması, 4'ünde hastalık başlangıcında numune alınamaması nedeni ile toplamda 33 hasta çalışma dışı bırakıldı (Şekil 3). 25 hasta IPA olarak çalışmaya dâhil edildi.



Şekil 3. Çalışmaya dahil edilen ve dışlanan hastaların şematik gösterimi

Vaka grubundaki hastaların 2/25'i (%8) “kanıtlanmış” IA, 13/25'i (%52) “yüksek olası” IA, 10/25'i (%40) “olası” IA olarak tespit edildi. Vaka grubundaki hastaların yaş ortalaması $60,84 \pm 15,38$ olarak bulundu. Kadınların yaş ortalaması $66,25 \pm 17,21$ bulunurken, erkeklerin yaş ortalaması ise $55,85 \pm 12,05$ bulundu. Çalışmaya 50 kontrol hastası dâhil edildi. Kontrol grubunun yaş ortalaması $58,38 \pm 16,64$ olarak bulundu. Kadınların yaş ortalaması $53,83 \pm 15,51$ bulunurken, erkeklerin yaş ortalaması ise $62,58 \pm 16,83$ olarak bulundu. Vaka ve kontrol grubu yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0,613$) (Tablo 15).

Tablo 15. Vaka ve kontrol gruplarının yaşlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Grup		Test İstatistiği	P değeri
	Vaka	Kontrol		
Yaş (ortalama±s.sapma)	60,84 ± 15,38	58,38±16,64	F= 0,258	0,613

F: Bağımsız örneklem t-testi, P değeri: Önem düzeyi

Vaka grubundaki 25 hastanın 13/25'i (%52) erkek, 12/25'i (%48) kadındı. Hasta tanılarına bakıldığı zaman 18/25'i (%72) AML, 4/25'i (%16) ALL, 1/25'i (%4) MDS, 1/25'i (%4) MM, 1/25'i (%4) lenfoma olarak bulundu. AML hastalarının yalnızca 1'inde allojenik HKHT mevcuttu. Çalışmaya alınan 1 MM hastasının ise Otolog HKHT'si mevcuttu. Kontrol grubundaki 50 hastanın 26/50'si (%52) erkek, 24/50'si (%48) kadındı. Hastaların tanılarına bakıldığı zaman 36/50'si (%72) AML, 8/50'si (%16) ALL, 2/50'si (%4) MDS, 2/50'si (%4) MM, 2/50'si (%4) lenfoma olarak bulundu. 2 AML hastasının allojenik HKHT'si mevcutken 2 MM hastasının ise otolog HKHT'si mevcuttu. Vaka ve kontrol grubundaki hastaların cinsiyet, tanı ve KİT durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=1,000) (Tablo 16).

Tablo 16. Vaka ve kontrol grupları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Vaka grubu (n, %)	Kontrol grubu (n, %)	Test İstatistiği	P değeri
Cinsiyet				
Kadın	12 (48)	24 (48)	0	1,000*
Erkek	13 (52)	26 (52)		
Tanı				
AML	18 (72)	36 (72)	0	1,000*
MDS	1 (4)	2 (4)		
ALL	4 (16)	8 (16)		
MM	1 (4)	2 (4)		
Lenfoma	1 (4)	2 (4)		
KİT				
Yok	23 (92)	46 (92)	0	1,000*
AKİT	1 (4)	2 (4)		
OKİT	1 (4)	2 (4)		

AML: Akut myeloid lösemi, MM: Multipl myelom, MDS: Myelodisplastik sendrom, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AKİT: Allojenik kök hücre nakli, OKİT: Otolog kök hücre nakli, P değeri: Önem düzeyi, *Pearson Ki-Kare Test

Vaka grubuna dahil edilen hastaların 17/25'i (%68) remisyon indüksiyonu tedavisi alırken, 8/25'i (%32) konsolidasyon tedavisi almaktaydı. Hastaların 12/25'i (%48) akut lösemiyle, 8/25'i (%32) nüksle, 5/25'i (%20) ise remisyonda iken başvurmuştu. Kontrol grubundaki hastaların 19/50'si (%38) remisyon indüksiyonu tedavisi alırken, 27/50'si (%54) konsolidasyon tedavisi, 2/50'si (%4) nakil öncesi hazırlık rejimi almaktaydı. 2/50'si (%4) hasta ise herhangi bir kemoterapi rejimi almıyordu. Hastaların 14/50'si (%28) akut lösemiyle, 7/50'si (%14) nüksle, 27/50'si (%54) ise remisyonda, 2/50'i (%4) ise komplet remisyonda iken başvurmuştu. Gruplara göre kemoterapi rejim kategorilerinin dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (p=0,077). Gruplar arasında başvuru kemik iliği durumları kategorilerinin dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir (p=0,017).

Vaka grubundaki hastaların kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında 5/25'i (%20) azasitidin, 4/25'i (%16) daunorubisin+ sitarabin, 2/25'i (%8) venetoklaks+azasitidin, 2/25'i (%8) sitarabin, 2/25'i (%8) BFM(Berlin-Frankfurt-Münih)-1A, 1/25'i (%4) doksorubisin+sitarabin, 1/25'i (%4) idarubisin+sitarabin, 1/25'i (%4) desitabin, 1/25'i (%4) CALGB (Cancer and Leukemia Group B), 1/25'i (%4) FLAG (Fludarabine+ Sitozin arabinozid+Granülosit koloni uyarıcı faktör), 1/25'i (%4) mitoksantron+ tretionin+ sitarabin, 4/25'i (%16) ise diğer rejimler olarak bulundu. Kontrol grubundaki hastaların kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında 14/50'si (%28) sitarabin, 11/50'si (%22) azasitidin, 6/50'si daunorubisin+sitarabin (%12), 4/50'si (%8) BFM-1A, 2/50'si (%4) BFM-1B, 2/50'si (%4) FLAG, 1/50'si (%2) CALGB, 1/50'si (%2) venetoklaks+azasitidin, 7/50'si (%14) ise diğer rejimler olarak bulundu. 2/50'si (%4) kemoterapi almıyor olarak bulundu. Grupların kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,298).

Vaka grubu hastalarının 5/25'i (%20) antifungal profilaksi alırken, 20/25'i (%80) profilaksi almıyordu. Profilaksi alan hastaların ise 4/5 (%80)'i posakonazol profilaksisi alırken, 1/5'i (%20) kaspofungin profilaksisi almaktaydı. Kontrol grubu hastalarının ise 6/50'si (%12) antifungal profilaksi alırken, 44/50'i (%88) profilaksi almıyordu. Profilaksi alan hastaların ise 5/6 (%83,3)'i posakonazol profilaksisi alırken, 1/6'i (%16,7) flukonazol profilaksisi almaktaydı. Gruplara göre profilaksi varlığının dağılımları farklılık göstermemiştir (p=0,490).

Vaka grubuna dâhil olan hastalarda bakteriyel koenfeksiyon 16/25 (%64) hastada mevcutken, 9/25 (%36) hastada mevcut değildi. Bakteriyel koenfeksiyonların 9/16'sı (%56) bakteremi, 3/16'sı (%18) nötrojenik enterokolit, 2/16'sı (%13) üriner sistem enfeksiyonu, 2/16'sı (%13) ise perianal abse olarak bulundu. Bakteremi tespit edilen hastaların 6/9'u (%67) gram negatif kaynaklı iken, 3/9'u (%33) gram pozitif kaynaklıydı. Gram negatif bakteremilerin etkeni olarak 3/6'sı (%50) *Klebsiella pneumoniae*, 2/6'sı (%33) *Escherichia coli*, 1/6'sı (%17) *Acinetobacter baumannii* bulundu. Gram pozitif bakteremilerin etkeni olarak 1/3'ü (%33,3) *Staphylococcus aureus*, 1/3'ü *Staphylococcus epidermidis* (%33,3), 1/3'ü (%33,3) *Enterococcus faecalis* bulundu. Hastaların hiçbirinde viral ve paraziter enfeksiyon öyküsü geçmişi yoktu. 2/25 (%8) hastada fungal enfeksiyon geçmişi mevcuttu. Her iki hastanın da geçmişte orofaringeal kandidiyazis nedeni ile tedavi aldığı öğrenildi.

Vaka grubuna dahil olan hastaların 6/25'i (%24) kemoterapi rejimleri ile birlikte kortikosteroid tedavisi almaktaydı. Kortikosteroid tedavisi alan tüm hastalar deksametazon almaktaydı. Kontrol grubundaki hastaların hiçbirisi steroid tedavisi almamaktaydı. Steroid tedavisi alan hastaların ortalama $9,67 \pm 2,25$ gün aldığı ve ortalama günün 9 (8-14) olduğu görüldü. Deksaametazon tedavisinin dozu ise ortalama $14,67 \pm 12,82$ mg, ortalama doz değeri ise 8 mg (8-40) olarak tespit edildi. Gruplar arasında steroid tedavisi alıyor olmanın dağılımları arasında yalnızca vaka grubunda steroid alanların oranı %24 olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p=0,001$).

Vaka grubunda ortalama nötrofil sayısı $131,60 \pm 148,17$, kontrol grubunda ortalama nötrofil sayısı $2742,4 \pm 4242,29$ olarak bulundu. Vaka grubunda nötrofil sayısı ortalama değeri 80, kontrol grubunda 1005 olarak elde edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$).

Nötropeni sürelerine bakıldığı zaman vaka grubunda ortalama nötropeni süresi $20,20 \pm 17,99$, kontrol grubunda ise $2,12 \pm 3,29$ olarak bulundu. Nötropeni süresi ortalama değeri vaka grubunda 15, kontrol grubunda 0,5 olarak elde edilmiştir ve gruplar arasında nötropeni ortalama değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,001$) (Tablo 17).

Tablo 17. Vaka ve kontrol gruplarında nötrofil sayısı ve nötropeni süresinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Grup		Test İstatistiği	P değeri
	Vaka Ortalama±s.sapma Ortanca (min–maks)	Kontrol Ortalama±s.sapma Ortanca (min–maks)		
Nötrofil sayısı	131,6 ± 148,17	2742,4 ± 4242,29	U=239	<0,001
	80 (0 - 450)	1005 (10 - 20150)		
Nötropeni Süresi	20,2 ± 17,99	2,12 ± 3,29	U=51	<0,001
	15 (2 - 78)	0,5 (0 - 19)		

U: Mann Whitney U Testi, Ortalama ± standart sapma, Ortanca (minimum – maksimum), p: Önem düzeyi

Hastalarda gelişen IPA'ların 17/25'i (%68) ilk febril nötropeni atağında gelişmişken 3/25'i (%12) ikinci febril nötropeni atağında, 3/25'i (%12) üçüncü febril nötropeni atağında, 1/25'i (%4) dördüncü febril nötropeni atağında, 1/25'i (%4) yedinci febril nötropeni atağında gelişti.

Hastaların hepsinde başvuru semptomları vardı ve sırasıyla en sık 18/25'inde (%72) ateş, 17/25'inde (%68) öksürük, 13/25'inde (%52) balgam, 11/25'inde (%44) nefes darlığı, 4/25'inde (%16) göğüs ağrısı, 2/25'inde (%8) hemoptizi görüldü (Tablo 18).

IPA saptanan hastaların toraks bilgisayarlı tomografi bulguları kaydedildi. Bu hastaların 16/25'inde (%64) multipl pulmoner nodül, 8/25'inde (%32) lobar konsolidasyon, 5/25'inde (%20) halo bulgusu, 3/25'inde (%12) kavitasyon, 3/25'inde (%12) plevral effüzyon, 1/25'inde (%4) ters halo bulgusu izlendi (Tablo 18).

Tablo 18. İnvaziv pulmoner aspergillozis tanısı alan hastaların semptomları ve toraks bilgisayarlı tomografi bulguları

İnvaziv pulmoner aspergillozis tanısı alan hastalar			
Semptomlar (n,%)		Toraks bilgisayarlı tomografi bulguları (n,%)	
Ateş	18(72)	Multipl Pulmoner Nodül	16(64)
Öksürük	17(68)	Lober konsolidasyon	8(32)
Balgam	13(52)	Halo	5(20)
Nefes darlığı	11(44)	Kavitasyon	3(12)
Göğüs ağrısı	4(16)	Plevral efüzyon	3(12)
Hemoptizi	2(8)	Ters halo	1(4)

IPA tanısı alan hastaların 8/25'inde (%32) anlamlı serum GM pozitifliği tespit edildi. Anlamlı serum GM pozitifliği ortalaması $3,48 \pm 1,98$, ortanca değeri 3,45 (0,97-6,38) olarak bulundu. Vaka grubuna dâhil edilen hastaların serum GM ortalama değeri $1,28 \pm 1,88$, kontrol grubuna dâhil edilen hastaların ise $0,11 \pm 0,1$ olarak bulundu. Vaka grubunun serum GM ortanca değeri 0,43 (0,02-6,38), kontrol grubunun ise 0,07 (0,03-0,39) olarak tespit edildi. Vaka ve kontrol grubunda serum GM ortanca değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$) (Tablo 19).

Tablo 19. Gruplar arasında serum galaktomannan düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

Serum GM	Grup		Test İstatistiği	P değeri
	Vaka	Kontrol		
Ortalama $\pm$ s.sapma	$1,28 \pm 1,88$	$0,11 \pm 0,1$	U= 142,5	0,001
Ortanca (min – maks)	0,43 (0,02 - 6,38)	0,07 (0,03 - 0,39)		

GM: Galaktomannan, U: Mann Whitney U Testi, Ortalama $\pm$ standart sapma, Ortanca (minimum – maksimum), p: Önem düzeyi

Vaka grubundaki hastaların 9/25'ine (%36) bronkoskopi yapılabildi. Bronkoskopi yapılabilen hastaların 5/9'unda (%55) anlamlı galaktomannan pozitifliği saptandı. BAL GM ortalama değeri $2,37 \pm 2,36$, ortanca değeri ise 1,49 (0,11-6,42) tespit edildi. Anlamlı BAL GM pozitifliği ortalaması $3,96 \pm 1,99$ olarak bulundu.

“Kanıtlanmış” ve “yüksek olası” IPA tanısı alan 15 hastanın 8/15'inde (%53) anlamlı serum GM pozitifliğiyle, 5/15'inde (%33) anlamlı BAL GM pozitifliğiyle, 3/15'inde (%20) BAL mantar kültür pozitifliğiyle, 6/15'inde (%40) balgam mantar kültürü pozitifliğiyle mikolojik kriterler sağlandı. Mantar kültürü pozitifliği 9 hastada tespit edildi ve 6/9 (%66,6) hastada *A. fumigatus*, 1/9 (%11,1) hastada *A. flavus*, 1/9 (%11,1) hastada *A. niger*, 1/9 (%11,1) hastada *A. terreus* üremesi oldu.

Hastaların 14/25'i (%56) liposomal amfoterisin B, 11/25'i (%44) vorikonazol ile tedavi edildi. Antifungal tedaviye rağmen mortalite 15/25'inde (%60) gelişti. Mortalite zamanlarına bakıldığında hastaların 10/25'inde (%40) 14 günlük mortalite, 14/25'inde (%56) 28 günlük mortalite, 15/25'inde (%60) 90 günlük mortalite tespit edildi. Mortal seyretmeyen hasta grubunda toplam tedavi süresi ortalama $62,30 \pm 26,08$ gün idi.

Vaka ve kontrol grubunda serum IL-8 düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Vaka ve kontrol grubuna göre serum IL-8 ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi ($p=0,007$). Vaka grubunda serum IL-8 ortanca değeri 297,9 (44,9-1010) iken kontrol grubunda bu değer 242,8 (68,5-465,6) olarak elde edildi (Tablo 20).

Tablo 20. Vaka ve kontrol grubundaki serum IL-8 düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Serum IL-8		Test İstatistiği	P değeri
	Ortalama $\pm$ S.sapma	Ortanca (min-maks)		
Vaka	335,36 $\pm$ 185,97	297,9 (44,9 - 1010)	U= 383,5	0,007
Kontrol	255,97 $\pm$ 76,83	242,8 (68,5 - 465,6)		

IL: İnterlökin, U: Mann Whitney U Testi, Ortalama $\pm$ standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum), p: Önem düzeyi

Grupların serum IL-8 düzeyi ile cinsiyet, tanı, profilaksi alma durumu, eşlik eden bakteriyel koenfeksiyonları, bakteremi varlığı, bakteremi tipi, steroid kullanım durumu, ateş yanıtı varlığı, anlamlı serum GM düzeyi, mantar kültür pozitifliği, anlamlı BAL GM pozitifliği, mortalite durumları gibi kategorik değişkenler istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Cinsiyete göre serum IL-8 ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Kadınlarda ortanca değer 279,45 (156,3-1010) iken erkeklerde bu değer 241 (44,9-653,4) olarak tespit edildi. Grupların hematolojik malignite tanıları ($p=0,623$) ve profilaksi alma durumları ($p=0,281$) ile serum IL-8 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Vaka grubundaki hastaların serum IL-8 düzeyleri ile bakteremi varlığı, bakteremi tipleri, BAL GM düzeyleri, ateş yanıt varlığı ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,050$). Serum IL-8 seviyeleri ile hastaların eşlik eden bakteriyel koenfeksiyonları ($p=0,024$), steroid kullanımı ($p=0,042$), serum GM düzeyleri ($p=0,035$) ve mantar kültür pozitifliği ile ($p=0,047$) karşılaştırıldığında ise serum IL-8 ortanca değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (Tablo 21).

Tablo 21. Grupların serum IL-8 düzeyinin belirli parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Serum IL-8		Test İstatistiği	P değeri
	Ortalama ± S.sapma	Ortanca (min-maks)		
Cinsiyet				
Kadın	308,96 ± 146,22	279,45 (156,3 - 1010)	U= 124,0	<0,001
Erkek	257,95 ± 106,04	241 (44,9 - 653,4)		
Tanı				
AML	283,24 ± 99,56	273,4 (67,8 - 653,4)	$\chi^2 = 2,62$	0,623
MDS	301,33 ± 61,71	302,6 (239 - 362,4)		
ALL	286,5 ± 245,99	249,5 (44,9 - 1010)		
MM	283,53 ± 85,24	311,6 (187,8 - 351,2)		
Lenfoma	231,57 ± 32,34	248,1 (194,3 - 252,3)		
Profilaksi alma durumu				
Yok	281,24 ± 137,79	253,9 (44,9 - 1010)	U= 280	0,281
Var	289,35 ± 52,5	283,2 (215,6 - 389,1)		
Bakteriyel koenfeksiyon				
Yok	266,64 ± 99,97	247,8 (44,9 - 653,4)	U= 297,5	0,024
Var	340,65 ± 195,91	298,3 (67,8 - 1010)		
Bakteremi				
Gram negatif	444,1 ± 282,47	340,4 (274 - 1010)	U= 5	0,302
Gram pozitif	291,47 ± 11,84	297,9 (277,8 - 298,7)		
Steroid kullanımı				
Yok	267,87 ± 94,89	254 (44,9 - 653,4)	U= 103	0,042
Var	449,9 ± 292,97	315,95 (239 - 1010)		
Ateş yanıtı				
Yok	360,6 ± 67,4	371,5 (277,8 - 421,6)	U= 18	0,288
Var	349,53 ± 215,23	298,3 (44,9 - 1010)		
Serum GM				
Anlamsız	291,38 ± 87,84	281,95 (44,9 - 653,4)	U= 88,5	0,035
Anlamlı	422,1 ± 273,35	380,1 (67,8 - 1010)		
Mantar Kx pozitifliği				
Yok	391,88 ± 199,07	336,25 (234,8 - 1010)	U= 37	0,047
Var	234,89 ± 108,18	284,5 (44,9 - 334)		
BAL GM				
Anlamsız	307,63 ± 253,2	266,1 (44,9 - 653,4)	t= 0,368	0,723
Anlamlı	260,22 ± 127,66	274 (67,8 - 421,6)		
Mortalite				
Yok	294,12 ± 150,07	285,1 (44,9 - 653,4)	U= 52	0,202
Var	362,86 ± 206,85	334 (67,8 - 1010)		

AML: Akut myeloid lösemi, MM: Multipl myelom, MDS: Myelodisplastik sendrom, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, IL: İnterlökin, GM: Galaktomannan, P değeri: Önem düzeyi, U: Mann Whitney U Testi; , t: Bağımsız örnekler T testi, χ^2 : Kruskal Wallis Testi, Ortalama ± standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum)

Grupların serum IL-8 düzeyleri ile yaş, nötrofil sayısı, nötropeni süresi ve serum GM düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak incelendi. Serum IL-8 düzeyleri ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde her iki değişken arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($r=0,144$; $p=0,219$). Serum IL-8 ile nötrofil sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı

negatif yönlü orta şiddette bir ilişki mevcuttu ($r=-0,512$; $p<0,001$). Serum IL-8 ile nötropeni süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü orta şiddette bir ilişki mevcutken ($r=0,459$; $p<0,001$), serum IL-8 ile serum GM düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf şiddette bir ilişki mevcuttu ($r=0,294$; $p=0,038$). Vaka grubunun serum IL-8 düzeyleri ile kaç gün steroid aldıkları, hangi dozda aldıkları istatistiksel olarak aralarındaki ilişki açısından incelendi. Serum IL-8 düzeyleri ile steroid aldıkları gün sayısı ile istatistiksel olarak ilişki bulunamadı ($r=0,164$; $p=0,726$). Vaka grubundaki hastaların kullandıkları steroid dozları ile serum IL-8 arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü çok yüksek bir ilişki saptandı ($r=0,802$; $p=0,03$). Vaka grubunun serum IL-8 düzeyleri ile hastaların ateş yanıtı süreleri, BAL GM düzeyleri, BAL IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,050$) (Tablo 22).

Tablo 22. Grupların serum IL-8 değerleri ile belirli parametreler arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak incelenmesi

		Serum IL-8
Yaş	r	0,144
	p	0,219
Nötrofil sayısı	r	-0,512
	p	<0,001
Nötropeni süresi	r	0,459
	p	<0,001
Serum GM düzeyi	r	0,294
	p	0,038
Almış oldukları steroid gün sayısı	r	0,164
	p	0,726
Almış oldukları steroid dozu	r	0,802
	p	0,030
Ateş yanıt süresi	r	-0,232
	p	0,424
BAL GM	r	0,083
	p	0,831
BAL IL-8	r	0,367
	p	0,332

IL: İnterlökin, GM: Galaktomannan, BAL: Bronkoalveolar lavaj, r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı, p: Önem düzeyi

Vaka grubundaki hastaların serum ve BAL IL-8 alınma süreleri arasında geçen süreyle serum IL-8 düzeyleri, BAL IL-8 düzeylerinin ilişkisi istatistiksel olarak incelendi. Her iki parametre arasında numunelerin alınma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p>0,050$) (Tablo 23).

Tablo 23. Serum ve BAL IL-8 numune alınması arasında geçen süreyle serum-BAL IL-8 düzeyi ilişkisinin istatistiksel olarak incelenmesi

		Serum ve BAL IL-8 numune alınması arasında geçen süre
Serum IL-8	r	0,067
	p	0,865
BAL IL-8	r	0,400
	p	0,286

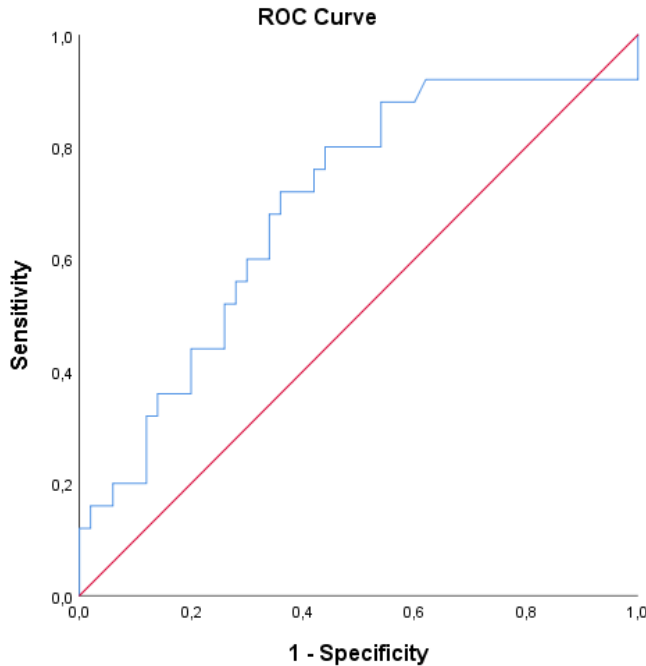
IL: İnterlökin, r: Spearman's rho Korelasyon Katsayısı, p: Önem düzeyi

İnvaziv pulmoner aspergillozis hastalığını tespit etmede serum IL-8 parametresi için anlamlı bir kesme değer bulunmuştur (AUC=0,693; p=0,007). Serum IL-8 parametresi için kesme değeri ≥ 274 ng/L olarak elde edilmiştir. Sensitivite (duyarlılık) değeri %72, spesifite (özgüllük) değeri %64, pozitif prediktif değer (PPV) %50 ve negatif prediktif değer (NPV) değeri 82,05 olarak elde edilmiştir (Tablo 24) (Şekil 4).

Tablo 24. İnvaziv pulmoner aspergillozis hastalığını tespit etmede serum IL-8 parametresi için kesme değeri

Kesme değeri	AUC (%95 CI)	P değeri	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPV (%)	NPV (%)
≥ 274	0,693 (0,564 - 0,822)	0,007	72%	64%	50%	82,05%

PPV: Pozitif prediktif değeri, NPV: Negatif prediktif değeri, p: Önem düzeyi, AUC: ROC eğrisinin altında kalan alan



Şekil 4. Serum IL-8 parametresi için ROC eğrisi

Vaka grubu ile kontrol grubu arasında nötrofil sayısı ile negatif yönlü ilişki olması nedeni ile alt grup analizi yapıldı. Kontrol grubu nötropenik olanlar (n=25) ve nötropenik olmayan (n=25) hastalar olarak iki ayrı gruba ayrıldı. Yeni elde edilen birinci grup 25 kontrol hastanın 13/25'i (%52) erkek, 12/25'i (%48) kadındı, yaş ortalaması $59,24 \pm 16,62$, kadın hasta yaş ortalaması $53,33 \pm 14,59$, erkek yaş ortalaması $64,69 \pm 17,02$ bulundu. İkinci grup 25 kontrol hastanın 13/25'i (%52) erkek, 12/25'i (%48) kadın, yaş ortalaması ise $57,52 \pm 16,96$, kadın yaş ortalaması $54,33 \pm 17$, erkeklerin yaş ortalaması ise $60,46 \pm 17$ olarak bulundu. Vaka ve kontrol gruplarının yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 25,26).

Tablo 25. Çalışma gruplarının yaşlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Grup			Test İstatistiği	P değeri
	Vaka	1.Kontrol	2.Kontrol		
Yaş Ortalama$\pm$S.sapma	$60,84 \pm 15,38$	$59,24 \pm 16,62$	$57,52 \pm 16,96$	F= 0,258	0,773

F: Tek Yönlü Varyans Analizi, P değeri: Önem düzeyi

Tablo 26. Çalışma gruplarının cinsiyetlerine göre yaşlarının istatistiksel olarak karşılaştırılması

Grup	Yaş		Test İstatistiği	P değeri
	Kadın Ortalama $\pm$ S.sapma	Erkek Ortalama $\pm$ S.sapma		
Vaka	$66,25 \pm 17,21$	$55,85 \pm 12,05$	F=0,998	0,330
1.Kontrol	$53,33 \pm 14,59$	$64,69 \pm 17,02$	F=0,362	0,553
2.Kontrol	$54,33 \pm 17$	$60,46 \pm 17$	F=0,020	0,890

F: Bağımsız örneklem T-testi, P değeri: Önem düzeyi

Vaka, birinci kontrol ve ikinci kontrol gruplarındaki hastaların cinsiyet, tanı ve KİT durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=1,000$). Birinci kontrol grubundaki hastaların 14/25'i (%56) remisyon indüksiyonu tedavisi alırken, 11/25'i (%44) konsolidasyon tedavisi almaktaydı. Hastaların 12/25'i (%48) akut lösemiyle, 4/25'i (%16) nüksle, 9/25'i (%36) ise remisyonda iken başvurmuştu. İkinci kontrol grubundaki hastaların 5/25'i (%20) remisyon indüksiyonu tedavisi alırken, 16/25'i (%64) konsolidasyon tedavisi, 2/25'i (%8) nakil öncesi hazırlık rejimi almaktaydı. 2/25 (%8) hasta ise herhangi bir kemoterapi rejimi almıyordu. Hastaların 2/25'i (%8) akut lösemiyle, 3/25'i (%12) nüksle, 18/25'i (%72) ise remisyonda, 2/25'i (%8) ise komplet remisyonda iken başvurmuştu. Gruplara göre kemoterapi rejim

kategorilerinin dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,008$). Burada gelişen farklılık gruplar arasında remisyon indüksiyonu kemoterapi rejimi alanların oranları arasında görülmüştür. Vaka grubunda remisyon indüksiyonu olanların oranı %68, birinci kontrol grubunda %56 ve ikinci kontrol grubunda %20 olarak elde edilmiştir ve ikinci kontrol grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir. Gruplar arasında başvuruda kemik iliği durumları kategorilerinin dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p=0,001$). Burada farklılık gruplara göre akut lösemi ve remisyon olanların oranları arasında görülmüştür. Vaka grubunda akut lösemi olanların oranı %48, birinci kontrol grubunda %48 ve ikinci kontrol grubunda %8 olarak elde edilmiştir ve ikinci kontrol grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir. Vaka grubunda remisyon olanların oranı %20, birinci kontrol grubunda %36 ve ikinci kontrol grubunda %72 olarak elde edilmiştir ve ikinci kontrol grubu diğer gruplardan farklılık göstermektedir. Vaka grubu hastalarının 5/25'i (%20) antifungal profilaksi alırken, 20/25'i (%80) profilaksi almıyordu. Profilaksi alan hastaların ise 4/5 (%80)'i posakonazol profilaksisi alırken, 1/5'i (%20) kaspofungin profilaksisi almaktaydı. Birinci kontrol grubu hastalarının ise 6/25'i (%24) antifungal profilaksi alırken, 19/25'i (%76) profilaksi almıyordu. Profilaksi alan hastaların ise 5/6 (%83,3)'i posakonazol profilaksisi alırken, 1/6'i (%16,7) flukonazol profilaksisi almaktaydı. İkinci kontrol grubu hastalarının ise hiçbirini profilaksi almamaktaydı. Gruplara göre profilaksi varlığının dağılımları farklılık göstermektedir ($p=0,037$). Vaka grubunda profilaksi olanların oranı %20, birinci kontrol grubunda %24 ve ikinci kontrol grubunda ise profilaksi alan görülmemiştir. Birinci ve ikinci kontrol gruplarındaki oranlar farklılık göstermektedir (Tablo 27).

Tablo 27. Çalışma gruplarına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Vaka grubu (n,%)	1.Kontrol grubu (n,%)	2.Kontrol grubu (n,%)	Test İstatistiği	P değeri
Cinsiyet					
Kadın	12 (48)	12 (48)	12 (48)	0	1,000*
Erkek	13 (52)	13 (52)	13 (52)		
Tanı					
AML	18 (72)	18 (72)	18 (72)	0	1,000*
MDS	1 (4)	1 (4)	1 (4)		
ALL	4 (16)	4 (16)	4 (16)		
MM	1 (4)	1 (4)	1 (4)		
Lenfoma	1 (4)	1 (4)	1 (4)		
KİT					
Yok	23 (92)	23 (92)	23 (92)	0	1,000*
AKİT	1 (4)	1 (4)	1 (4)		
OKİT	1 (4)	1 (4)	1 (4)		
Kemoterapi rejimi					
Remisyon indüksiyonu	17 (68)a**	14 (56)a**	5 (20)b**	17,3	0,008*
Konsolidasyon	8 (32)	11 (44)	16 (64)		
Nakil öncesi hazırlama rejimi	0 (0)	0 (0)	2 (8)		
Almıyor	0 (0)	0 (0)	2 (8)		
Başvuru kemik iliği durumu					
Akut lösemi	12 (48)a**	12 (48)a**	2 (8)b**	22,805	0,001*
Remisyon	5 (20)a**	9 (36)a**	18 (72)b**		
Nüks	8 (32)	4 (16)	3 (12)		
Komplet remisyon	0 (0)	0 (0)	2 (8)		
Profilaksi					
Yok	20 (80)	19 (76)	25 (100)	6,605	0,037*
Var	5 (20)ab**	6 (24)b**	0 (0)a**		
Profilaksi rejimi					
Posakonazol	4 (80)	5 (83,3)	-	9,635	0,141*
Kaspofungin	0 (0)	1 (16,7)	-		
Flukonazol	1 (20)	0 (0)	-		

AML: Akut myeloid lösemi, MM: Multipl myelom, MDS: Myelodisplastik sendrom, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AKİT: Allojenik kök hücre nakli, OKİT: Otolog kök hücre nakli, P değeri: Önem düzeyi, *Pearson Ki-Kare Testi, **Farklı harfe sahip gruplar arasında fark var

Birinci kontrol grubundaki hastaların kemoterapi rejimleri 7/25'i (%28) azasitidin, 6/25'i daunorubisin+ sitarabin (%24), 6/25'i sitarabin (%24), 2/25'i (%8) BFM-1A, 1/25'i (%4) CALGB, 1/25'i (%4) BFM-1B, 2/25'i (%8) ise diğer rejimler olarak bulundu. İkinci kontrol grubundaki hastaların kemoterapi rejimleri ise 8/25'i (%32) sitarabin, 4/25'i (%16) azasitidin, 2/25'i (%8) FLAG, 2/25'i (%8) BFM-1A, 1/25'i (%4) BFM-1B, 1/25'i (%4) venetoklaks+azasitidin, 2/25'i (%8) ise diğer rejimler ve 2/25'i (%8) kemoterapi almıyor olarak bulundu. Vaka ve kontrol gruplarının

kemoterapi rejimleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,576).

Vaka grubunda ortalama nötrofil sayısı $131,60 \pm 148,17$, birinci kontrol grubunda ortalama nötrofil sayısı $182 \pm 160,7$, ikinci kontrol grubunda ortalama nötrofil sayısı $5302,8 \pm 4800,34$ olarak bulundu. Vaka grubunda nötrofil sayısı ortanca değeri 80, birinci kontrol grubunda 160 ve ikinci kontrol grubunda bu değer 3700 olarak elde edilmiştir ve gruplar arasında nötrofil ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,001). Burada ikinci kontrol grubunda elde edilen değer diğer gruplardan farklılık göstermiştir.

Nötropeni sürelerine bakıldığı zaman vaka grubunda ortalama nötropeni süresi $20,20 \pm 17,99$, birinci kontrol grubunda ise $4,24 \pm 3,57$ olarak bulundu. Nötropeni süresi ortanca değeri vaka grubunda 15, birinci kontrol grubunda 4 olarak elde edilmiştir ve gruplar arasında nötropeni ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,001) (Tablo 28).

Tablo 28. Gruplar arasında nötropeni derecesi ve nötropeni sürelerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Grup			Test İstatistiği	P değeri
	Vaka Ortalama $\pm$ s.sapma Ortanca(min–maks)	1.Kontrol Ortalama $\pm$ s.sapma Ortanca(min–maks)	2. Kontrol Ortalama $\pm$ s.sapma Ortanca(min–maks)		
Nötropeni	$131,6 \pm 148,17$	$182 \pm 160,7$	$5302,8 \pm 4800,34$	$\chi^2=50,331$	<0,001
	80 (0 - 450)b*	160 (10 - 490)b*	3700 (1520 -20150)a*		
Nötropeni Süresi	$20,2 \pm 17,99$	$4,24 \pm 3,57$	0 ± 0	$\chi^2=63,341$	<0,001
	15 (2 - 78)c*	4 (1 - 19)b*	0 (0 - 0)a*		

χ^2 : Kruskal Wallis Testi, Ortalama $\pm$ standart sapma, Ortanca (minimum – maksimum), P değeri: Önem düzeyi, *Farklı harfe sahip gruplar arasında fark var

Vaka grubu ile kontrol gruplarının serum IL-8 değerleri karşılaştırıldığında vaka grubunun serum IL-8 ortalama değeri $335,36 \pm 185,97$, birinci kontrol grubunun $289,22 \pm 63,76$, ikinci kontrol grubunun $222,71 \pm 75,38$ olarak sonuçlandı. Vaka grubunun ortanca serum IL-8 değeri 297,9 (44,9-1010), birinci kontrol grubunun 283,2 (193,4-414,9), ikinci kontrol grubunun ise 210,4 (68,5-465,6) olarak sonuçlandı. Gruplar arasında serum IL-8 ortanca değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık

gösterdiği tespit edildi ($p<0,001$). Buradaki farklılığın ikinci kontrol grubunda elde edilen serum IL-8 ortanca değeri ile diğer gruplar arasında olduğu görüldü (Tablo 29).

Tablo 29. Gruplar arasında serum IL-8 düzeyinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	Grup			Test İstatistiği	P değeri
	Vaka Ortalama $\pm$ s.sapma Ortanca(min-maks)	Kontrol 1 Ortalama $\pm$ s.sapma Ortanca(min-maks)	Kontrol 2 Ortalama $\pm$ s.sapma Ortanca(min-maks)		
Serum IL-8	335,36 $\pm$ 185,97	289,22 $\pm$ 63,76	222,71 $\pm$ 75,38	$\chi^2=$ 18,951	<0,001
	297,9 (44,9 - 1010)b	283,2 (193,4 - 414,9)b	210,4 (68,5-465,6)a		

IL: İnterlökin, χ^2 : Kruskal Wallis Testi, Ortalama $\pm$ standart sapma, Ortanca (minimum-maksimum), P değeri: Önem düzeyi, *Farklı harfe sahip gruplar arasında fark var

5. TARTIŞMA

İnvaziv küf enfeksiyonu insidansı, löseminin türüne, hastanın özelliklerine ve mantar maruziyetine bağlı olarak oldukça değişkendir (92). Çalışmamızda hematolojik maligniteli hastalarda invaziv küf enfeksiyonu oranı %1,55, IA oranı %1,45 olarak; akut lösemi hastalarında ise invaziv küf enfeksiyonu oranı %5, IA oranı %4,6 olarak tespit edilmiştir. 2006 yılında yapılan SEIFEM epidemiyoloji çalışmasında (39) ise invaziv küf enfeksiyonu oranı %2,9, IA oranı %2; akut lösemi hastalarında invaziv küf enfeksiyonu oranı %6,9, IA oranı %6,4 olarak bulunmuştur. 2014 yılında Fransa’da yapılan 10 yıllık fungal enfeksiyon epidemiyoloji çalışmasında IA insidansı %1,4 olarak bulunmuştur (136). Çalışmamızda AML hastalarında invaziv küf enfeksiyonu oranı %5,8, IA oranı %5,4 olarak bulunmuştur. ALL hastalarında IA oranı %2,3, MDS hastalarında %0,9, MM hastalarında %0,3, lenfoma hastalarında %0,2 olarak tespit edilmiştir. 2006 yılında yapılan SEIFEM epidemiyoloji çalışmasında (39) AML hastalarında invaziv küf enfeksiyonu oranı %7,9, IA oranı ise 7,1 olarak bulunmuştur. ALL hastalarında IA oranı %3,8, MM hastalarında %0,3, lenfoma hastalarında %0,7 olarak bulunmuştur. SEIFEM çalışmasında MDS hastaları çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızdaki invaziv küf enfeksiyonu ve IA oranları SEIFEM çalışmasına oranla daha düşük bulunmuşken, Fransa’da yapılan epidemiyoloji çalışmasına benzer olarak bulunmuştur. İnvaziv küf enfeksiyonu ve özellikle IA insidansının yıllar içindeki bu düşüşünün 2007 yılında posakonazolün yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda küf-aktif profilaksi olarak kullanılmaya başlanması ile ilişki olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda IPA tanısı alan hastaların %72’si ateş, %68’i öksürük, %52’si balgam, %44’ü nefes darlığı, %16’sı göğüs ağrısı, %8’i hemoptizi semptomlarına sahipti. 2002 yılında İspanya’da Subira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %85’inde ateş, %44’ünde öksürük, %37’ünde nefes darlığı, %24’ünde göğüs ağrısı, %12’sinde hemoptizi mevcuttu (137). 2019 yılında Pardo ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli hastalarda gelişen IPA hastalarında yaptığı çalışmada %81,4 ateş, %32,4 öksürük, %13,2 göğüs ağrısı, %11,4 hemoptizi olduğu tespit edilmiştir (138). Her iki çalışmadaki başvuru semptomlarına bakıldığında oranlar çalışmamız ile benzer olarak bulunmuştur.

IPA klinik belirti ve semptomları spesifik olmadığından radyolojik görüntüleme yöntemleri tanıda önemli yer tutmaktadır. Özellikle IPA lezyonlarını erken evrelerde saptamak için toraks bilgisayarlı tomografi taramalarıyla direk göğüs radyografilerine kıyasla daha fazla sonuç elde edilmektedir. BT taramalarında IPA'nın tipik görüntüleme özellikleri arasında nodüller, konsolidatif lezyonlar, kama şeklindeki enfarktlar ve halo işareti bulunur. Nadiren ise plevral efüzyonlar ve ters halo işareti görülebilmektedir (83). Çalışmamızda IPA tanısı alan hastaların toraks bilgisayarlı tomografi bulguları sırasıyla %64 multipl pulmoner nodül, %32 lobar konsolidasyon, %20 halo bulgusu, %12 kavite, %12 plevral efüzyon, %4 ters halo bulgusu olarak bulunmuştur. 2019 yılında Pardo ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli hastalarda gelişen IPA hastalarında yaptığı çalışmada tomografi bulguları %59,4 bilateral tutulum, %57,4 nodül, %30,4 halo, %9,9 kavite, %2,8 hava-hilal bulgusu tespit edilmiştir (138). 2015 Beom Han ve arkadaşlarının hematolojik/onkolojik maligniteli pediatrik hastalarda gelişen IPA hastalarında yaptığı çalışmada tomografi bulguları %78,4 halo bulgusu, %21,6 konsolidasyon, %5,4 hava-hilal bulgusu tespit edilmiştir (139). 2002 yılında Subira ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada IPA hastalarında yaptığı çalışmada tomografi bulguları %53 halo bulgusu, %37 hava-hilal ve kavite, %10 diffüz infiltrasyon tespit edilmiştir (137). 2021 yılında Haıaburda-Rola ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli hastalarda gelişen IPA'da toraks tomografi bulgularının araştırıldığı çalışmasında bulgular %88,5 halo bulgusu, %37,1 nodül, %48,6 konsolidasyon, %34,3 plevral efüzyon, %31,4 buzlu cam opasiteler, %14,3 septal kalınlaşma, %11,4 genişlemiş lenf nodu olarak gözlenmişken hava-hilal ve kavite tespit edilmemiştir (140). Bizim çalışmamızda ve diğer çalışmalarda saptanan bulgular benzer olsa da tespit edilme oranları belirgin farklılık göstermiştir. Bulgulardaki bu farklı sonuçlar bilgisayarlı tomografiyi yorumlayan klinisyen/radyoloji uzmanının tecrübesine, bilgisayarlı tomografi çekildiğinde IPA evresine, eşlik eden pulmoner koenfeksiyonlara, altta yatan malignite tipleri ve onların pulmoner tutulumlarına bağlı olabilir.

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen invaziv küf enfeksiyonlarına çok yüksek oranda *Aspergillus* türleri neden olmakta ve tür düzeyinde bakıldığında ise patojen olarak *A. fumigatus* daha sık görülmektedir (39). Çalışmamızda IPA tespit edilen hastalarda mantar kültürü pozitifliği balgam ve BAL sıvısından olmak üzere %36

hastada sağlandı. Mantar kültür pozitifliklerinin %67'si *A. fumigatus*, %11'i *A. flavus*, %11'i *A. niger* ve %11'i *A. terreus* olarak tespit edildi. Pardo ve arkadaşlarının yaptığı hematolojik maligniteli hastalarda gelişen IPA çalışmasında etken olarak %72,1 *A. fumigatus*, %10,3 *A. favus*, %2,9 *A. niger* ve benzer oranlarda diğer nadir türler tespit edilmiştir (138). Fernandez-Cruz ve arkadaşlarının yaptığı hematolojik maligniteli hastalarda gelişen IPA'da BAL sıvılarının incelendiği çalışmada %50,7'si *A. fumigatus*, %8,9'u *A. flavus*, %6'sı *A. niger* ve %25,4' *A. terreus* olarak tespit edilmiştir (141). Çalışmalarda tespit edilen baskın tür bizim çalışmamızda da olduğu gibi *A. fumigatus* olarak görülmektedir.

Aspergillus türleri tarafından salgılanan proteazların tip II akciğer epitelyal A549 hücrelerinden proinflamatuvar bir sitokin olan IL-8 üretimini indüklediği ilk olarak 1999 yılında Borger ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (142). 2008 yılında Balloy ve arkadaşları *A. fumigatus* tarafından aktive edilen akciğer epitel hücrelerinde IL-8 retiminde iki bağımsız sinyal yolağı tespit etmişlerdir (143). Okaa ve arkadaşları ise akciğer pnmositlerinin çok sayıda sinyal yolağı ile *Aspergillus* hiflerine, sporlarına ve çözünebilir salgısal ürünlerine karşı farklı tepkiler verdiğini tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada *Aspergillus* türleri tarafından salgılanan rnlerin IL-8'in selektif degradasyonu yoluyla sitolizle sonuçlanan akciğer epitel hasarına ve fungal tehdite karşı konakçı yanıtının yeniden düzenlenmesine neden olduğu bulunmuştur (144). Ayrıca bazı çalışmalar, lektin yolağı üzerinden kompleman aktivasyonu ve patojen tanımada önemli roller oynayan H-ficolin, L-ficolin ve M-ficolin'in *A. fumigatus* konidiyasını in vitro opsonize etmesinin A549 akciğer epitel hücrelerinde IL-8 sekresyonunu güçlendirdiğini göstermiştir (145). IL-8 temel olarak *Aspergillus* enfeksiyonuna yanıt olarak fagositik hücrelerin toplanmasında ve aktivasyonunda önemli yer tutmaktadır. IL-8 bir PMNL kemotaktik faktörüdür. Bazı peptitlerin degranülasyonu ve inflamasyon bölgesine PMNL g yoluyla antifungal aktiviteyi sağlamaktadır (146). Yıllar içinde yaşanan bu gelişmeler IL-8 gibi immünolojik belirteçlerin IA başta olmak üzere invaziv kf enfeksiyonları tanı ve tedavisindeki rolüne odaklanmayı beraberinde getirmiştir. Kf aktif profilaksi alan hastalar başta olmak üzere GM negatifliği olabilen durumlarda immünolojik belirteçlerin kullanılması umut vadetmiştir (147). Kf aktif antifungal profilaksi alan hastalarda mevcut tüm tanı testlerinin azalan hassasiyetleri göz önüne alındığında, BAL ve

kandan elde edilen biyobelirteçlerin kombine kullanımına dayanan tanı testleri şu anda önerilen yaklaşımdır. *Aspergillus* PCR ve/veya *Aspergillus* türlerine özgü LFA ve/veya serum/BAL GM ve/veya çok yüksek düzeylerde serum IL-8 son yıllarda en umut verici kombinasyonlar olarak görülmektedir (148). Çalışmamız bu sebeple serum ve BAL'dan elde edilen IL-8 düzeylerinin IA'daki tanı değerine odaklanmıştır.

Çalışmamızda IPA hastalarında serum IL-8 düzeyleri araştırılmıştır. IPA vaka grubuna dâhil edilen hastaların serum IL-8 ortanca değeri 297,9 ng/L (44,9-1010) bulunmuşken IPA'ya sahip olmayan kontrol grubunda bu değer 242,8 ng/L (68,5-465,6) olarak bulunmuştur. Vaka ve kontrol grubunda serum IL-8 ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Literatürde ilk kez aspergillozis hastalarında IL-8 düzeylerinin araştırılması ABPA hastalarında Gibson ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmıştır (149). ABPA'lı denekler, nonsensitize astım ve sağlıklı deneklerden elde edilen indüklenmiş balgam örneklerinin nötrofillerinde IL-8 düzeyleri araştırılmıştır. Balgam IL-8 proteini ABPA'da astım ve sağlıklı deneklere oranla anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir. IL-8 düzeyinin ABPA'da enflamasyon ve doku hasarının aracısı olabileceğini bulmuşlardır. İA'da ilk kez serum örneklerinden elde edilen IL-8 düzeylerinin karşılaştırılması ise 2010 yılında Chai ve arkadaşları (3) tarafından tamamı IA hastalarından oluşan hastaların kullanıldığı bir çalışmada yapılmıştır. Bu çalışmanın hastaları invaziv aspergillozun primer tedavisinde vorikonazolün amfoterisin B'ye karşı etkinliğini karşılaştıran çok merkezli-randomize bir çalışmadan alınmış olup hastalarının tedavi süreleri boyunca seri IL-8 ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonunda başlangıçta ve tedavi sonunda yüksek tespit edilen IL-8 düzeylerinin IA hastalarında kötü prognozun erken göstergesi olabileceği öngörülmüştür. 2012 yılında Rødland ve arkadaşları tarafından kronik nekrotizan pulmoner aspergillozisli hastalarda, içerisinde IL-8'in de bulunduğu inflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin düzeyleri araştırılmıştır. Vaka ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılan IL-8 düzeyleri vaka grubunda dolaşımda artmış olarak tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aksine IL-8 düzeyleri 2 yıldan uzun hastalık öyküsü olan hastalarda diğer sitokinlere göre düşük bulunmuş ancak bu durum da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (150). 2017 yılında Heldt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaya hematolojik maligniteli erişkin hastalarda risk grubunda yer alıp akciğer enfeksiyonu tespit edilen hastalar dâhil edilmiştir. Bu

hastalara bronkoskopi yapılmış olup BAL ve serum örneklerinden, içerisinde IL-8'in de bulunduğu çok sayıda sitokin düzeylerinin çalışılması için örnekler elde edilmiştir. Hastalar IPA ve IPA olmayan hastalar olarak kohortlanmış olup sonuçta IL-8 seviyeleri hem serum hem de BAL sıvısında IPA grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (145). 2018 yılında Salzer ve arkadaşlarının yaptığı kronik pulmoner aspergillozisli hastalarda GM, LFA ve BAL sıvısındaki sitokin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmaya kronik pulmoner aspergillozis'i (CPA) olan 27 hasta, altta yatan akciğer hastalığına sahip CPA'sı olmayan 27 hasta ve 27 sağlıklı gönüllü dâhil edilmiştir. Çalışma sonucunda BAL sıvısındaki IL-8 düzeyleri sağlıklı gönüllüler ile altta yatan akciğer hastalığı olup CPA'sı olmayan ve CPA'sı olan grupla istatistiksel olarak farklılık göstermiş olup sağlıklı gönüllü grubunda IL-8 düzeyleri daha düşük izlenmiştir. Buna rağmen CPA'sı olan grup ile altta yatan akciğer hastalığı olup CPA'sı olmayan grup arasında istatistiksel olarak fark izlenmemiş olup altta yatan akciğer hastalığı olan CPA'sı olmayan grupta IL-8 düzeyleri daha yüksek izlenmiştir (151). Gonçaves ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada IPA'lı hastaların BAL sıvılarında, içerisinde IL-8'inde bulunduğu çeşitli sitokinlerin tanı değeri araştırılmıştır. Araştırılan sitokinler arasında baskın olarak IL-8 seviyeleri anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir (152). 2018 yılında Heldt ve arkadaşları bir önceki çalışmanın devam niteliğinde yaptıkları diğer bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pulmoner aspergillozis tanısında aynı gün alınan kan ve BAL sıvısı örneklerinde, içerisinde IL-8'in de bulunduğu sitokin, *Aspergillus* LFA ve *Aspergillus* PCR testlerini karşılaştırmıştır. Çalışma örnekleminde yine hematolojik malignitesi olup IPA'dan şüphelenilen ve bronkoskopi yapılan hastalar kullanılmıştır. Çalışma sonucunda IA tanısında serum IL-8'in yüksek özgüllüğe sahip olduğu, serum IL-8'inin BAL *Aspergillus* PCR ve *Aspergillus*'a özgü LFA ile kombinasyonunda yüksek sensitivite gösterdiği, BAL IL-8 değerinin ise serum IL-8 değerine göre daha iyi performans gösterdiği tespit edilmiştir (4). Bülow ve arkadaşlarının 2020 yılında invaziv pulmoner aspergillozisli hastalarda lipopolisakkarit binding protein (LBP) ve Bakterisidal/Permaabilite Artırıcı Protein (BPI) düzeylerini araştırdığı çalışmada bu hastalarda IL-8 düzeyleri de çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya IPA olan ve IPA olmayıp akciğer hastalığı olan hastalar alınmıştır. Her iki gruba da bronkoskopi yapıp BAL sıvısından IL-8 düzeyleri çalışılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda IL-8 düzeyleri

IPA olan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir. Vaka grubunda hematolojik hastalığı olan ve olmayan hastaların alt grup analizi yapıldığında ise IL-8 düzeyleri arasında anlamlı fark olmayıp kontrol grubundan yüksek tespit edilmiştir (153). 2021 yılında Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KOAH hastalarında gelişen IPA’da serum ve BAL sıvısında IL-8 düzeylerinin ölçülmüştür. Çalışmaya alınan hastalarda IPA olan grupta IPA olmayan gruba göre serum ve BAL sıvısında tespit edilen IL-8 seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (154). Zoran ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı çalışmada allojenik kök hücre nakli alıcılarında gelişen IPA vakalarında, içerisinde IL-8’in de bulunduğu çeşitli biyomarkerlar araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada CAPA ve COVID-19 vakalarında IL-8 düzeyleri de araştırılmıştır. Allojenik kök hücre nakli alıcılarında gelişen IPA vakalarında IPA olmayan vakalara göre IL-8 düzeyleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. CAPA vakalarında ise COVID-19 vakalarına kıyasla IL-8 seviyeleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır (155). Bizim çalışmamızda da literatürdeki çalışmalara benzer olarak hematolojik maligniteli IPA hastalarında ölçülen serum IL-8 seviyeleri hematolojik maligniteli IPA’sı olmayan kontrol grubu hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızda serum IL-8 ile serum GM düzeyleri arasındaki pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir. 2021 yılında Liu ve arkadaşlarının yaptığı KOAH’lılarda gelişen IPA hastalarında yapılan çalışmada serum IL-8 ve serum GM düzeyleri arasında da pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir (154). Bu sonuç bizim çalışmamızla tutarlılık göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların steroid kullanma durumları ve kullandıkları steroid dozları ile serum IL-8 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Steroid kullananlarda steroid kullanmayanlara göre serum IL-8 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur. Yine kullanılan steroid dozuyla serum IL-8 düzeyleri arasında çok yüksek düzeyde pozitif yönlü ilişki tespit edilmiştir. ABPA hastalarında Gibson ve arkadaşları tarafından 2002 yılında yapılmış olan çalışmada steroid kullananlarda indüklenmiş balgam örneklerinin nötrofillerinde saptanan IL-8 düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir (149). IL-8 düzeyinin kortikosteroid kullanımı sonrası baskılanması literatürde uzun süredir bilinmektedir (156). Çalışmamızda steroid kullanımı olan IPA

tanılı hastalarda IL-8 seviyelerinin yüksek çıkması literatür bilgisi ile çelişkili gibi görünmektedir. Bu durum ise Gibson ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi IPA tanılı kortikosteroid tedavisi alan hastalarda yetersiz bir anti-inflamatuvar yanıtı ya da kortikosteroide karşı azalmış yanıtı akla getirebilmektedir.

Serum IL-8 seviyeleri ile hastaların eşlik eden bakteriyel koenfeksiyonları karşılaştırıldığında serum IL-8 ortanca değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,024$). Bakteriyel koenfeksiyonu olmayanların serum IL-8 ortanca değeri 247,8 ng/L (44,9-653,4) iken bakteriyel koenfeksiyonu olanların serum IL-8 değeri 298,3 ng/L (67,8-1010) olarak tespit edilmiştir. 2018 yılında Heldt ve arkadaşları tarafından yapılan hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pulmoner aspergillozis tanısında aynı gün alınan kan ve BAL sıvısı örneklerinde, içerisinde IL-8'in de bulunduğu sitokinler, *Aspergillus* LFA ve *Aspergillus* PCR testleri karşılaştırmıştır. Çalışma kohortunda IPA olan ve IPA olmayan grupta içerisinde çoğunluğunu bakteriyel koenfeksiyonların oluşturduğu bakteriyel ve fungal koenfeksiyonlar tespit edilmiş ve bu hastalarda IL-8 düzeyleri de karşılaştırılmıştır. IPA grubundaki koenfeksiyonu olanlarda IPA olmayanlara kıyasla IL-8 seviyeleri hem serumda hem de BAL sıvısı örneklerinde anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (4). 2022 yılında Zhang ve arkadaşları yaptığı çalışmada aplastik anemili pulmoner enfeksiyonu olmayan, pulmoner bakteriyel enfeksiyonu olan, pulmoner bakteriyel ve fungal koenfeksiyonu olan hastalarda içerisinde IL-8'inde bulunduğu çok sayıda sitokini karşılaştırmıştır. Pulmoner bakteriyel enfeksiyonu olan hastaların serum IL-8 seviyesi enfeksiyonu olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bakteriyel ve fungal koenfeksiyonu olan hastaların serum IL-8 seviyeleri ise hem yalnızca bakteriyel enfeksiyonu olan gruba hem de enfeksiyonu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir (157). Literatürdeki çoğu çalışma ile sonuçlarımız benzerlik göstermektedir. Literatürde bakteriyel koenfeksiyonu olan özellikle de bakteriyel pulmoner koenfeksiyonu olan hasta grubunda serum IL-8 ve BAL IL-8 seviyelerinin enfeksiyonu olmayanlara göre yüksek olarak tespit edildiği göze çarpmaktadır. Vaka grubundaki hastalarımızda bakteriyel koenfeksiyonu olan hastaların bulunması, kontrol grubu alım kriterlerin ise bakteriyel enfeksiyonu olmayan hastalardan seçilmesi nedeniyle vaka grubundaki serum IL-8 seviyeleri bu durumdan etkilenmiş olabilir.

Bakteriyel koenfeksiyonu olan hastaların alt grup analizi yapıldığında IPA hastalarında eşlik eden bakteremi varlığı ve bakteremi tipi ile serum IL-8 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bakteremi varlığı ve bakteremi tipi ile serum IL-8 düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. 2008 yılında Prat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda gelişen febril nötropeni ataklarında IL-8 düzeyinin bakteremi varlığını tespit etmedeki değeri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda IL-8 düzeyinin bakteremi tahmininde etkili olmadığı tespit edilmiştir (158). 2009 yılında Büyükberber arkadaşlarının yaptığı çalışmada çeşitli maligniteleri olan febril nötropenik hastalarda çeşitli sitokin seviyelerinin gelişen enfeksiyonu öngörüp öngöremeyeceği araştırılmıştır. Bu sebeple yeni tanı almış daha önce kemoterapi almamış maligniteli hastalardan afebril-nötropenik olmayan dönem, afebril-nötropenik dönem, febril-nötropenik dönem ve iyileşme dönemi (nötrofil sayısı >1000) olmak üzere 4 dönemde serum sitokin seviyeleri incelenmiştir. Serum IL-8 düzeyinin febril nötropenin farklı klinik evrelerinde en güvenilir ve en stabil yükselmeye sahip olan sitokin olduğu ancak risk grupları arasında ayırım yapamayacağı ve öngörücü bir faktör olarak kullanılamayacağı bulunmuştur (159). Doerflinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pediatrik febril nötropenik hastalarda bakteremi öngörücüsü olarak sitokin düzeyleri incelenmiştir. Serum IL-8 düzeyi febril nötropenik hastalarda bakteremi öngörmede anlamlı olarak tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamız literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda bakteremisi olan hastaların eşlik eden fungal enfeksiyonu da olması nedeniyle bakteremi öngörmede serum IL-8 düzeyi ile yorum yapmak mümkün değildir. Ancak bu bulgumuz yapılacak diğer çalışmalara yön vermede kullanılabilir.

Chai ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı çalışmada invaziv aspergillozis hastalarında hastalık başlangıcında ve takiben 12 hafta boyunca seri olarak IL-8 seviyeleri ölçülmüştür. Tedavi başlangıcında ve tedavi takibinde yüksek seyreden IL-8 düzeyleri kötü hastalık seyri ile ilişkilendirilmiştir (3). Rawlings ve arkadaşlarının pulmoner küf enfeksiyonundan şüphelenilen hastaların değerlendirildiği çalışmasında, bronkoskopi öncesinde ve sonrasında 4 gün boyunca elde edilen serum IL-8 düzeyleri ile bronkoskopi sırasında elde edilen BAL IL-8 değerleri karşılaştırılmıştır. Bronkoskopi sırasında kanda veya BAL sıvısında tespit edilen yüksek IL-8 seviyesi 30 günlük genel mortalite artışı ile ilişkilendirilirken bronkoskopiye takip eden 4 gün

içinde artan serum IL-8 seviyeleri ise 30 ve 90 günlük genel mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (160). İlk çalışmada 84 günlük mortalite %29,4 tespit edilmişken ikinci çalışmada 90 günlük mortalite %42,5 olarak bulunmuştur. Her iki çalışmadaki hasta popülasyonu bizim çalışmamızda da olduğu gibi yalnızca hematolojik malignitesi olan hastalardan seçilmiştir. Çalışmamızda küf aktif profilaksi alan hastaların oranı yalnızca %20 olarak tespit edilmiştir. Birinci çalışmada hastaların almış oldukları profilaksi bilgisine yer verilmemişken ikinci çalışmada %81 hastanın küf aktif profilaksi aldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastalık başlangıcında elde edilen serum ve BAL IL-8 düzeyleri ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Çalışmalar arasındaki bu istatistiksel farklılık, çalışmamızın genel mortalite oranının diğer iki gruba göre farklı olmasından, hastaların almış oldukları küf aktif profilaksi oranlarından veya seçilen hasta popülasyonundaki hematolojik malignite alt tiplerinin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. Her iki çalışmada seri IL-8 ölçümleri yapılmış olup sürekli yüksek seyreden IL-8 oranının mortalite ile ilişkisine değinilmiş ancak çalışmamızda seri IL-8 ölçümü yapılmadığından yalnızca genel mortalite oranıyla istatistiksel olarak karşılaştırılabilmektedir. Bu durum çalışmamızın zayıf yönünü göstermektedir.

Çalışmamızda vaka grubuna dâhil edilen hastalarda serum IL-8 düzeyleri ile BAL sıvısından elde edilen IL-8 düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Serum ve BAL IL-8 düzeyleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki tespit edilmemiştir. 2017 yılında Heldt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hematolojik maligniteli erişkin hastalarda IPA tanılı hastaların BAL ve serum örnekleri IL-8 düzeyleri IPA olmayan hastalara kıyasla yüksek tespit edilmiştir (145). Yapılan bu çalışmanın devamı niteliğinde Heldt ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pulmoner aspergillozis tanısında aynı gün alınan kan ve BAL sıvısı örneklerinde, içerisinde IL-8'in de bulunduğu sitokinler, *Aspergillus* LFA ve *Aspergillus* PCR testleri karşılaştırmıştır. Serum ve BAL IL-8 değerlerinin her ikisi de IPA tanılı hastalarda 88örele olarak yüksek tespit edilmiştir (4). 2015 yılında Bidula ve arkadaşları tarafından yapılan IPA hastalarında L-fikolin adlı opsonizan maddenin aspergillus-fagosit etkileşimini incelediği çalışmada BAL IL-8 düzeylerinin hastalık başlangıcında yüksek saptandığını ve opsonizasyondan sonra bu seviyelerde düşüş gözlemlendiğini göstermişlerdir (161). Çalışmamızda serum

ve BAL IL-8 örnekleri Heldt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi aynı gün alınamamış olup serum ve BAL numune alımı arasında ortanca olarak 5 gün mevcuttur. Bu sebeple Bidula ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer olarak BAL IL-8 seviyeleri zamanla düşüş göstermiş olabileceği düşünülmüştür. Ancak serum IL-8 ve BAL IL-8 düzeyleri alınması arasında geçen süre ile ilişki tespit edilmemiştir. Çalışmamızda vaka grubuna dâhil edilen hastaların yalnızca %36'sına bronkoskopi yapılabilmektedir. Bu da çalışmamızın farklı bir zayıf yönünü göstermektedir. Bu sebeple serum IL-8 ile BAL IL-8 seviyeleri arasında ilişki tespit edilmemiş olabilir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında serum IL-8 düzeyleri karşılaştırıldığında IPA hastalığını tespit etmede serum IL-8 parametresi için anlamlı bir kesme değeri bulunmuştur. Serum IL-8 parametresi için kesme değeri ≥ 274 pg/ml olarak elde edilmiştir. Sensitivite değeri %72, spesifite değeri %64, PPV %50 ve NPV %82,05 olarak elde edilmiştir. 2017 yılında Heldt ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada hematolojik maligniteli erişkin IPA tanılı hastalarda serum IL-8 düzeyi kesme değeri >360 pg/ml olarak alındığında sensitive değeri %50, spesifite değeri ise 95 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada BAL IL-8 için ise kesme değeri >810 olarak alındığında %90 sensitivite, %70 spesifite elde edilmiştir (145). Yapılan bu çalışmanın devamı niteliğinde Heldt ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pulmoner aspergillozis tanısında aynı gün alınan kan ve BAL sıvısı örneklerinin prognostik değeri araştırılmıştır. Serum IL-8 düzeyi kesme değeri >60 pg/ml olarak alındığında sensitivite değeri %55, spesifite değeri %92, PPV %55 ve NPV %92 olarak tespit edilmiştir. Serum IL-8 düzeyi kesme değeri >300 pg/ml olarak alındığında sensitivite değeri %45, spesifite değeri %98, PPV %83 ve NPV %91 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada BAL IL-8 için ise kesme değeri >556 pg/ml olarak alındığında %91 sensitivite, %48 spesifite, PPV %23 ve NPV %97 olarak elde edilmiştir. BAL IL-8 için ise kesme değeri >1000 pg/ml olarak alındığında %73 sensitivite, %67 spesifite, PPV %28 ve NPV %93 olarak elde edilmiştir (4). Gonçaves ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada IPA'lı hastaların BAL IL-8 seviyesinin prognostik değeri kesme değeri 904 pg/ml olarak belirlendiğinde sensitivite değeri %90, spesifite değeri %73, PPV %78 ve NPV değeri %88 olarak elde edilmiştir (152). 2021 yılında Liu ve arkadaşlarının yaptığı KOAH'lılarda gelişen IPA hastalarında yapılan çalışmada serum IL-8 ve BAL IL-8 düzeyinin prognostik değeri

araştırılmıştır. Serum IL-8 düzeyi kesme değeri 93,46 pg/ml olarak alındığında sensitive değeri %83,78, spesifite değeri %81,25 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada BAL IL-8 düzeyi kesme değeri 325,4 pg/ml olarak alındığında sensitive değeri %85,14, spesifite değeri %75 olarak tespit edilmiştir (154). Çalışma sonuçlarına bakıldığında serum IL-8 düzeyi için eşik değer olarak belirlenen IL-8 değerlerinin çalışmamızdakine kıyasla daha yüksek olarak belirlendiği görülmektedir. BAL IL-8 değeri için ise kesme değeri belirlenememiştir.

Çalışmamızda vaka ve kontrol gruplarının serum IL-8 düzeyleri ile nötrofil sayıları arasındaki istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta şiddette bir ilişki tespit edilmesi nedeniyle kontrol grubu hastalarına alt grubu analizi yapılmıştır. Vaka ve kontrol grupları arasında nötrofil ortanca değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Burada ikinci kontrol grubunda elde edilen değer diğer gruplardan farklılık göstermiştir. Vaka grubu ile kontrol gruplarının serum IL-8 değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında serum IL-8 ortanca değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Buradaki farklılığın da ikinci kontrol grubunda elde edilen serum IL-8 ortanca değeri ile diğer gruplar arasında olduğu görülmüştür. Gonçalves ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada IPA'lı hastaların BAL sıvılarındaki sitokin seviyeleri ile nötrofil sayıları arasında farklılık saptanmamıştır (152). Bülow ve arkadaşlarının 2020 yılında invaziv pulmoner aspergillozisli hastalarda IL-8 ile birlikte çeşitli biyomarkerların karşılaştırıldığı çalışmasında IPA'ya sahip hastalar, hematolojik hastalığı olan ve hematolojik hastalığı olmayan hastalardan oluşmaktadır. Hematolojik hastalarda nötrofil sayıları beklenildiği gibi anlamlı olarak düşük olmasına rağmen tespit edilen BAL IL-8 düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır (153). Reilly ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada içerisinde hematolojik maligniteye sahip hastaların da bulunduğu nötropenik olan ve nötropenik olmayan hastalarda gelişen sepsis vakaları incelenmiştir. Nötropenik hastalarda gelişen sepsis vakalarında IL-8 seviyeleri anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (162). Reilly ve arkadaşlarının çalışmasındaki nötrofil sayıları ve IL-8 ilişkisi çalışmamızla benzerlik göstermekte olup diğer iki çalışma ile çelişkili gözükmemektedir. Bilindiği gibi IL-8 bir nötrofil kemotaktik faktörüdür. Tipik olarak antijen sunan hücreler, yaşlanan nötrofilleri fagosite ederek fazla granülopoezi azaltır. Nötropenik hastalarda yaşlanan nötrofillerin olmaması nötrofil dengesini

düzenleyen bu geri bildirim inhibisyonunu ortadan kaldırır. Böylece nötropenik hastalarda periferik kan dolaşımında süregelen yüksek IL-8 seviyelerine neden olabilir (163). Çalışmamızdaki nötrofil sayısı ile IL-8 düzeyleri arasındaki negatif yönlü ilişki regüle nötrofil homeostazına ilişkin literatür verileriyle uyumlu gözükmemektedir. Alt grup analizi sonuçları değerlendirildiğinde nötropenik IPA'sı olan ve IPA'sı olmayan hastalarda tespit edilen serum IL-8 düzeyleri nötrofil sayıları normal, IPA'ya sahip olmayan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Ancak nötropenik IPA'sı olan ve IPA'sı olmayan hastalarda serum IL-8 düzeyleri IPA olan grupta daha yüksek tespit edilse de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Hem çalışma planlanırken vaka grubuna febril nötropenisi olan hastaların seçilmesi hem de hematolojik malignitesi olup nötropenik olmayan hastalarda IPA gelişme riskinin çok düşük olması nedeniyle çalışmamızda nötropenik olmayan IPA tanılı hastalar bulunmamaktadır. Bu sebeple nötropenik olan ve olmayan IPA tanılı hastaların serum IL-8 seviyeleri karşılaştırılamamıştır. Bu durum çalışmamızın bir diğer zayıf yönünü göstermektedir. Ancak bu sonuç ileride yapılacak olan nötropenik olmayan hastalarda gelişen IPA tanılı hastalarda serum IL-8 düzeylerinin tanı değerinin araştırılmasına ışık tutabilir.

6. SONUÇLAR

- Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen invaziv küf enfeksiyonlarının özellikle de invaziv pulmoner aspergillozisin görülme sıklığı son iki dekatta azalma göstermiş olsa da halen önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir.
- Çeşitli medikal endikasyonlarla veya kemoterapilerinin bir parçası olarak kortikosteroid tedavisi alan ve nötropenik olan hematolojik maligniteli hastaların serum IL-8 seviyelerinin almayanlara kıyasla yüksek tespit edilmesi bu hastalarda yüksek mantar maruziyetine, nötropeni sebebiyle gelişmiş olan immünosupresyonun daha da derinleşmesine dolayısıyla da yetersiz inflamatuvar yanıtı işaret edebilir. Bu durum hastalarda daha fazla pulmoner hasarın ve mortalitenin göstergesi olabilir. Her ne kadar çalışmamızda mortalite ile serum IL-8 düzeyleri arasında ilişki saptanmamış olsa da mortalite oranlarımızın dünya geneline göre yüksek olması bu durumu etkilemiş olabilir.
- İlk bakışta invaziv pulmoner aspergillozis şüphelenilen hastaların tanısında serum IL-8 düzeyinin kullanılabileceği görülmektedir. Ancak alt grup analizi yapıldığında nötrofil kemotaktik faktör olan IL-8 düzeyi, nötropenik olan IPA tanılı hastalarda nötropenik olup IPA tanılı olmayan hastalara kıyasla daha yüksek tespit edilmesine rağmen bu düzeyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Ayrıca serum IL-8 düzeyleri ile nötrofil sayıları arasında negatif yönlü, nötropeni derinleştğinde daha yüksek olarak saptandığı bilinen serum GM ile pozitif yönlü ilişki tespit edilmesi de bu tezimizi desteklemektedir. Sonuç olarak, bu bilgiler ışığında literatürün aksine serum IL-8 düzeyinin IPA tanısında kullanılabileceğini söylemek bu aşamada mümkün değildir. Dolayısıyla bundan sonra IL-8 düzeyi araştırılacak çalışmaların planlanmasında özellikle invaziv aspergillozis gelişmesinde en önemli risk faktörü olan nötropeninin merkeze alınması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu konuda geniş çaplı, çok merkezli, daha fazla hasta sayısının bulunduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

- İnvaziv pulmoner aspergillozis tanısında halen ucuz, minimal invaziv, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, kolay uygulanabilir yeni yöntemlere ihtiyaç olduğu açıktır. Bu sebeple tanı yöntemleri geliştirilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.



7. KAYNAKLAR

1. Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough invasive mold infections in the hematology patient: current concepts and future directions. *Clin Infect Dis*. 2018;67(10):1621-30.
2. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu 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-e38.
3. Chai L, Netea MG, Teerenstra S, et al. Early proinflammatory cytokines and C-reactive protein trends as predictors of outcome in invasive Aspergillosis. *J Infect Dis*. 2010;202(9):1454-62.
4. Heldt S, Prattes J, Eigl S, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients: Performance of cytokines, Asp LFD, and Aspergillus PCR in same day blood and bronchoalveolar lavage samples. *J Infect*. 2018;77(3):235-41.
5. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S32-7.
6. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2011;52(4):e56-93.
7. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v111-v8.
8. DW M. Aspergillus in man. Vanden Bossche H MD, Cauwenbergh G, editor. Antwerp, Belgium: University of Antwerp 1987.
9. Samson RA, Visagie CM, Houbraken J, et al. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus aspergillus. *Stud Mycol*. 2014;78:141-73.
10. Mehrotra M. Aspergillosis of maxilla: An unusual case. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1965;20(1):33-7.
11. Sugui JA, Kwon-Chung KJ, Juvvadi PR, et al. Aspergillus fumigatus and related species. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;5(2):a019786.
12. Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Medical mycology. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 1992;34:504-.

13. Powell KA, Renwick A, Peberdy JF. Current systematics of the genus *Aspergillus*. In: *The Genus Aspergillus*. Ed. Samson RA. 1. Bask1. Kent, United Kingdom 1994;261-76.
14. Sutton DA. Rare and emerging agents of hyalohyphomycosis. *Current Fungal Infection Reports*. 2008;2(3):134-42.
15. Balajee SA, Houbraken J, Verweij PE, et al. *Aspergillus* species identification in the clinical setting. *Stud Mycol*. 2007;59:39-46.
16. Gams, W., Aa, H.A. van der, Plaats-Niterink, A.J. van der, Samson, R.A. & Stalpers, J.A., 1987: CBS course of mycology, 3. bask1. Centraalbureau voor Schimmelcultures, Baarn.
17. White P.L., Barnes R.A. Molecular diagnosis of fungal diseases. In: Kibbler C.C., Barton R.C., Gow N.A.R., Howell S., MacCallum D.M., Manuel R., editors. *Oxford Textbook of Medical Mycology*. Oxford University Press; Hong Kong, China: 2018. pp. 313–326.
18. Goldman GH, Osmani SA. The *Aspergilli*: genomics, medical aspects, biotechnology, and research methods.1. Bask1. Boca Raton, CRC press, 2007; 6-12.
19. Balajee SA, Kano R, Baddley JW, et al. Molecular identification of *Aspergillus* species collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol*. 2009;47(10):3138-41.
20. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases E-book. Elsevier Health Sciences; 2019.
21. O'Gorman CM, Fuller H, Dyer PS. Discovery of a sexual cycle in the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus fumigatus*. *Nature*. 2009;457(7228):471-4.
22. Fedorova ND, Khaldi N, Joardar VS, et al. Genomic islands in the pathogenic filamentous fungus *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Genet*. 2008;4(4):e1000046.
23. Brown GD, Denning DW, Gow NA, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):165rv13.
24. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Cuenca-Estrella M. Current section and species complex concepts in *Aspergillus*: recommendations for routine daily practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1273:18-24.

25. Varga J, Frisvad JC, Samson RA. Two new aflatoxin producing species, and an overview of *Aspergillus* section *Flavi*. *Stud Mycol.* 2011;69(1):57-80.
26. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, et al. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis.* 2003;188(2):305-19.
27. Mackowiak PA, Boscak AR, Surampudi RK, Geyer SJ. Birefringent Crystals in a Pulmonary Specimen. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;34(4):551-2.
28. 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;33(11):1824-33.
29. Bastos RW, Valero C, Silva LP, et al. Functional characterization of clinical isolates of the opportunistic fungal pathogen *Aspergillus nidulans*. *mSphere.* 2020;5(2).
30. Gugnani HC. Ecology and taxonomy of pathogenic aspergilli. *Front Biosci.* 2003;8:s346-57.
31. Andersen B, Frisvad JC, Søndergaard I, Rasmussen IS, Larsen LS. Associations between fungal species and water-damaged building materials. *Appl Environ Microbiol.* 2011;77(12):4180-8.
32. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16(3):497-516.
33. Diener UL, Cole RJ, Sanders TH, Payne GA, Lee LS, Klich MA. Epidemiology of aflatoxin formation by *Aspergillus flavus*. *Annual review of phytopathology.* 1987;25(1):249-70.
34. Steinbach WJ, Benjamin Jr DK, Kontoyiannis DP, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clinical Infectious Diseases.* 2004;39(2):192-8.
35. Tablan OC, Anderson LJ, Besser RE, Bridges CB, Hajjeh RA. Guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003; recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. 2003.
36. Manuel R, Kibbler C. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. *Journal of Hospital Infection.* 1998;39(2):95-109.
37. Hilmioğlu-Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, et al. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. *Mycoses.* 2019;62(1):22-31.

38. Soyer N, Kiper Ünal HD, Vural F, et al. Epidemiology and analysis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a single-center real-life experience. *Turk J Med Sci.* 2017;47(5):1535-42.
39. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica.* 2006;91(8):1068-75.
40. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses.* 2021;64(9):1002-14.
41. Latgé J-P, Chamilos G. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Clinical Microbiology Reviews.* 2019;33(1):e00140-18.
42. Fontaine T, Beauvais A, Loussert C, et al. Cell wall alpha1-3glucans induce the aggregation of germinating conidia of *Aspergillus fumigatus*. *Fungal Genet Biol.* 2010;47(8):707-12.
43. Beauvais A, Fontaine T, Aïmanianda V, Latgé JP. *Aspergillus* cell wall and biofilm. *Mycopathologia.* 2014;178(5-6):371-7.
44. Aïmanianda V, Bayry J, Bozza S, et al. Surface hydrophobin prevents immune recognition of airborne fungal spores. *Nature.* 2009;460(7259):1117-21.
45. Murdock BJ, Shreiner AB, McDonald RA, et al. Coevolution of TH1, TH2, and TH17 responses during repeated pulmonary exposure to *Aspergillus fumigatus* conidia. *Infect Immun.* 2011;79(1):125-35.
46. Chotirmall SH, Mirkovic B, Lavelle GM, McElvaney NG. Immuno-evasive *Aspergillus* virulence factors. *Mycopathologia.* 2014;178(5-6):363-70.
47. Gresnigt MS, Bozza S, Becker KL, et al. A polysaccharide virulence factor from *Aspergillus fumigatus* elicits anti-inflammatory effects through induction of Interleukin-1 receptor antagonist. *PLoS Pathog.* 2014;10(3):e1003936.
48. Rementeria A, López-Molina N, Ludwig A, et al. Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Rev Iberoam Micol.* 2005;22(1):1-23.
49. Abad A, Fernández-Molina JV, Bikandi J, et al. What makes *Aspergillus fumigatus* a successful pathogen? Genes and molecules involved in invasive aspergillosis. *Rev Iberoam Micol.* 2010;27(4):155-82.
50. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22(3):447-65.

51. Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of invasive pulmonary aspergillosis. *Aspergillosis: from diagnosis to prevention*: Springer; 2009. p. 345-79.
52. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am*. 2002;16(4):875-94, vi.
53. Osherov N, May GS. The molecular mechanisms of conidial germination. *FEMS Microbiol Lett*. 2001;199(2):153-60.
54. Challa S. Pathogenesis and pathology of invasive aspergillosis. *Current Fungal Infection Reports*. 2018;12(1):23-32.
55. Hope WW, Kruhlak MJ, Lyman CA, et al. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* and the kinetics of galactomannan in an in vitro model of early invasive pulmonary aspergillosis: implications for antifungal therapy. *J Infect Dis*. 2007;195(3):455-66.
56. Liu C, Chu D, Kalantar-Zadeh K, George J, Young HA, Liu G. Cytokines: From clinical significance to quantification. *Adv Sci (Weinh)*. 2021;8(15):e2004433.
57. Roilides E, Filoti J, Gil-Lamaignere C. Cytokines and the host defense against *Aspergillus fumigatus*. *Cytokines and Chemokines in Infectious Diseases Handbook*: Springer; 2003. p. 215-26.
58. Bonnett CR, Cornish EJ, Harmsen AG, Burritt JB. Early neutrophil recruitment and aggregation in the murine lung inhibit germination of *Aspergillus fumigatus* Conidia. *Infect Immun*. 2006;74(12):6528-39.
59. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(1):1-23.
60. Brown GD, Gordon S. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. *Nature*. 2001;413(6851):36-7.
61. Luther K, Torosantucci A, Brakhage AA, Heesemann J, Ebel F. Phagocytosis of *Aspergillus fumigatus* conidia by murine macrophages involves recognition by the dectin-1 beta-glucan receptor and Toll-like receptor 2. *Cell Microbiol*. 2007;9(2):368-81.
62. Netea MG, Warris A, Van der Meer JW, et al. *Aspergillus fumigatus* evades immune recognition during germination through loss of toll-like receptor-4-mediated signal transduction. *J Infect Dis*. 2003;188(2):320-6.
63. Paris S, Debeaupuis JP, Cramer R, et al. Conidial hydrophobins of *Aspergillus fumigatus*. *Appl Environ Microbiol*. 2003;69(3):1581-8.

64. Kontoyiannis DP. Manipulation of host angiogenesis: A critical link for understanding the pathogenesis of invasive mold infections? *Virulence*. 2010;1(3):192-6.
65. Lopes Bezerra LM, Filler SG. Interactions of *Aspergillus fumigatus* with endothelial cells: internalization, injury, and stimulation of tissue factor activity. *Blood*. 2004;103(6):2143-9.
66. Kamai Y, Chiang LY, Lopes Bezerra LM, et al. Interactions of *Aspergillus fumigatus* with vascular endothelial cells. *Med Mycol*. 2006;44 Suppl 1:S115-7.
67. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):685-92.
68. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850-73.
69. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med*. 1982;96(3):286-91.
70. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000;342(11):756-62.
71. Chishimba L, Niven RM, Cooley J, Denning DW. Voriconazole and posaconazole improve asthma severity in allergic bronchopulmonary aspergillosis and severe asthma with fungal sensitization. *J Asthma*. 2012;49(4):423-33.
72. deShazo RD, Chapin K, Swain RE. Fungal sinusitis. *N Engl J Med*. 1997;337(4):254-9.
73. Kauffman CA. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet*. 1996;347(9016):1640.
74. Ferguson BJ. Fungus balls of the paranasal sinuses. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(2):389-98.
75. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60.

76. Kaushik S, Ram J, Brar GS, Jain AK, Chakraborti A, Gupta A. Intracameral amphotericin B: initial experience in severe keratomycosis. *Cornea*. 2001;20(7):715-9.
77. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med*. 1984;100(3):345-51.
78. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, 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.
79. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 Aspergillus Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):250-60.
80. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):373-9.
81. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol*. 2005;43 Suppl 1:S147-54.
82. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(1):44-69.
83. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
84. Gillespie MB, O'Malley BW. An algorithmic approach to the diagnosis and management of invasive fungal rhinosinusitis in the immunocompromised patient. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(2):323-34.
85. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):358-66.
86. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1559-67.

87. Schwartz S, Ruhnke M, Ribaud P, et al. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood*. 2005;106(8):2641-5.
88. Pagano L, Ricci P, Montillo M, et al. Localization of aspergillosis to the central nervous system among patients with acute leukemia: report of 14 cases. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto Infection Program. *Clin Infect Dis*. 1996;23(3):628-30.
89. Murthy JM, Sundaram C, Prasad VS, Purohit AK, Rammurti S, Laxmi V. Sinocranial aspergillosis: a form of central nervous system aspergillosis in south India. *Mycoses*. 2001;44(5):141-5.
90. Vinas FC, King PK, Diaz FG. Spinal aspergillus osteomyelitis. *Clin Infect Dis*. 1999;28(6):1223-9.
91. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, Ledoux MP, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1272:23-30.
92. 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.
93. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol*. 2011;49 Suppl 1:S7-s12.
94. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood*. 2014;124(26):3858-69.
95. Falantes JF, Calderón C, Márquez-Malaver FJ, et al. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(1):80-6.
96. Andréa T, Pierre F, François D, Catherine C. Infections in myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2012;97(10):1459-70.
97. Weiser MA, Cabanillas ME, Konopleva M, et al. Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate–cytarabine regimen. *Cancer*:

- Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2004;100(6):1179-85.
98. Nosari AM, Pioltelli ML, Riva M, et al. Invasive fungal infections in lymphoproliferative disorders: a monocentric retrospective experience. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(8):1844-8.
 99. Polverelli N, Breccia M, Benevolo G, et al. Risk factors for infections in myelofibrosis: role of disease status and treatment. A multicenter study of 507 patients. *American Journal of Hematology*. 2017;92(1):37-41.
 100. Gavalda J, Len O, San Juan R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):52-9.
 101. Husain S, Camargo JF. Invasive Aspergillosis in solid-organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13544.
 102. Ostrosky-Zeichner L, Al-Obaidi M. Invasive fungal infections in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(3):475-87.
 103. Denis B, Guiguet M, de Castro N, et al. Relevance of EORTC criteria for the diagnosis of invasive aspergillosis in HIV-infected patients, and survival trends over a 20-year period in France. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1273-80.
 104. Huang L, He H, Jin J, Zhan Q. Is Bulpa criteria suitable for the diagnosis of probable invasive pulmonary Aspergillosis in critically ill patients with chronic obstructive pulmonary disease? A comparative study with EORTC/ MSG and ICU criteria. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):209.
 105. 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.
 106. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1870-84.
 107. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the european organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1367-76.

108. DelGaudio JM, Swain RE, Jr., Kingdom TT, Muller S, Hudgins PA. Computed tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(2):236-40.
109. McCarthy M, Rosengart A, Schuetz AN, Kontoyiannis DP, Walsh TJ. Mold infections of the central nervous system. *N Engl J Med.* 2014;371(2):150-60.
110. Fontaine T, Latgé JP. Galactomannan produced by *Aspergillus fumigatus*: An update on the structure, biosynthesis and biological functions of an emblematic fungal biomarker. *J Fungi (Basel).* 2020;6(4).
111. Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J.* 2021;51 Suppl 7:143-76.
112. Lamoth F. Galactomannan and 1,3- β -d-glucan testing for the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Fungi (Basel).* 2016;2(3).
113. Marty FM, Lowry CM, Lempitski SJ, Kubiak DW, Finkelman MA, Baden LR. Reactivity of (1 $\rightarrow$ 3)-beta-d-glucan assay with commonly used intravenous antimicrobials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(10):3450-3.
114. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al. *Aspergillus* polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis.* 2015;61(8):1293-303.
115. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation.* 2012;47(6):846-54.
116. Sampsonas F, Kontoyiannis DP, Dickey BF, Evans SE. Performance of a standardized bronchoalveolar lavage protocol in a comprehensive cancer center: a prospective 2-year study. *Cancer.* 2011;117(15):3424-33.
117. Hummel M, Rudert S, Hof H, Hehlmann R, Buchheidt D. Diagnostic yield of bronchoscopy with bronchoalveolar lavage in febrile patients with hematologic malignancies and pulmonary infiltrates. *Annals of Hematology.* 2008;87(4):291-7.

118. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15.
119. Maertens JA, Raad, Marr KA, 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.
120. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44(10):1289-97.
121. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther*. 2003;25(5):1295-320.
122. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. 2002;35(4):359-66.
123. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1563-71.
124. Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect*. 2006;53(5):337-49.
125. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1242-50.
126. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic

- computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):253-9.
- 127.Liu Q, Lin R, Sun J, et al. Antifungal agents for secondary prophylaxis based on response to initial antifungal therapy in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients with prior pulmonary aspergillosis. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(8):1198-203.
 - 128.Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M, 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). *Mycoses*. 2020;63(7):653-82.
 - 129.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.
 - 130.Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(24):5111-8.
 - 131.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*. 2004;39(10):1407-16.
 - 132.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(1):22-8.
 - 133.Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, et al. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients. *J Infect Dis*. 1992;165(5):891-7.
 - 134.Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1401-8.

135. Shah AA, Hazen KC. Diagnostic accuracy of histopathologic and cytopathologic examination of *Aspergillus* species. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(1):55-61.
136. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1149-55.
137. Subira M, Martino R, Franquet T, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies: survival and prognostic factors. *Haematologica*. 2002;87(5):528-34.
138. Pardo E, Lemiale V, Mokart D, et al. Invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with hematological malignancies. *Intensive Care Medicine*. 2019;45(12):1732-41.
139. Han SB, Kim SK, Bae EY, et al. clinical features and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in korean children with hematologic/oncologic diseases. *J Korean Med Sci*. 2015;30(8):1121-8.
140. Hałaburda-Rola M, Dzieciatkowski T, Górka M, Rowiński O, Grabowska-Derlatka L. Clinical utility of the updated european organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and the mycoses study group education and research consortium computed tomography criteria of invasive pulmonary aspergillosis in hematological malignancies. *Hematology*. 2021;26(1):398-407.
141. Fernández-Cruz A, Magira E, Heo ST, Evans S, Tarrand J, Kontoyiannis DP. Bronchoalveolar lavage fluid cytology in culture-documented invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: analysis of 67 episodes. *J Clin Microbiol*. 2018;56(10).
142. Borger P, Koëter GH, Timmerman JAB, Vellenga E, Tomee JFC, Kauffman HF. Proteases from *Aspergillus fumigatus* induce interleukin (IL)-6 and IL-8 production in airway epithelial cell lines by transcriptional mechanisms. *The Journal of Infectious Diseases*. 1999;180(4):1267-74.
143. Balloy V, Sallenave JM, Wu Y, et al. *Aspergillus fumigatus*-induced interleukin-8 synthesis by respiratory epithelial cells is controlled by the phosphatidylinositol 3-kinase, p38 MAPK, and ERK1/2 pathways and not by the toll-like receptor-MyD88 pathway. *J Biol Chem*. 2008;283(45):30513-21.

- 144.Okaa UJ, Bertuzzi M, Fortune-Grant R, et al. *Aspergillus fumigatus* drives tissue damage via iterative assaults upon mucosal integrity and immune homeostasis. *Infection and Immunity*.0(0):e00333-22.
- 145.Heldt S, Eigl S, Prattes J, et al. Levels of interleukin (IL)-6 and IL-8 are elevated in serum and bronchoalveolar lavage fluid of haematological patients with invasive pulmonary aspergillosis. *Mycoses*. 2017;60(12):818-25.
- 146.Winn RM, Gil-Lamaignere C, Roilides E, et al. Selective effects of interleukin (IL)-15 on antifungal activity and IL-8 release by polymorphonuclear leukocytes in response to hyphae of *Aspergillus* species. *J Infect Dis*. 2003;188(4):585-90.
- 147.Jenks JD, Rawlings SA, Garcia-Vidal C, et al. Immune parameters for diagnosis and treatment monitoring in invasive mold infection. *J Fungi (Basel)*. 2019;5(4).
- 148.Jenks JD, Hoenigl M. Treatment of aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2018;4(3).
- 149.Gibson PG, Wark PA, Simpson JL, et al. Induced sputum IL-8 gene expression, neutrophil influx and MMP-9 in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2003;21(4):582-8.
- 150.Rødland EK, Ueland T, Bjørnsen S, et al. Systemic biomarkers of inflammation and haemostasis in patients with chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *BMC Infect Dis*. 2012;12:144.
- 151.Salzer HJF, Prattes J, Flick H, et al. Evaluation of galactomannan testing, the aspergillus-specific lateral-flow device test and levels of cytokines in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Front Microbiol*. 2018;9:2223.
- 152.Gonçalves SM, Lagrou K, Rodrigues CS, et al. Evaluation of bronchoalveolar lavage fluid cytokines as biomarkers for invasive pulmonary aspergillosis in at-risk patients. *Front Microbiol*. 2017;8:2362.
- 153.Bülöw S, Heyd R, Toelge M, et al. Lipopolysaccharide binding protein and bactericidal/permeability-increasing protein as biomarkers for invasive pulmonary aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4).
- 154.Liu F, Zhang X, Du W, et al. Diagnosis values of IL-6 and IL-8 levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid for invasive pulmonary aspergillosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2021;69(7):1344-9.

155. Zoran T, Seelbinder B, White PL, et al. Molecular profiling reveals characteristic and decisive signatures in patients after allogeneic stem cell transplantation suffering from invasive pulmonary aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(2).
156. Wertheim WA, Kunkel SL, Standiford TJ, et al. Regulation of neutrophil-derived IL-8: the role of prostaglandin E2, dexamethasone, and IL-4. *J Immunol*. 1993;151(4):2166-75.
157. Zhang J, Yang Z, Hu P, et al. Cytokines help suggest aplastic anemia with pulmonary bacterial or co-fungal infection. *Sci Rep*. 2022;12(1):18373.
158. Prat C, Sancho JM, Dominguez J, et al. Evaluation of procalcitonin, neopterin, C-reactive protein, IL-6 and IL-8 as a diagnostic marker of infection in patients with febrile neutropenia. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(9):1752-61.
159. Buyukberber N, Buyukberber S, Sevinc A, Camci C. Cytokine concentrations are not predictive of bacteremia in febrile neutropenic patients. *Med Oncol*. 2009;26(1):55-61.
160. Rawlings SA, Heldt S, Prattes J, et al. Using interleukin 6 and 8 in blood and bronchoalveolar lavage fluid to predict survival in hematological malignancy patients with suspected pulmonary mold infection. *Front Immunol*. 2019;10:1798.
161. Bidula S, Sexton DW, Abdolrasouli A, et al. The serum opsonin I-ficolin is detected in lungs of human transplant recipients following fungal infections and modulates inflammation and killing of aspergillus fumigatus. *The Journal of Infectious Diseases*. 2015;212(2):234-46.
162. Reilly JP, Anderson BJ, Hudock KM, et al. Neutropenic sepsis is associated with distinct clinical and biological characteristics: a cohort study of severe sepsis. *Critical Care*. 2016;20(1):222.
163. Semerad CL, Liu F, Gregory AD, Stumpf K, Link DC. G-CSF is an essential regulator of neutrophil trafficking from the bone marrow to the blood. *Immunity*. 2002;17(4):413-23.

8. EKLER

8.1. Ek.1 Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onay Formu

	T.C. ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/380	11.06.2021
Sayın Doç. Dr. Aynur Atilla Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pulmoner aspergillozis tanısında IL-8 düzeyinin değerlendirilmesi başlıklı OMÜ KAEK 2021/303 Karar nolu Mikrobiyoloji çalışması + Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, Klinik Araştırmalar Etik kurulu yönergesine göre 10.06.2021 tarihli Etik Kurulumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra başlanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinize arz/rica ederim.	

8.2. Ek.2 Hasta Takip Formu

Hematolojik Maligniteli Hastalarda "İnvaziv Pulmoner Aspergillozis" Tanısında IL-8 Düzeyinin Değerlendirilmesi

Ad-Soyad: Yaş: Hasta No: Cinsiyet:
Vaka Grubu: ☐ Kontrol Grubu: ☐

Tanı: KİT: ☐
Hastalık Durumu: Akut Lösemi: ☐ Remisyon: ☐ Kısmi Remisyon: ☐ Nüks: ☐

Aldığı KT: İndüksiyon : ☐ İdame: ☐

Antifungal Profilaksi:

Eşlik Eden Bakteriyel İnfeksiyon:

Var ise aldığı tanısı:
Var ise aldığı tedavi ve süresi:
Var ise üreyen mo:

Eşlik Eden Viral İnfeksiyon(2 Hafta İçinde):

Var ise tanısı:
Var ise aldığı tedavi:

Eşlik Eden Paraziter İnfeksiyon:

Var ise tanısı:
Var ise aldığı tedavi:

Steroid Kullanımı: ☐ Aldığı ilaç: Süre: Doz:

Nötrofil Sayısı: Nötropeni Süresi: Ateş Yanıtı: ... Gün FEN Atak:

Fungal İnfeksiyon: Possible: ☐ Probable: ☐ Proven: ☐

Bronkoskopi Yapıldı: ☐ Yapılamadı: ☐

Serum GM: 1.Sonuç: .../.../... 2.Sonuç: .../.../... 3.Sonuç: .../.../...

BAL GM: .../.../...

Mantar Kx: .../.../...

Patoloji: .../.../...

Toraks BT/HRCT:

Aldığı Antifungal Tedavi/ Süre:

30 Günlük Mortalite: ☐ 90 Günlük Mortalite: ☐

Serum IL-8 Alındı ☐ Santrifüj ☐ -70 ☐ .../.../...

BAL IL-8 Alındı ☐ Santrifüj ☐ -70 ☐ .../.../...

12.Hf Serum IL-8 Alındı ☐ Santrifüj ☐ -70 ☐ .../.../...

8.3. Ek.3 İntihal Raporu

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu: 23-Mar-2023 13:04 +03
NUMARA: 2044335470
Kelime Sayısı: 26778
Gönderildi: 1

Hematolojik maligniteli hastalarda invaziv pu... Levent Şensoy tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%8	İnternet Sources: %7 Yayımlar: %3 Öğrenci Ödevleri: %3

alıntılar çıkar	bibliyografayı çıkar	küçük eşleşmeleri çıkar	mod: raporlu hızlı görüntüle (klasik)	yazdır	yenile	İndir
<1% match (18-Ağu-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/438935/yokAcikBilim_10044275.pdf?sequence=-1						
<1% match (14-Eki-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/431398/yokAcikBilim_10328694.pdf?isAllowed=y&sequence=-1						
<1% match (02-Eki-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/208516/yokAcikBilim_10084556.pdf?isAllowed=y&sequence=-1						
<1% match (24-Şub-2023 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/258251/yokAcikBilim_10303491.pdf?isAllowed=y&sequence=-1						
<1% match (03-Eki-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/677709/yokAcikBilim_10205890.pdf?isAllowed=y&sequence=-1						
<1% match (15-Eki-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/163286/yokAcikBilim_10071995.pdf?isAllowed=y&sequence=-1						
<1% match (30-Eyl-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/28026/yokAcikBilim_10263697.pdf?isAllowed=y&sequence=-1						
<1% match (16-Eki-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/398288/yokAcikBilim_409544.pdf?isAllowed=y&sequence=-1						
<1% match (30-Eyl-2022 tarihli internet) https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/431373/yokAcikBilim_10334413.pdf?isAllowed=y&sequence=-1						
<1% match (05-Eki-2022 tarihli internet)						