



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK RİSKLİ HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN
FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARINDA
ANTİFUNGAL TEDAVİ STRATEJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aycan ACET

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK RİSKLİ HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN
FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARINDA
ANTİFUNGAL TEDAVİ STRATEJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aycan ACET

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2010



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

YÜKSEK RİSKLİ HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARIN
FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARINDA
ANTİFUNGAL TEDAVİ STRATEJİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aycan ACET

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Vildan ÖZKOCAMAN

BURSA-2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet	ii
İngilizce Özet	iii
Giriş	1
Gereç ve Yöntem	34
Bulgular	39
Tartışma ve Sonuç	78
Kaynaklar	96
Teşekkür	106
Özgeçmiş.....	107

ÖZET

Nötropenik hastalar invaziv fungal infeksiyon (İFİ) gelişimi için yüksek risk altındadırlar. Bu hastaların tedavisi için vakit kaybetmeden antifungal tedavi düşünülmelidir. Günümüzde İFİ düşünülen nötropenik ateşli hastalarda empirik ve preemtif adı altında iki tedavi stratejisi kullanılmaktadır. Empirik tedavi ile ilaç toksisitesi, tedavi maliyet artışı gibi sıkıntılar yaşanabilirken, preemtif tedavide fungal infeksiyonun tedavisi gecikebilmektedir. Bu çalışmanın amacı yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda empirik ve preemtif tedavi stratejilerini değerlendirmektir. Çalışmamızda; Hematoloji Bilim Dalı Kliniğimizde Haziran 2006-Ocak 2009 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 281 hematolojik maligniteli hastanın 402 febril nötropenik (FEN) atağını inceledik. Antifungal ilaç kullanılan 104 hastanın 154 febril nötropenik atağı mevcuttu. Empirik antifungal tedavi verilen 62 FEN atağı, preemtif tedavi verilen 55 FEN atağı bulunmakta idi. İki tedavi grubu arasında tüm nedenlere bağlı mortalite, antifungal ilaçlara bağlı yan etki görülme sıklığı ve tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki sıklığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Vorikonazol ve kaspofungine bağlı tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki saptanmadı. Sonuç olarak, yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda preemtif tedavi empirik tedavi yerine kullanılabilir. Kaspofungin ve vorikonazol güvenle kullanılacak antifungal ilaçlardır.

Anahtar kelimeler: İnvaziv fungal infeksiyon, empirik antifungal tedavi, preemtif antifungal tedavi, hematolojik malignite, nötropenik ateş.

SUMMARY

Evaluation of Antifungal Treatment Strategies in High Risk Hematological Malignancies Patients

Neutropenic patients are at high risk to develop invasive fungal infections (IFI). Immediate antifungal treatment should be considered necessary for the treatment of these patients. To date, two treatment strategies are used for patients with fever in neutropenia and suspected IFI: empirical or preemptive antifungal therapy. Empirical treatment bears the danger of 'overtreatment' with potentially toxic and expensive drugs, whereas preemptive therapy may sometimes be initiated too late to work efficiently against fungal disease. The aim of this study was to evaluate empiric and preemptive antifungal treatment in high risk hematological malignancies patients. In our study, we evaluate 402 febrile neutropenic (FEN) episodes in 281 patients with hematologic malignancy who were followed in hematology in patient clinic between June 2006 and January 2009. One hundred and four patients on antifungal therapy had 154 FEN episodes. There were 62 FEN episodes in empiric antifungal treatment group and 55 FEN episodes in preemptive antifungal treatment group. There were no significant differences detected between two groups which are overall mortality, frequencies of side effects which were caused by antifungal agents, serious side effects frequency were caused to terminate antifungal treatment. In conclusion, preemptive antifungal treatment can be used for patients with high risk hematologic malignancy to substitute empiric antifungal treatment. In the antifungal treatment voriconazole and caspofungin can be safely used.

Keywords: Invasive fungal infection, empirical antifungal treatment, preemptive antifungal treatment, hematological malignancy, neutropenic fever.

GİRİŞ

Son dekatlarda hematolojik maligniteli hastalarda invaziv fungal infeksiyon (İFİ) sıklığında artış meydana gelmiştir (1). Önceleri ateşe dayalı empirik tedavi yaklaşımları ön planda iken, son yıllarda empirik tedavinin yüksek maliyeti, özellikle amfoterisin B'nin morbiditeyi ve maliyeti arttıran yan etki profili, çok kesitli-yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve vücut sıvılarında mantar hücre duvarı antijenlerini serolojik olarak saptamaya yarayan yöntemlerin gelişmesi ile antifungal tedaviye daha fazla kanıtla başlamaya yönelik preemtif tedavi yaklaşımları tartışılır olmuştur. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye dirençli ateşi olan, radyolojik görüntülemelerde sebebi açıklanamayan yeni gelişen infiltrasyonu olan yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalar fungal infeksiyonlara adaydır. Klinisyenlerin karşılaştıkları en önemli sorunlardan birisi uzamış ateşi olan nötropenik bir hastada maliyeti yüksek olan ve yan etkileri fazla olabilen antifungal ilaçları başlama kararıdır. Özellikle hematolojik malignitesi olan ya da kök hücre nakli yapılan hastalarda invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) riskinin yüksek olması bu durumda karar vermenin önemini de ön plana çıkartmaktadır. Ancak tanıda gecikme invaziv aspergillozda en önemli sorundur (2). Bu etken kan kültürlerinde nadiren ürer ve kan kültürlerindeki üremeleri genellikle kontaminasyon olarak kabul edilir. Solunum yolu sekresyonlarından alınan kültürlerin duyarlılığı düşüktür. İnvaziv aspergillozlu hastaların balgam örneklerinin ancak %8-34'ünde, bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinin ise % 45-62'sinde üreme olur. Tanı için histopatoloji gereklidir ancak belirgin pansitopeni, solunum sıkıntısı ve kanama riski engelleyici faktörlerdir (3). Empirik antifungal tedavi sık uygulanan bir yaklaşımdır. ABD'de ve Avrupa'da empirik antifungal tedavi alanların ancak %20-25'i gerçek anlamda İFİ'dir. Bilinen başka bir gerçek ise empirik tedavi ile aspergilloz sıklığı %2-10 civarında iken, empirik tedavi yapılmayan ve nötropenisi uzun süren olgularda bu oranın %30'lara yaklaştığıdır (4, 5). Empirik yaklaşımdan kurtulmanın tek yolu doku tanısı ya da kültür sonucu ile

fungus enfeksiyonunun gösterilmesidir. Günlük pratikte İFİ'ler değişik klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir.

1. *Aspergillus* enfeksiyonları

Günümüzde invaziv aspergilloz (İA), immün sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (6). Hastalığın nlenmesindeki zorluklar, risk altındaki hasta sayısı ve spektrumundaki değişim nedeniyle *Aspergillus* enfeksiyonlarında giderek artış görülmektedir (7). İA olgularındaki bu hızlı artışın nedenleri arasında kanser hastalarına daha güçlü kemoterapi rejimleri verilmesi ve bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması, daha çok sayıda organ ve kök hücre transplantasyonu yapılmasıyla immün sistemi baskılanmış hasta sayısının artması ve graft versus host olgularının artması, HIV/AIDS olgularındaki artış, otoimmün hastalıklarda immün baskılayıcı tedavinin yaygın biçimde verilmesi sayılabilir (8-10). Bunun yanı sıra, bilgisayarlı tomografi (BT) ve mantar hücre duvarını serumda saptamaya yarayan tekniklerin gelişmesi de İA tanısı konan olgu sayısının artmasında rol oynamıştır. Azol profilaksisi ile yüksek risk grubunda *Candida* enfeksiyonlarının büyük oranda önlenmesi fungus enfeksiyonlar arasında *Aspergillus* enfeksiyonlarının daha ön plana çıkmasına yol açmıştır (11).

Aspergillus türleri yeryüzünde yaygın olarak bulunan saprofitik kf mantarlarıdır. Doğal yaşam ortamları toprak ve çürüyen bitkiler olup , temel işlevleri karbon-nitrojen döngüsünü sağlamaktır. Saprofit olarak yaşayan bu kf mantarları uygun koşullarda bitki, hayvan ve insanda patojen hale geçebilirler. Üreme hız ve kapasiteleri yüksektir. Atmosfere dağılan konidyumları havada asılı kalabilir, toz ve diğer parçacıklarla heryere taşınabilirler (12).

2. *Aspergillus* Türleri ve Özellikleri

İA'a yol açan türlerin görülme sıklıkları ve mikrobiyolojik özellikleri aşağıda belirtilmiştir (13):

- *Aspergillus fumigatus* (%90)
- *Aspergillus flavus* (%10)
- *Aspergillus niger* (%2)
- *Aspergillus terreus* (%2)
- *Aspergillus nidulans* (<%1)

Aspergillus, 2-4 mikron genişliğinde, sık septalı, hifleri 45°'lik açılarla dallanan, bir çoğu aseksüel olarak sporlarla çoğalan küf mantarıdır. Patojen türleri rutin mikolojik ortamlarda kolaylıkla ürer. Genellikle 36-90 saatte küçük, tüylü, beyaz koloniler görülür hale gelir. Kültür 30-37 °C'de tutulursa 36-48 saat sonra sporulasyon olur. Daha nadir görülen türlerde sporulasyon ve buna bağlı olarak mantarın tanınması gecikebilir; 24 saate kadar hif uzaması olur ve fungal kitle logaritmik olarak artar, sonrasında platoya ulaşır. Dokuda en iyi olarak gümüş boyalarıyla görülür; hemotoksilen-eozin boyasıyla görülmeyebilir. Hızlı ilerleyen hastalıkta hifler değişik genişlikte olabilir. Akciğer ve sinüs gibi hava içeren organlar dışında dokuda sporulasyon olmadığından doku örneğinde histopatolojik olarak diğer mantarların ayrılması mümkün olmayabilir. Czapek-dox ve malt ekstresi gibi özel ortamlarda tanımlanma gerekebilir (14).

3. *Aspergillus* Türlerinin Yol Açtığı Hastalıklar

Eskiden aspergillozis terimi, *Aspergillus* ile oluşmuş herhangi bir hastalığı veya kolonizasyonu tanımlamak için kullanılırdı; ancak günümüzde invaziv veya alerjik hastalıkları belirtmek için kullanılmaktadır. Akciğer veya sinüs kavitelerinde oluşan mantar topları aspergillom olarak adlandırılır. Birden fazla organ tutulumu var ise dissemine aspergillozis söz konusudur.

Aspergillus türlerinin normal ve immün sistemi baskılanmış konakta yol açtığı hastalıklar aşağıda sıralanmıştır (15):

1. Normal kontakta
 - A. Allerjik aspergillozis
 - i. Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)
 - ii. Allerjik *Aspergillus* sinüziti/riniti/astma
 - iii. Eksternal allerjik alveolitis/ hipersensitivite pnömonisi
 - B. Yüzeysel veya invaziv olmayan enfeksiyon
 - i. Pulmoner aspergillom
 - ii. Sinüs aspergillomu
 - C. İnvaziv enfeksiyon
 - i. Otomikoz
 - ii. Onikomikoz
 - iii. Kutanöz aspergillozis
2. Doku zedelenmesi, cerrahi ve yabancı cisim ilişkili
 - A. Keratit ve/veya endoftalmit
 - B. Kutanöz veya yumuşak doku enfeksiyonu (örneğin; yanık)
 - C. Cerrahi alan enfeksiyonu (örneğin; protez kapak endokarditi, karaciğer transplantasyonu sonrası yara enfeksiyonu, subdural ampiyem)
 - D. Yabancı cisimle ilişkili enfeksiyon (örneğin; kateter, vasküler greft)
 - E. Aspergillom
 - F. Osteomyelit
 - G. Ampiyem/plevral aspergillozis
 - H. Peritonit
3. Özellikle immün sistemi baskılanmış hastada
 - A. Primer kutanöz aspergillozis veya mukoza aspergillozisi
 - B. Sinoorbital aspergillozis
 - C. Pulmoner aspergillozis
 - i. Akut invaziv
 - ii. Kronik nekrotizan
 - iii. İnvaziv *Aspergillus* trakeobronşiti
 - D. Dissemine aspergillozis
 - E. Santral sinir sistemi aspergillozisi
 - F. Gastrointestinal enfarkt

4. İnvaziv Aspergillozis İçin Risk Faktörleri

4.1. *Aspergillus*'a Ait Virülans Faktörleri

İnsanlar, çoğu patojen olan değişik mantar türleriyle her gün karşılaşılıyor olmalarına rağmen nadiren mantar enfeksiyonu geliştirirler. Hastaya ait risk faktörlerinin yanında mantarın virülans faktörleri de enfeksiyon gelişmesinde rol oynar. *Aspergillus* türlerinde çeşitli virülans faktörleri söz konusudur (16):

- Toksinler: *A. flavus* ve *A. fumigatus*'un hücre duvarında yer alan glikoproteinler endotoksin benzeri aktivite gösterir. *Aspergillus* enfeksiyonlarında izlenen kanama ve nekrozdan bu toksinler sorumlu olabilir. *Aspergillus* türlerinin salgıladığı metabolitler ve toksinler (örneğin; aflotoksin, okratoksin A, fumagillin, gliotoksin) de dolaylı olarak toksisiteye yol açabilir.

- Enzimler: *A. fumigatus* tarafından salınan elastazın fare modellerinde invaziv pulmoner aspergillozis patogeneğinde rol aldığı gösterilmiştir. *A. flavus* metalloproteinaz yapısında elastaz ve proteinazlar salgılar. *Aspergillus* enfeksiyonu sırasında salınan proteazlar pulmoner epitelin dökülmesine ve proenflamatuar sitokinlerin salınmasına yol açabilir.

- Demir metabolizması: Demir *Aspergillus* türleri için gerekli bir mikro besindir. Diğer bazı fungus türlerinde olduğu gibi *Aspergillus* türleri de demire karşı yüksek affinite gösteren sideroforlar salgılayarak demiri transferrinden ve depolandığı dokulardan ayırıp bağlar.

Genel olarak İA'ya en sık yol açan tür *A. fumigatus*'tur. *A. fumigatus*'a patojenliğini veren özellikler aşağıda sıralanmıştır (13):

- Sporları küçük (3-5 mikron) olduğu için akciğere daha kolay ulaşır,
- Büyüme hızı yüksektir,
- Laminin ve fibrinojene daha kolay bağlanır.

4.2. Konakçıya Ait Risk Faktörleri

Aspergillus enfeksiyonlarına karşı immün sistemin kullandığı savunma mekanizmaları çeşitlidir (13). Bunların başında; makrofajların konidya ve sporları fagosite etmesi, polimorfonükleer lökositlerin (PMN) hifleri öldürmesi,

hiflerin ekstraselüler ortamda öldürülmesi, özellikle kronik hastalıkta T hücre fonksiyonu gelir.

İA'da en önemli savunma mekanizması nötrofil fonksiyonu ve oksidatif öldürmedir. Bu nedenle, nötrofil disfonksiyonu olan AIDS ve kronik granülomatöz hastalık gibi hastalıklarda İA insidansı artmıştır. Son zamanlarda T hücrelerin *Aspergillus*'a karşı immün cevaptaki rolleri de belirginleşmeye başlamıştır. Nötrofillerin uyarısıyla oluşan yardımcı T (TY) hücre cevabı, özellikle TY-1 tip cevap fagositik aktiviteyi arttırarak fungal infeksiyonun sınırlandırılmasına yardımcı olur. Bunun yanında TY-2 aktivitesi, özellikle IL-4 ve IL-10 aracılığıyla, makrofaj ve nötrofil aktivitesini baskılayarak invazyonun ilerlemesine yol açabilir. Bu nedenle dokudaki TY-1 hücre/TY-2 hücre oranı *Aspergillus* infeksiyonunun prognozunu etkileyebilir (17).

Hastanın kortikosteroid kullanımı İA açısından önemli bir risk faktörüdür. Kortikosteroidlerin *Aspergillus*'un büyümesini in vitro şartlarda %30-40 hızlandırdığı gösterilmiştir (18). Bunun yanında kortikosteroidler, makrofajların ve nötrofillerin antifungal aktivitelerini bozar (19).

Değişik hasta gruplarında İA insidansı değişiktir ve nötropeninin süresi ile doğru orantılı olarak artar (7, 20). Hematolojik malignitelere veya aplastik anemiye bağlı uzamış nötropenisi olan, allojeneik kök hücre transplantasyonu veya akciğer transplantasyonu yapılmış olanlar, AIDS ve kronik granülomatöz hastalığı olanlar, yanık hastaları, uzun süreli kortikosteroid kullananlar yüksek risk grubunda yer alır. Her geçen gün immün baskılayıcı tedavi uygulamasının artmasıyla otoimmün hastalığı, multipl miyelomu olan hastalarda da İA görülmeye başlamıştır (17).

Allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalar İA açısından yüksek risk altındadır ve bu hasta grubunda insidans artmaktadır. Hazırlayıcı rejimlerin daha yoğun immün baskılanmaya ve daha derin nötropeni dönemlerine yol açması, hastaların *Aspergillus* ile daha fazla kolonize olması, erken dönem komplikasyonların azaltılmasıyla geç döneme ulaşan hasta sayısının artması ve İA tanısının daha kolay ve erken konulması, CD34 seleksiyonu, insidans artışından sorumlu tutulan faktörlerdir (19, 21). Aktif

akut veya kronik graft versus host hastalığı (GVHH) ve kortikosteroid tedavisi bu hastaların İA riskini daha da arttırmaktadır. GVHH'nin oluşturduğu riskin kortikosteroidden bağımsız olduğu düşünülmektedir. İA, allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası erken (ortalama 16. gün) ve geç dönemlerde (ortalama 60-100. gün) olmak üzere iki zirve yapar (19, 22, 23). Geç dönem infeksiyon genellikle taburculuk sonrası ortaya çıktığı için risk faktörlerinin çalışılması ve önlenmesi güçtür. Erken dönemdeki enfeksiyonda nüks olmuş hematolojik malignite, HLA uyumsuz verici, yaz mevsimi ve laminar hava akımı olmayan şartlarda yapılmış transplantasyon anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır (22).

Otolog kök hücre nakli alıcılarında İA insidansı düşüktür. Otolog transplantasyon yapılan ve İA gelişen hastaların %86'sı nötropenik dönemlerinde tanı alırken, allojeneik transplantasyon yapılan hastalarda engrafman sonrası, sitomegalovirus (CMV) infeksiyonuna bağlı immün baskılanma dönemlerinde ve kronik GVHH'de İA riski daha yüksektir (22, 23).

4.3. *Aspergillus* İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Aspergillus insanın doğal yaşam ortamında bulunur. Primer ekolojik nişi, çürümeye başlamış sebzeler ve tarlalardır. Hastane ortamında İA için en önemli çevresel risk faktörü havadaki spor yoğunluğudur. Spor yoğunluğu mevsimsel olarak değişir. Ayrıca kontamine havalandırma sistemleri ve hastane inşaatı sonucu da havadaki spor sayısı artar (24). İA genellikle nozokomiyal infeksiyon olarak kabul edilir. Ancak özellikle allojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası geç dönemde GVHH'ne bağlı olarak gelişen İA olgularında tanı genellikle hastane dışında konur ve bu hastalarda infeksiyon kaynağı tartışmalıdır (22). İA'nın enkübasyon periyodu bilinmediği için bu hastaların infeksiyonu nereden aldıkları saptanamaz. Epidemiler sırasında genellikle havadan ve kontamine olduğu düşünülen yüzeylerden örnekler alınır, ancak kısa süreli spor yayılımına yol açan kontaminasyon kaynakları bilinmemektedir. Bu da infeksiyonun kontrolünü zorlaştırmaktadır (17).

5. İnvaziv Pulmoner Aspergillozisin Patogenezi

Aspergillus infeksiyonu için gerekli olan inokulum büyüklüğü belli değildir ama immün sistemi baskılanmışlarda daha düşük olduğu düşünülmektedir. *Aspergillus* sporlarının alınmasından İA infeksiyonuna kadar geçen süre 36 saat ile 3 ay arasındadır. Nötropenik hastalarda belirti ve bulgular 12. günden sonra ortaya çıkar (20).

Aspergillus damarlara olan affinitesi sonucu doku düzeyinde patolojilere yol açar. İA'da *Aspergillus*'un en sık giriş yeri akciğerlerdir ve genellikle anjioinvaziv form görülür. İmmün sistemi baskılanmış hastada, büyük çoğunlukla damar invazyonu ve beraberindeki nekrotizan enflamasyon sonucunda enfarkt, nekroz, ödem ve kanama ile giden akut İA tablosu ortaya çıkar. Hifler radyal olarak dallanan kümeler oluşturur. Kronik İA'da ise nekrotizan granülomatöz (zaman zaman kazeifikasyon içeren) pnömoni ve alveolar konsolidasyon görülür, hifler granülomlar içinde izlenebilir. Bronkopulmoner aspergillozisin en sık görülen formları eksudatif bronşiolit ve kronik eozinofilik pnömonidir. Bronşiektazik kavitelerin fibröz duvarları invaze olabilir, kavite veya ektazik bronşlarda yerleşen *Aspergillus* etrafında fibröz bir reaksiyon oluşturarak aspergillom gelişmesine yol açabilir (12, 25).

6. Nötropenik Konakçıda İnvaziv Aspergillozisin Klinik Tanımı

İFİ tanısında halen belirsizlikler ve zorluklar mevcuttur. Hastalık tanımlarındaki belirsizlikler, bir ilacın tedavi etkinliğinin araştırılmasını ve değişik merkezlerden yapılan çalışmaların beraber değerlendirilmesini olanaksız kılmaktadır. İFİ'ler ve dolayısıyla invaziv *Aspergillus* infeksiyonlarıyla ilgili tanımlara bir standart getirmek amacıyla Avrupa Kanseri Tedavi ve Araştırma Birliği (EORTC) ve Ulusal Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü (NIAID) Mantar İnfeksiyonları Çalışma grubunun (MSG) oluşturduğu İFİ Grubu 2002 yılında uluslararası bir anlaşma bildirisini yayınlamıştır (26). Konak faktörleri, klinik belirti ve bulgular ile mikolojik çalışma sonuçları kriter olarak alınarak tanımlamalar yapılmıştır (Tablo-1).

Kanıtlanmış, yüksek olasılıklı (YO-İFİ) ve düşük olasılıklı (DO-İFİ) İFİ tanımlamaları altında fungal infeksiyonlar sınıflandırılarak bundan sonra yapılacak klinik çalışmalarda benzer gruplar oluşturulması amaçlanmıştır. Ancak bu tanımlamalar rutin klinik pratikte antifungal tedavi başlanmasında kriter olarak kabul edilmemektedir. Kanıtlanmış infeksiyon kategorisinin tanı kriterleri, doku biyopsisi veya iğne aspirasyonunda fungusun histopatolojik veya sitopatolojik olarak gösterilmesi veya infeksiyon olduğu düşünülen steril bir bölgeden alınan kültürde üreme olmasıdır. İA' da kültür duyarlılığının düşük olması ve kontaminasyon veya kolonizasyon sonucu kültürlerin pozitifleşebilmesi nedeniyle kanıtlanmış İA tanımı için histopatolojik veya mikroskopik incelemenin kültür ile doğrulanması koşulu aranmamıştır.

EORTC-MSG tarafından immün sistemi baskılanmış kanserli hastalarda İA infeksiyonunun klinik araştırmaları için standart 3 kategori belirlenmiştir. Bu amaçla tanısal kesinlik "kanıtlanmış", "YO-İFİ", "DO-İFİ" olarak tanımlanmıştır. Günlük pratikte bu terimler yaygın olarak kullanıldığı ve genel kabul gören karşılıkları olmadığından burada da aynı şekilde kullanılacaktır. Tanımlamalar 2003'de başladı ve 2005'de sonlandı. En son 2008'de revize edildi. En son revizyonda orjinal sınıflamalar korundu. YO-İFİ tanımı genişletildi. Bu nedenle DO-İFİ kategorisi daraldı (27).

Kanıtlanmış İFİ tanısı histolojik olarak saptanmış fungus veya uygun örnekte kültür pozitifliği gerektirmektedir. *Cryptococcus neoformans* için santral sinir sisteminde (SSS) kapsüler antijen varlığı veya pozitif hint boyası preparatları yeterlidir (27).

YO-İFİ ve DO-İFİ üç kriteri dayanak noktası alır;

1. Konakçı faktörleri (hastaların riski)
2. Klinik bulgu ve semptomların varlığı
3. Kültür ve mikroskopik analizler desteği

En son uzlaşma toplantısı öncesine kadar yayınlanmış tanımlamalar kusursuz değildir. Örneğin DO-İFİ kategorisi çok fazla şüpheli olguları içermekteydi. Özellikle nötropeni, özgül olmayan pulmoner infiltratlar ve geniş spektrumlu antibiyoterapiye dirençli ateş ile beraber İFİ kanıtı olmayan hastalar bu gruptaydı. Bu olgular İFİ için yüksek risk taşımaktadırlar. Ancak

DO-İFİ olarak tanımlanan olgulardan farklıdır. Düşük olasılıklı olgularda spesifik bulgular vardır (halo işareti, hava-hilal işareti gibi). Hatta bu tanımlamalar, mikrobiyolojik kanıt olmaksızın İFİ gibi düşünüldüğü için klinik çalışmalarda benzer olguların kaydına izin verilecek şekilde modifikasyonlar yapılmıştı. Ancak bu son yaklaşımda mikolojik kanıt içermeyen daha olası olgulardan şüpheli olguları ayırmak amacı ile daha başka tanımlamaların bulunması gerekliliğinin altı çizildi. Bunun için gelişen kanıtlar; yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, galaktomannan (GM), beta glukan (BG), PCR ile fungal DNA gibi incelemelerdir. Sonradan BG YO-İFİ için belirteç olarak dahil edilmiştir. Aksine PCR gibi moleküler testler ise tanımlamalara katılmamıştır (27).

Kısaca kanıtlanmış İFİ fungal invazyonun histopatolojik veya sitopatolojik olarak gösterilmesini veya normalde steril olan ve radyolojik olarak anormal olan bölgeden alınan kültür pozitifliği gerektirir. YO-İFİ tipik konak faktörleri olan hastalarda klinik veya mikrobiyolojik kriter olarak tanımlanır. DO-İFİ ise konak faktörlerine sahip ancak mikrobiyolojik kriterlere sahip olmayan olguları ifade eder (27).

Tablo-1, 2, 3 ve 4'te EORTC-MSG'ye göre invaziv fungal hastalık tanı kriterleri görülmektedir.

Tablo-1: EORTC/MSG İnvaziv fungal infeksiyon tanı kriterleri
Kanıtlanmış invaziv fungal infeksiyonlar

<p><i>Derin Doku Enfeksiyonları</i></p>	
<p>Küfler*</p> <p>Doku hasarı kanıtıyla (mikroskopik olarak veya görüntüleme) birlikte iğne aspirasyonu veya biyopsi örneğinde hif veya sferil (maya formu olmayan filamentöz mantarlar) saptanması</p> <p>VEYA</p> <p>İdrar ve müköz membranlar hariç, klinik ya da radyolojik olarak enfeksiyon ile uyumlu bulgular saptanan ve normalde steril olan bir vücut bölgesinden alınan örnekten pozitif kültür</p>	<p>Mayalar*</p> <p>Müköz membranlar hariç iğne aspirasyonu veya biyopsi örneğinde maya hücreleri ve/veya psödohiflerin görülmesi</p> <p>VEYA</p> <p>İdrar, sinüsler ve müköz membranlar hariç klinik ya da radyolojik olarak enfeksiyon ile uyumlu bulgular saptanan ve normalde steril olan bir vücut bölgesinden steril bir girişimle alınan örnekten pozitif kültür</p> <p>VEYA</p> <p>BOS'da kriptokok için mikroskopi (çini mürekkebi, müsikarmin boyası) veya antijen pozitifliği</p>
<p>Fungemi</p> <p>Küfler*</p> <p>İlgili organizmayla uyumlu klinik belirti ve bulgularla birlikte <i>Aspergillus</i> spp. ve <i>P. marneffeii</i> dışındaki <i>Penicillium</i> spp. hariç pozitif kan kültürü</p> <p><i>*Mümkünse cins veya tür düzeyinde tanımlama yapın</i></p>	<p>Mayalar*</p> <p>İlgili organizmayla uyumlu klinik belirti ve bulguların olduğu hastalarda perkütan kan kültüründe <i>Candida</i> ve diğer mayaların üremesi</p>
<p>Endemik Fungal Enfeksiyonlar (Histoplazmosis, blastomikozis, koksidioidomikozis ve parakoksidioidomikozis):</p> <p>Sistemik veya sadece akciğerlerle sınırlı; fungal infeksiyona bağlı semptomları olan bir konakçıda ilgili bölgeden yapılan kültürle kanıtlanmalı. Kültürler negatif ise veya yapılamıyorsa, serolojik destekle birlikte uygun morfolojik yapılar histopatolojik olarak gösterilmelidir.</p>	

Tablo-1: Devamı

YO-İFi ve kanıtlanmış İFi kriterleri

Konakçı Faktörleri

1. Nötropeni: 10 günden uzun süreyle PMN<500/mm³
2. Yüksek riskli hastalarda geniş spektrumlu uygun antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen 96 saatten uzun süren persistan ateş
3. Vücut ısısının >38°C veya <36°C olması ve aşağıdaki predispozan nedenlerden herhangi biri :
 - a. Son 60 gün içinde uzun süren nötropeni (>10 gün)
 - b. Son 30 gün içinde anlamlı immunosupresif ajan kullanımı
 - c. Daha önceki bir atakta kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı invaziv fungal enfeksiyon
 - d. Birlikte semptomatik AIDS bulunması
4. GVHH belirti ve bulguları
5. Son 60 gün içinde uzun süreli (>3 hafta) kortikosteroid kullanımı

Mikrobiyolojik Kriterler

1. Kültürde küf (*Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Zygomycetes*, *Scedosporium* spp. dahil) üremesi
Balgam, BAL örneklerinden *C. neoformans* veya endemik bir fungal patojen üremesi
2. Sinüs aspiratının kültüründe küf üremesi veya sitoloji/direkt mikroskopide küf saptanması
3. Balgam, veya BAL örneklerinde sitoloji/direkt mikroskopide küf veya *Cryptococcus* saptanması
4. BAL, BOS veya > 2 kan örneğinde pozitif *Aspergillus* antijeni
5. Kanda kriptokokkal antijen pozitifliği
6. Steril vücut sıvılarının sitoloji/direkt mikroskopisinde fungal elemanlar
7. İdrar kateteri olmadığı durumlarda iki idrar kültüründe maya üremesi
8. İdrar kateteri olmadığı durumlarda idrarda *Candida* silendirleri
9. Kan kültüründe *Candida* spp. üremesi
10. Kan, idrar veya BOS örneklerinde *Histoplasma capsulatum* antijen testi pozitifliği

Tablo 1. Devamı	
Klinik Kriterler	
Mikrobiyolojik kriterlerin yeriyile ve halihazırdaki episodla ilişkili olmalı	
Majör	Minör
<p>Alt solunum yolları enfeksiyonu</p> <p>BT görüntülemesinde aşağıdaki yeni infiltrasyonlardan herhangi biri: halo belirtisi, hava-hilal belirtisi veya konsolidasyon alanında kavite</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. ASYİ semptomları (öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, dispne) 2. Plevral frotman bulgusu 3. Majör kriter oluşturmayan yeni infiltrasyon 4. Plevral effüzyon
<p>Sinonazal Enfeksiyon</p> <p>Sinüslerde invaziv enfeksiyon düşündüren radyolojik bulgular (ör: sinüs duvarlarının erozyonu, enfeksiyonun komşu yapılara geçmesi, yaygın kafa kaidesi harabiyeti)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Üst solunum yollarına ilişkin semptomlar (burun akıntısı, burun tıkanıklığı vb.) 2. Burunda ülserasyon veya nazal mukozada eskar veya epistaksis 3. Periorbital şişlik 4. Maksiller hassasiyet 5. Sert damakta siyah nekrotik lezyon veya perforasyon
<p>Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu</p> <p>SSS enfeksiyonunu düşündüren radyolojik bulgular (ör: mastoidit veya diğer parameningeal odaklar, ektradural ampiyem, intraparenkimal beyin veya spinal kordda kitle lezyonu)</p>	<p>(Kültür ve mikroskopide BOS'da başka patojenlerin ve malign hücrelerin saptanmaması)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fokal nörolojik semptomlar ve belirtiler (fokal nöbetler, hemiparezi ve kranial sinir paralizileri dahil) 2. Mental değişiklikler 3. Meningeal irritasyon bulguları 4. BOS biyokimyası ve hücre sayısında anormallikler (Kültür ve mikroskopide başka bir etkenin olmaması ve malign hücre saptanmaması koşuluyla)
<p>Dissemine Fungal Enfeksiyon</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Başka bir şekilde açıklanamayan papüler veya nodüler deri lezyonları 2. Hematojen fungal koryoretinit veya endoftalmi düşündüren intraoküler bulgular 	
<p>Kronik Dissemine Kandidiyazis</p> <p>Karaciğerde ve/veya dalakta BT, MRG veya USG ile gösterilen küçük, periferik hedef-benzeri lezyonlar ("Bull's eye") ve alkalen fosfataz yüksekliği</p>	
<p>"Düşük olasılıklı" Kandidemi</p> <p>Kan kültüründe <i>Candida</i> üreyen hastada enfeksiyon belirti veya bulgularının olmaması</p>	

Tablo-2: Kanıtlanmış invaziv fungal hastalık (endemik mikozlar hariç)
(EORTC/MSG 2008)

ANALİZ	KÜF	MAYA
MİKROSKOPİK ANALİZ: (STERİL MATERYAL)	Histopatolojik veya direkt mikroskopik incelemelerde, ince iğne aspirasyonu veya biyopsi örneklerinin immünohistopatolojik, sitopatolojik incelenmesinde hif veya maya formlarının saptanması	Steril bölgelerden alınan (müköz membranlar hariç) biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsi örneklerinin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemelerinde maya hücrelerinin (<i>Cryptococcus</i> için kapsül antijeni, <i>Candida</i> için pseudohif veya gerçek hifaların) varlığı
KÜLTÜR (STERİL MATERYAL)	Steril prosedürlerle normal steril veya klinik veya radyolojik alanlardan (bronkoalveolar lavaj, kraniyal sinüs kavimleri ve idrar örneği hariç) alınan örneklerde küf formların gözlemlenmesi	Steril prosedürlerle normal steril veya klinik veya radyolojik alanlardan alınan örneklerde maya formların gözlemlenmesi
KAN	Kan kültüründe üreme (örneğin <i>Fusarium</i> türleri)	Kan kültüründe üreme (<i>Cryptococcus</i> veya <i>candida</i>) veya maya benzeri fungus üremesi (<i>Trichosporon</i>)
SEROLOJİK ANALİZ	Uygun değil	Cryptococcal antijen (Beyin omurilik sıvısında) varlığı

Tablo-3: Endemik mikozis dışında YO-İFİ kriterleri (EORTC/MSG-2008)

<p>KONAKÇI FAKTÖRÜ;</p> <ul style="list-style-type: none">• Nötropeni; 10 günden uzun süre ile PMN <500/mm³• Allojenik kök hücre transplant öyküsü• Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (ortalama minimum doz 0.3 mg/kg/gün dozunda ve >3 hafta süre ile)• T hücre immünoşüpresanları ile tedavi alan (örneğin siklosporin, TNF alfa blokerleri, spesifik monoklonal antikorları örneğin alemtuzumab gibi veya nükleozid analogları ile tedavi) hastalar• Ciddi immün yetmezliği olan (örneğin kronik granülomatöz hastalık, ciddi kombine immün yetmezlik gibi) hastalar <p>KLİNİK KRİTERLER;</p> <ul style="list-style-type: none">• Alt solunum yolu fungal hastalık; Bilgisayarlı tomografide 3 bulgudan biri;<ol style="list-style-type: none">1. Dens iyi sınırlı lezyon (halo işareti ile birlikte veya değil)2. Hava-hilal işareti3. Kavite• Trakeobronşitis; Trakeobronşial ülserasyon, nodül, pseudomembran, plak veya bronkoskopik görüntüleme- de eskar• Sinonazal enfeksiyon; Görüntülemelerde sinüzit ile birlikte 3 bulgudan biri;<ol style="list-style-type: none">1. Akut lokalize ağrı2. Nazal ülser siyah eskar ile birlikte3. Paranasal sinüslerde kemik bariyere doğru genişleme, orbitaya ilerleme• Santral sinir sistemi enfeksiyonu; Bulgulardan biri;<ol style="list-style-type: none">1. Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı2. BT, MRI'de meningeal tutulum• Dissemine kandidiazis; Kandidemi epizodundan 2 hafta öncesinden 2 bulgudan birisinin olması;<ol style="list-style-type: none">1. Küçük hedef benzeri kitlelerinin (boğa gözü) dalak veya karaciğerde olması2. Oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudasyon varlığı <p>MİKOLOJİK KRİTERLER;</p> <ul style="list-style-type: none">• Direkt test (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür) Küf için balgam, bronkoalveoler lavaj sıvısı, bronşial fırça veya sinüs aspirat örneklemesinden birinde;<ol style="list-style-type: none">1. Küfe ait fungal elementlerin varlığı2. Kültürde küf üremesi (örneğin, Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes veya Scedosporium türleri)• İndirekt test (antijen veya hücre duvar yapılarını belirlemek) Aspergillozis<ol style="list-style-type: none">1. Plazma, serum, bronkoalveoler lavaj sıvısı veya beyin omurilik sıvısında galaktomannan antijeninin varlığının tesbiti Cryptococcus ve zygomycosis dışında oluşan diğer invaziv fungal hastalıklarda; Serumda β-D-glucan varlığı
--

Tablo-4: İnvaziv fungal infeksiyon tanımlamaları

Kanıtlanmış İFİ (Proven)
Steril olarak alınan infekte dokunun histopatolojik incelemesinde pozitiflik ve/veya aynı örnekten pozitif kültür
Yüksek olasılıklı İFİ (Probable)
İFİ için klinik kriterler ve İFİ düşündürülen radyolojik bulgular ve hastalık bölgesinden pozitif kültür (balgam, bronko-alveolar lavaj sıvısı bronşial fırça veya sinüs aspirat gibi steril kabul edilmeyen örneklerde) ve pozitif seroloji (galaktomannan, β -glukan)
Düşük olasılıklı İFİ (Possible)
İFİ için klinik kriterler ve/veya İFİ düşündürülen radyolojik bulgular

7. *Aspergillus* İnfeksiyonlarında Tanı

7.1. Radyolojik Tanı

İA'da fungusun giriş yerinin genellikle akciğer olmasına karşın akciğer grafisi yeterli bilgi vermez ve çoğu zaman normal olabilir. Akciğer, sinüs ve beyinde İA'dan şüpheleniliyorsa, tanının düşünüldüğü andan itibaren 24 saat içinde yapılan BT veya MRI ile görüntülenmesi, tanı için geçen zamanı altı günden bir güne indirebilir (28).

İPA'nın tanısında, özellikle de erken dönemde şüphesiz ki radyolojik tetkiklerin önemi fazladır. Özellikle YÇBT akciğerdeki *Aspergillus* infeksiyonunun erken dönem bulgularının görüntülenmesinde değerlidir. Anjiöinvaziv hastalıkta orta veya geniş çaplı arterlerin fungal hif tıkaçları ile tıkanması sonucunda kanamalı, infekte infarktlar gelişir. Bunun sonucunda da İPA'nın göstergesi olarak kabul edilen iki radyolojik işaret ortaya çıkar: "halo" işareti ve "hava-hilal" işareti. "Halo" işareti nodüler bir infiltrasyon ve çevresinde buzlu cam dansitesinden oluşur. İPA'nın erken bulgusu olarak nötropenik dönemde %95-96 oranında görülür (29, 30). Ortadaki infiltrasyon santral fungal nodülün, çevredeki halo da kanama ve koagülasyon nekrozunun göstergeleridir. Nekroz ilerleyip kavitasyona giderken, nodülün kontrakte olmasıyla "hava-hilal" işareti oluşur. Nötropeniden çıkan hastada İPA'nın geç dönem işareti olarak görülen "hava-hilal" işareti, İPA için özgül

olmamakla beraber özellikle hematolojik maligniteli hastalarda büyük olasılıkla fungal infeksiyonun göstergesidir (31). Seri BT'ler ile hastanın izlenmesi ve mümkün olursa erken dönemde cerrahi tedavi ile kombine edilmesi İPA'lı olgularda prognozu iyileştirmektedir (29).

7.2. Mikrobiyolojik Tanı

Taze yaymanın doğrudan incelemesinde potasyum hidroksit tek başına veya kalkuflor beyaz ile beraber kullanılabilir (28). Doku örneklerinde ise Gomori metanamin gümüş boyası en iyi görüntülemeyi sağlar. Periyodik asid Schiff boyası septalı hifleri gösterebilir. Hematoksilen-eozin ile canlı doku bazofilik, ölü doku eozinofilik olarak izlenebilir ancak güvenilir değildir. Akut İA'da tipik hyalin septalı hifler paralel veya radyal olarak uzanım gösterebilir. Aspergillomda ise genellikle birbirinin içine girmiş hifler şeklinde görülür. Kronik formlarda hifler tipik yapılarını kaybederek şişer ve septaları belirsizleşebilir. *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri benzer mikroskopik görünüme sahiptir; bu, ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Mikrobiyolojik tanı için örnek alınan bölge kültürün duyarlılık ve özgülüğünü belirleyen faktörlerdendir. Hastanın trombositopenisi, hipoksemisi ve kritik durumu sebebiyle invaziv işlemler genellikle yapılamaz ve bu da antemortem tanı konulmasını zorlaştırır (32).

Kan, BOS ve kemik iliği örneklerinden yapılan kültürlerde *Aspergillus* nadiren ürer. *Aspergillus* türleri anjioinvaziv olmalarına rağmen tüm İA olgularının %10'undan az bir bölümünde kan kültürü üremesi mevcuttur (33). Biyopsi, transtrakeal aspirasyon ve balgam örnekleri kullanılabilir ancak müköz membran ve deriden alınan yaymalar uygun değildir. Steril olmayan bir bölgeden alınan kültürde üreyen izolatın etken olup olmadığını belirlemek her zaman mümkün olmaz. Lösemi, kök hücre transplantasyonu alıcıları gibi ciddi immün sistem baskılanması olan yüksek riskli hastalardan alınan örneklerdeki üremeler %80-90 oranında invaziv hastalık göstergesidir (24). Biyopsi ile alınan kültürlerdeki üreme daha değerlidir, ayrıca biyopsi histopatolojik doğrulamaya olanak verir. İA'da kan kültürünün yararı çok sınırlıdır. Örnekler optimal olarak 28-30°C'de besiyerlerine ekilmelidir. Vücut ısısında veya yakınında (35-37°C) üreyen türlerin patojen olma olasılığı daha

yüksektir. Kültür üremeleri her ne kadar kontaminasyon sonucu olabilirse de hasta ve risk faktörleri de göz önüne alınarak mutlaka kolonizasyon ve invaziv hastalık açısından değerlendirilmelidir.

7.3. Kültür Dışı Tanı Yöntemleri

7.3.1. Galaktomannan Antijeni Tayini

İA'nın hızlı tanısında kültür dışı yöntemler de kullanılmaktadır (26). Antikor testleri geliştirilmiş olmasına rağmen, immun sistemi baskılanmış hastalarda antikor yanıtı iyi olmadığından tanıda sınırlı yarar sağlamaktadır (13). Galaktomannan (GM), İA'lı hastaların serumunda saptanabilen *Aspergillus*'a ait polisakkarid yapıda hücre duvar komponentidir (34). İA tanısı için, lateks aglütinasyon testine göre limiti 10 kat düşürerek GM'yi 0,5 ng/ml kadar düşük konsantrasyonlarda saptayabilen monoklonal antikor kullanan bir sandvic ELISA testi lisans almıştır (Platelia *Aspergillus*, Sonofi Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, France; BioRad, Redmond, Washington) (13). Lösemi nedeniyle kemoterapi uygulanan ağır nütropenik ve flukonazol profilaksisi altındaki kemik iliği nakli yapılmış hastalarda İA'nın tanısı için GM'nin rolü araştırılmıştır (35). Bu çalışmalarda duyarlılık %67-100, özgüllük ise %86-99 arasında değişmektedir (36). Yine seri izlem yapıldığında GM testinin İA tanısını ortalama 6-14 gün öne çektiği gösterilmiştir (34). Ancak, hastaların immün durumu, anti-GM antikorlarının varlığı, diyet, antifungal ve antibakteriyel tedavi, GM testinin performansını ve değerlendirilmesini etkileyebilmektedir (35).

Piperasilin-tazobaktam olmak üzere beta-laktam antibiyotik alanlarda, tahıl ürünleri, makarna, ek besleyici gıdalar, gıda üretiminde sıklıkla kullanılan *A. oryzae*'nin fermentasyon ürünleriyle üretilen soya fasülyesi tüketen kişilerde yanlış pozitiflikler olabilmektedir. Serum dışı sıvılarda özellikle BAL sıvısında GM testinin duyarlılığı yüksekken, özgüllüğü düşüktür (6).

7.3.2. B-D-glukan Tayini

B-D-glukan (BG), *Zygomycetes* veya *Cryptococcus neoformans* dışındaki birçok patojenik maya ve filamentöz mantarların hücre duvar komponentidir. BG'nin 1 pg/ml seviyelerini bile saptayabilen oldukça duyarlı

kalorimetrik bir test ticari olarak bulunmaktadır. Sınırlı çalışmalarda duyarlılık %55-100, özgüllük %52-100 olarak bildirilmiştir (36, 37). Bakteriyel infeksiyon, siroz, hemodiyaliz, abdominal cerrahi, kemoterapi ve antibiyotik uygulaması durumlarında yanlış pozitiflikler bildirilmiştir (6). BG testinin daha düşük oranda duyarlı ve tekrarlanabilir olduğu, İA'da GM testine göre daha geç pozitifleştiği kabul edilmektedir (38). Yeni bir çalışmada ise, hematolojik maligniteli yüksek riskli nötropenik hastalarda GM ve BG testlerinin kombine kullanımının duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığı bildirilmiştir (39). BG testi, GM testine göre daha geniş bir mantar spektrumuna sahiptir. Bu nedenle invaziv mantar infeksiyonu için yüksek risk taşıyan hastalarda preemtif tedavi endikasyonunu genişletebilmektedir.

7.3.3. Moleküler Tanı Yöntemleri

***Aspergillus* Nükleik Asitlerini Saptayan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)**

PCR testinin İA'nın erken tanısındaki değeri giderek artmaktadır. PCR testi, hızlı tanı şansı vermekte ve *Aspergillus* yanında diğer fırsatçı mantarları cins düzeyinde saptayabilmektedir (40). PCR'nin duyarlılığı mükemmel olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Yanlış pozitiflikler de yaygın olarak görülmektedir (6). Ayrıca, örnek tipi (serum, BAL sıvısı), amplifikasyon yöntemi (nested veya konvansiyonel PCR), protokol (real-time kantitatif veya konvansiyonel PCR) ve primer secimi (*Aspergillus* veya tüm küf, tüm fungal primerler) gibi konular hala standardize edilmemiştir. Ticari sistemlerin henüz olmaması İA tanısındaki kullanımını kısıtlamaktadır.

7.3.4. Testlerin Birlikte Kullanımı

İA tanısı için kültür dışı yöntemlerde duyarlılığın yeterli olmaması ve infeksiyonun herhangi bir döneminde pozitifleşebilmeleri nedeniyle, bu testlerin kombine edilmesi üzerinde durulmuştur (13). Florent ve ark. (41) antifungal profilaksi alan hematolojik maligniteli hastalarda PCR ve GM testlerinin birlikte kullanımının duyarlılığı %83,3, negatif tahmin değerini ise %97,6 oranında arttırdığını bildirmişlerdir. Buna rağmen bu kombinasyonun özgüllüğü ve pozitif tahmin değerini azalttığı bildirilmiştir. Ayrıca 11'inin İA tanısı aldığı 40 hematolojik maligniteli yüksek riskli hastada yapılan küçük bir

geriye dönük çalışma, GM ve BG testlerinin kombine edilmesiyle duyarlılık ve negatif tahmin değerleri etkilenmeden özgüllük ve pozitif tahmin değerinin %100 yükseldiğini göstermiştir (39). Sonuç olarak, klinik bulgular ile birlikte radyolojik, mikrobiyolojik ve serolojik tanı testlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir. İnvaziv aspergillozun tanısında bir standardizasyon sağlanarak önemli bir ilerleme kaydedilmesine rağmen, *Aspergillus* infeksiyonlarının üçte birinden fazlasında ölüm öncesi tanı konulamamaktadır (6, 26).

8. *Candida* İnfeksiyonları

Hematolojik kök hücre transplant (HKHT) hastalarında İFİ'lerin en sık nedeni *Candida* infeksiyonlarıdır ve geniş serilerde % 11-12.5 oranında geliştiği bildirilmiştir (42-44). Ancak flukonazol profilaksisi *Candida* infeksiyon sıklığında belirgin bir azalma sağlamıştır. Çoğu hastada infeksiyon endojen orijindir. Kemoterapi ve/veya radyoterapi ile bütünlüğü bozulmuş gastrointestinal sistem mukozasından veya intravenöz kateterler yolu ile kana geçebilir (45). Sistemik *Candida* infeksiyonunun en sık nedeni *C. albicans* ve *C. tropicalis* olmasına karşın, flukonazol profilaksisi HKHT alıcılarında etken olan *Candida* türlerinde bir değişime yol açmıştır. *C. albicans* ve *C. tropicalis* sıklığında rölatif bir azalma gözlenirken, flukonazol dirençli *C. krusei* ve *C. glabrata* infeksiyonlarında artış saptanmıştır (46). *Candida* infeksiyonlarında gelişebilecek klinik tablolar (45):

1. Yüzeysel mukozal kolonizasyon/infeksiyon (orofaringeal, özafageal, vaginal kandidiyazis, sistit)
2. Kandidemi (fungemi)
3. Akut dissemine kandidiyazis
4. Kronik dissemine (hepatosplenik) kandidiyazis
5. Tek organ *Candida* infeksiyonu

Candida infeksiyonlarının hematojen yayılımı sırasında en sık etkilenen organlar, böbrekler, beyin, kalp, akciğerler, karaciğer, dalak, deri, gözler, kaslar, kemik ve eklemlerdir. Etkilenen organda multipl küçük mikro

veya makro abseler gelişir. Bununla birlikte bu abseler ölmeden önce nadiren ultrasonografi ile belirlenebilecek büyüklüğe ulaşırlar; ancak karaciğer, dalak ve böbreklerde abdominal BT ile belirlenebilir (45).

Kandidemi, hematolojik maligniteli hastalarda ve kemik iliği transplant alıcılarında en sık fungemi nedenidir. Rölatif olarak asemptomatik olan hastalarda en önemli bulgu antibiyotiklere yanıtız refrakter ateştir. Kandidemi süresinin uzaması doku invazyonu ile akut dissemine infeksiyonun gelişimine yol açacaktır (44, 47). Kandida fungemisinin 1. gününde doku invazyonu hastaların %50'sinde söz konusu iken, 7. günden sonra bu oran %80'e ulaşır. Tek başına fungemide mortalite %39 iken, doku invazyonu gösteren olgularda %90'dır (44). Akut dissemine kandidiyazisli hastalarda süregen ateşe ilave olarak maküler veya eritematöz deri lezyonları, kas ve eklem ağrıları görülebilir, böbrek fonksiyonları bozulabilir, antifungal tedaviye ilave olarak hemodinamik destek gerektirecek hipotansiyon ve multiorgan yetmezliği gelişebilir. Kronik dissemine veya hepatosplenik kandidiyazis olarak tanımlanan klinik tablo, hasta nötropeniden çıkmasına karşın devam eden ateş ve BT'de karaciğer ve/veya dalakta abse odaklarını yansıtan multipl küçük hipodens lezyonlar ile karakterizedir. Nötropenik dönemde gelişen bu infeksiyonda lezyonlar ancak hasta nötropeniden çıktıktan sonra görünür hale gelir (48). Sağ üst kadranda ağrı, duyarlılık, transaminazlarda hafif, alkalen fosfatazda daha belirgin yükselme eşlik edebilen diğer bulgulardır. Akut dissemine kandidiyazisten farklı olarak fungemi, hipotansiyon veya multiorgan yetmezliğinin eşlik etmesi nadirdir. Deri döküntüleri ve endoftalmit görülebilir. CRP belirgin yüksektir. BT'de karaciğer, dalak yanı sıra diğer organlarda da lezyonlar saptanabilir. Tanı biyopsi örneklerinin patolojik incelemesi ile konur. Biyopsi materyalinin kültürü sıklıkla negatif kalır. Yeterli antifungal tedavi ile steril hale gelse bile abseler radyolojik olarak görüntülenmeye devam edebilir (45, 48-50).

9. Diğer Fungal İnfeksiyonlar

Candida ve *Aspergillus* türleri dışında patojenlerin etken olduğu fungal infeksiyonlar HKHT alıcılarının yaklaşık %1-2'sinde tanımlanmıştır (44, 51). En sık bildirilen *Fusarium* infeksiyonlarıdır. Nonkandidal İFİ'lerin %8'ini *Fusarium* infeksiyonları oluşturmuştur (52). Aspergillozis infeksiyonuna benzer klinik tablo oluşturduğu ve sıklıkla hastalar bu organizmaya karşı sınırlı etkinliğe sahip amfoterisin B ile tedavi edildiği için erken tanı önemlidir. İnfeksiyonların çoğunluğu engrafman sonrası dönemde gelişir. En sık başlangıç bulgusu antibakteriyel ve antifungal tedaviye yanıtız ateştir. Akciğer tutulumu, çoğunlukla bilateral nonspesifik infiltrasyonlar veya nodüler lezyonlar şeklinde olmak üzere sık görülür (%84). Maksiller-ethmoidal sinüzit, ağrılı derialtı nodülleri veya santral nekrozlu eritematöz metastatik deri lezyonları sık görülen diğer bulgulardır (53). İnfeksiyöz ajanın giriş yeri açısından solunum sistemi yanı sıra derinin önemli bir rolü vardır. İnfeksiyon dökümentasyonu kan ve onikomikozlu hastalardan tırnaktan ve sellülitli deri lezyonlarından yapılabilir (53). Ensefalit etkeni olarak da bildirilmiştir (54). Mukormikozis kemik iliği transplant hastalarında %0.9 oranında bildirilmiştir (54). Nötropenik dönemde veya engrafman oluştuktan sonra gelişebilir. Sinonazal, rinoserebral, pulmoner, disemine infeksiyon yapabilir (55-57). *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* etken olabilir. Rinoserebral mukormikozis sinüzit ve ağrısız, siyah renkli palatal veya nazal septal nekrotik doku ile karakterizedir. Hepatik mukormikoz da bildirilmiştir (58). Lokalize sinonazal infeksiyon tedaviye yanıt verebilmesine karşın, genellikle hızlı bir klinik seyirle ölümcül sonlanır (55, 57). Kemik iliği transplant hastalarında lokalize invaziv sinonazal infeksiyon nedeni olarak *Alternaria* türleri de tanımlanmıştır (59). Başlangıçta semptomlar genellikle siliktir ve nedeni belirlenemeyen ateşin araştırılması sırasında nazal lezyonlar belirlenebilir. Nötropenik dönemde gelişir. Sistemik antifungal tedavi ve cerrahi debridman ile çoğu olgu iyileşme ile sonuçlanır. *Cryptococcus neoformans* özellikle hücrel immunité bozukluğu olan hastalarda fungal menenjitin sık bir nedeni olarak tanımlanmıştır. İnfeksiyon başlangıcı dramatik nörolojik bulgular olmaksızın

sinsi olabilir. Serebrospinal sıvıda çini mürekkebi boyasında gösterilerek veya kriptokokal antijen varlığı saptanarak tanı konulabilir (45).

10. Antifungal Tedavi Stratejileri

Antifungal tedavide önemli ilerlemelere rağmen İA'da güncel tedavi seçeneklerinin başarısı sınırlı kalmıştır. Tedavi başarısı, konağın immun durumu ve tanı anında infeksiyonun yaygınlığı gibi birçok faktöre bağlıdır (13). Genel olarak, invaziv fungal infeksiyonların önlenmesi ve tedavide profilaksi, empirik antifungal tedavi, preemtif antifungal tedavi ve kanıtlanmış fungal infeksiyonun tedavisi olmak üzere başlıca dört strateji uygulanmaktadır (Tablo-5) (60).

Tablo-5: İnvaziv fungal infeksiyonların önlem ve tedavi stratejileri (60)

Strateji	Tanımlama
Profilaksi	İnfeksiyon riskinin yüksek olduğu dönemde fungal infeksiyonları önlemek üzere antifungal tedavinin başlanması
Empirik Tedavi	Febril nütropenik hastalarda mevcut antifungal tedavinin değiştirilmesi veya başlanması. Genellikle ateşi 4-7 günlük uygun antibakteriyel tedaviye rağmen devam eden ve kaynak tespit edilemeyen hastalara verilen tedavidir.
Preemtif Tedavi	Empirik tedaviye benzer. Erken İFİ tedavisi amaçlanmaktadır. Ancak, radyolojik bulgular, laboratuvar belirteçler veya her ikisi İFİ tanısını desteklemektedir.
Kanıtlanmış İFİ Tedavisi	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Mantar Çalışma Grubu kriterlerine göre kesin veya olası İFİ varlığı.

10.1. Profilaktik Yaklaşım

İnvaziv mantar infeksiyonlarının tanısının güç olması, tedavide gecikilmesi durumunda mortalite ve morbiditelerinin yüksek olması, infeksiyon tüm bulgularıyla ortaya çıktığında prognozun kötü olması, bu infeksiyonları önlemeye yönelik (profilaktik) yaklaşımları gündeme getirmiştir

(60). Profilaksi, invaziv mantar infeksiyonu gelişme riski olan tüm hastalara antifungal ilaç uygulanmasıdır (61). Antifungal profilaksi özellikle 1980'li yıllarda kök hücre alıcılarında *Candida spp.*'nin neden olduğu invaziv infeksiyonların önlenmesi söz konusu olunca gündeme gelmiştir. Yan etkisi düşük ve kolay uygulanabilir bir ilaç olan flukonazolün kullanıma girmesi primer antifungal profilaksiyi mümkün kılmıştır. Kök hücre alıcılarında profilaktik flukonazol kullanımının sağ kalımı artırdığını gösteren çalışmaların yayımlanmasıyla birlikte pek çok merkez bu hasta grubuna rutin olarak flukonazol profilaksisi uygulamaya başlamıştır (62). Flukonazolün bu endikasyonla yaygın kullanımı ise beraberinde flukonazol dirençli kandida kökenleri ve küfler ile gelişen infeksiyonların artışını getirmiştir. Yeni geliştirilen antifungal ajanların (itrakonazol, posakonazol vb.) düşük yan etkiye ve geniş etki spektrumuna sahip olmaları, profilaktik yaklaşımda kullanılmalarının yolunu açmıştır. Bu ilaçlar sayesinde *Candida* türleri için standart olan profilaktik yaklaşım küfler için de uygulanabilir hale gelmiştir. Profilaktik antifungal kullanımında başarıyı belirleyen temel faktör doğru hasta seçimidir. Hangi grup hastada profilaktik uygulamanın faydasının, ilacın potansiyel yan etkilerine ve direnç sorunu gibi istenmeyen etkilere üstün geleceği iyi belirlenmelidir (62). Örneğin, akut myeloid lösemi (AML) veya myelodisplastik sendrom (MDS) nedeniyle indüksiyon tedavisi alan hastalar ve GVHH'si olan allojeneik kök hücre alıcılarında profilaktik olarak posakonazol kullanılmasının invaziv fungal infeksiyonları azalttığı gösterilmiştir (63-64). Ancak diğer hasta gruplarına yönelik olarak da benzer şekilde randomize kontrollü çalışmalar yapılması gereklidir.

Sekonder Antifungal Profilaksi

Daha önce invaziv aspergilloz geçirmiş olan hastaların yeniden bağışıklık baskılayıcı tedavi almaları durumunda infeksiyonun nüks etmesi ve buna bağlı ölüm riski artmaktadır (60). Profilakside kullanılabilecek güvenli ve etkili ajanların geliştirilmesi bu hastaların profilaktik yaklaşım için aday olmalarını sağlamıştır. Ancak invaziv aspergillozun nüks etmesine neden olan faktörler ve bunu engellemek için yapılması gerekenler henüz tam olarak bilinmemektedir. İnvaziv aspergillozun patogenezinin tam olarak

çözömlenmemiş olması bu alandaki araştırmalarda en önemli sorunlardan biridir. Bugün için sekonder profilaksi antifungal tedavi rehberlerinde rutin olarak önerilen bir uygulama değildir (65).

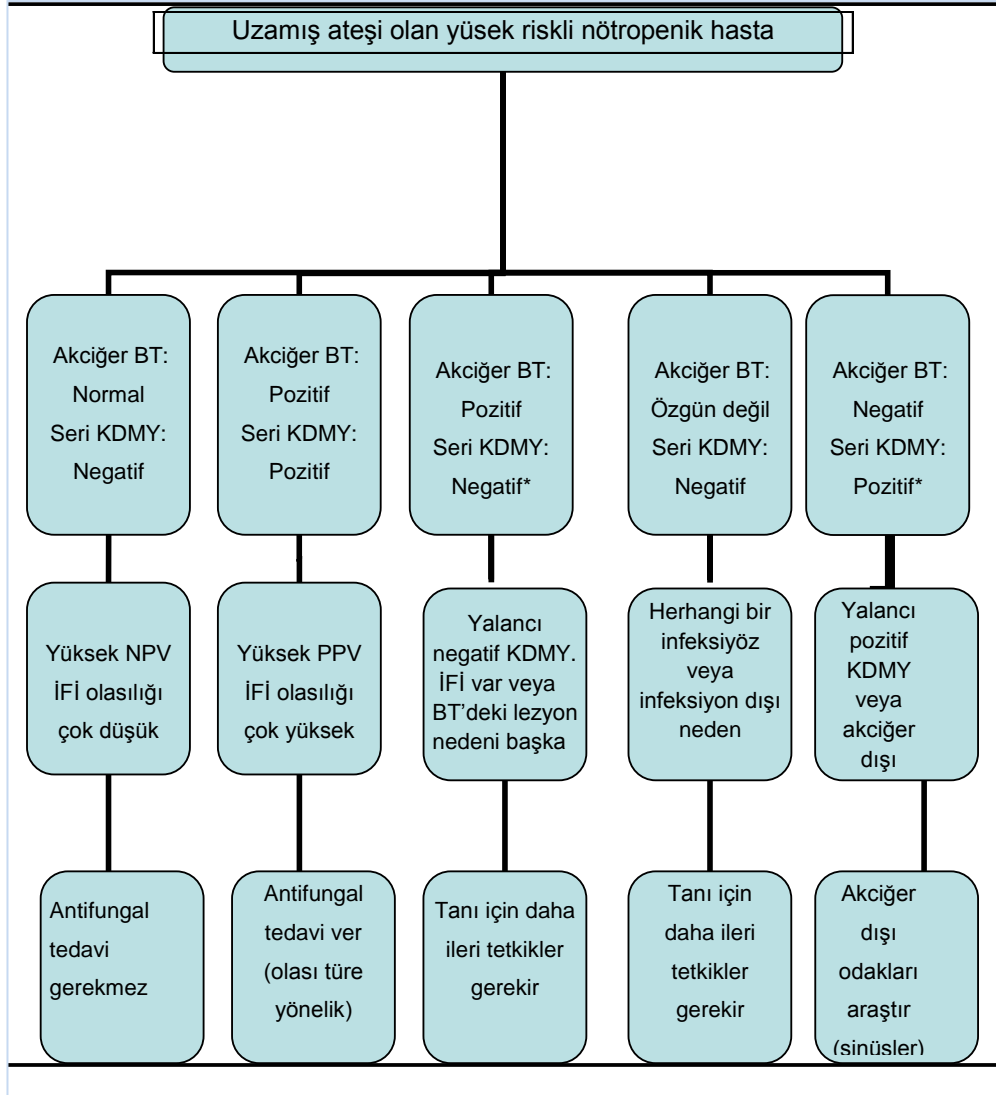
10.2. Empirik Tedavi

Nötropenik hastalarda nötropeni nedeniyle inflamasyon belirtileri silitir. Bu nedenle infeksiyon odağının tesbiti çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte hastanın durumu hızla bozulup saatler içerisinde eksitus olabileceği için antimikrobiyal tedavinin başlanması aciliyet teşkil etmektedir. Durum böyle olunca nötropenik hastalarda antimikrobiyal başlamaktaiki tek kriter hastanın ateşinin yükselmesi olmaktadır. Febril nötropeni ile ilgili yayımlanmış ulusal ve uluslararası rehberlerde tedaviyi yönlendiren bulgu hastanın ateşinin olmasıdır (66, 67). Buna göre ateşi olan nötropenik hastaya öncelikle geniş spektrumlu antibiyotikler empirik olarak başlanmaktadır. Nötropenik hastalarda mantar infeksiyonlarının tanısı zordur ve tanı koymak için harcanacak zaman prognozu olumsuz yönde etkileyecektir (68). Nötropenik hastalarda gelişen mantar infeksiyonları ne kadar erken tedavi edilirse sonuç o kadar iyi olmaktadır (69). Kılavuzlarda, bu verilerden hareketle antimikrobiyal tedavinin 3-5. gününde halen ateşi devam eden hastalara antifungal tedavi başlanması önerilmektedir (66, 67). Hastanın ateşinin temel kriter olarak kabul edildiği bu tedavi yaklaşımı "empirik tedavi" olarak nitelendirilir. Bu yaklaşımla febril nötropenik hastaların yaklaşık üçte ikisi antifungal tedavi almaktadır. Ancak bu şekilde antifungal tedavi başlanan olguların neredeyse %90'ında gerçekte mantar infeksiyonu yoktur ve hastalar gereksiz yere toksik ve pahalı bir tedaviyle karşı karşıya kalmaktadırlar (70). Bu durum ateşin tedaviyi yönlendiren temel kriter olmasından kaynaklanmaktadır ve şaşırtıcı değildir. Ateş, invaziv mantar infeksiyonuna özgü bir bulgu değildir. İnfeksiyöz ve infeksiyon dışında pek çok farklı neden ateşe sebep olabilir. Ateşi tek başına yanıt veya yanıtızlık kriteri olarak kullanmak ve buna dayanarak antifungal tedavi başlamak hataya sebep olabilir (71, 72). Empirik tedavinin mantar infeksiyonlarının erken tedavisini sağladığı tezi de tartışmaya açıktır. Nötropenik hastalarda daha ateş yokken mantar infeksiyonu tespit edilebilmektedir (73). Empirik

tedavinin bu sayılan dezavantajları teknolojik olanakların gelişmesiyle birlikte yeni bir tedavi yaklaşımının “preemptif tedavi”nin önünü açmıştır.

10.3. Preemptif Tedavi

Preemptif tedavi, bir klinik veya laboratuvar bulgunun nütropenik bir hastada, diğer hastalara göre çok daha yüksek olasılıkla invaziv mantar infeksiyonu olduğuna işaret etmesi üzerine başlanan tedavidir (61). Bu yaklaşımda empirik tedaviden farklı olarak ateş yerine invaziv mantar infeksiyonunu gösteren daha somut kanıtlar aranmakta ve tedavi buna göre başlanmaktadır. Somut kanıtlar; kültür dışı mikrobiyolojik yöntemler (KDMY) veya radyolojik yöntemlerle elde edilen bulgulardır (74). Bugün için günlük pratikte kullanılacak KDMY, serum galaktomannan düzeyi ölçümü, serum beta-D-glukan düzeyi ölçümü ve polimeraz zincir reaksiyonu ile fungal DNA tayinidir. Bu yöntemlerin invaziv mantar infeksiyonunu göstermede birbirlerine göre üstün veya eksik oldukları yönleri bulunmaktadır (74). İnvaziv mantar infeksiyonuna işaret eden radyolojik bulgular akciğer tomografisinde gözlenen halo belirtisi (etrafında buzlu cam görüntüsü olan nodüler infiltrat) ve hava-hilal (içinde yarım ay veya hilal şeklinde hava izlenen nodüler infiltrat) belirtisidir. Bu radyolojik bulgular yüksek riskli bir hastada kuvvetle invaziv mantar infeksiyonunu düşündürmekle birlikte tanı koydurucu değildir (75). Preemptif tedavi hastaları gereksiz antifungal tedavinin yan etkilerinden korumakla birlikte az sayıda da olsa bazı hastalarda tedavide gecikmeye neden olabilir. Umut vaad eden bir yaklaşım olmakla birlikte henüz preemptif tedavinin standartları (hangi testin, hangi sıklıkla, hangi hasta grubunda uygulanacağı) belirlenmemiştir. Bu nedenle empirik tedavi mi yoksa preemptif tedavi mi daha üstündür? sorusunun yanıtı kesin olarak verilemez (76). Şekilde yer alan algoritma, empirik yaklaşım uygulandığında tamamı antifungal tedavi alması gereken hastaların preemptif yaklaşım ışığında nasıl değerlendirilebileceğini göstermektedir (73).



Şekil-1: Empirik yaklaşımın antifungal tedavi önerdiği hastalarda preemptif yaklaşım (73)

10.4. Kanıtlanmış İFİ Tedavisi

EORTC/MSG kriterlerine göre kesin veya olası İFİ varlığında verilen tedavi yaklaşımıdır.

11. İnvaziv Fungal İnfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan Antifungal İlaçlar

İnvaziv mantar infeksiyonlarının tedavisinde uzun yıllar, altın standart ilaç olan amfoterisin B (AmB) kullanılmıştır. Daha sonraları 5-fluorositozin,

itrakonazol ve flukonazol seçenekleri eklenmiştir. Ancak son yıllarda hem kullanılan ilaçların sayısında hem de tedavi protokollerinde büyük değişiklikler olmuştur. Klasik ilaçların yeni formülasyonlarının (lipozomal AmB, lipid bazlı AmB gibi) yanı sıra tamamen yeni grup ilaçlar ile tedavi yaklaşımları da değişmiştir. Ayrıca kombinasyon antifungal tedavileri ve konağın immün yanıtını düzeltmeye yönelik tedaviler (sitotoksin tedavileri vb) de gündeme gelmiştir (76-78). Fungal infeksiyonların tedavisinde başlıca 4 grup ilaç kullanılmaktadır: Poliyen grubu antifungal ilaçlar (AmB); Azol deriveleri (İmidazoller ve triazoller); Nükleik asit sentez inhibitörleri (5-fluorositozin); Hücre duvarına etkili ajanlar (Ekinokandinler).

11.1. Poliyen Grubu Antifungal İlaçlar (AmB)

Poliyen grubu ilaçlardan en eskisi AmB deoksikolat olup invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde onaylanmış standart ilaçtır ve yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bu ilaçla karşılaştırılmıştır (79). Fungal membranda bulunan ergosterole bağlanarak membran permeabilitesini artırır ve önemli katyonların kaybı sonucu hücre ölümü gerçekleşir (76, 80). İnvaziv mantar enfeksiyonlarında önerilen tedavi dozu 1-1.5 mg/kg/gündür. AmB'nin etki spektrumu *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* türleri, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis* gibi geniş bir etken yelpazesini kapsar (76). Fungal ergosterolün yanı sıra normal insan hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden akut ve kronik toksisite sıklığıdır. Vakaların %80'inde infüzyona bağlı toksisite veya nefrotoksisite gelişmektedir (77). Bu yan etkileri azaltmak amacı ile ilacın lipid bazlı 3 farklı formülasyonu geliştirilmiştir: lipozomal AmB, AmB lipid kompleks ve AmB kolloidal dispersiyon (81). Bu preparatlar konvansiyonel AmB'ye oranla daha az nefrotoksiktir, infüzyona bağlı reaksiyonlar daha nadirdir ve daha yüksek dozlara ulaşabilmektedir. AmB lipid kompleks; 5 mg/kg/gün, AmB kolloidal dispersiyon; 3-5 mg/kg/gün, liposomal AmB; 1-5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır.

11.2. Azol Deriveleri (İmidazoller ve triazoller)

Ergosterol sentezini inhibe ederler. İlk triazol preparatlarından flukonazol etkisini sitokrom P-450 sistemine bağlı bir enzimi etkileyerek ergosterol sentezini bozar ve biriken steroller hücre fonksiyonlarını bozarak hücrenin ölümüne yol açarlar (76). Flukonazolün etki spektrumu AmB'ye benzer. En önemli farklılık ise *Aspergillus* grubu mantarlara etkili olmamasıdır. *Candida* türleri arasında *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* kazanılmış direnç, *C. krusei* ise primer direnç gösterir. Yan etkileri hafif transaminaz yüksekliği ve gastrointestinal bulgularıdır (77, 82).

İtrakonazol: *Aspergillus* türleri, *B. dermatitidis*, *Candida* türleri, *C. immitis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum* ve benzeri mantarlara karşı etkilidir. Ancak biyoyararlanımı düzensiz olduğundan invaziv mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanımı sınırlıdır (77, 83).

Vorikonazol: İkinci kuşak yeni azol preparatlarından olup etki spektrumu en geniş olan azol grubu antifungaldir. *Candida* suşlarına karşı fungostatik, *Aspergillus*'a karşı ise fungisidal etkinlik gösterir (84). Antifungal sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek ergosterol biyosentezini durdurur (85). Oral kullanımında emilimi iyidir ve plazmada en yüksek seviyeye 2 saatte ulaşır. Plazma proteinlerine %65 oranında bağlanır ve yarı ömrü 6 saattir. Serebrospinal sıvıya geçişi iyidir. Önerilen doz 4-6 mg/kg/doz günde 2 kezdir. Vorikonazol kanıtlanmış *Aspergillus* infeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenektir. Son rehberlerde diğer kullanım alanları da onaylanmıştır (81, 90). Olguların %10-15'inde transaminaz yüksekliği ve geçici görme bozuklukları ve %5'inde deri döküntüsü gelişebilir (77, 82, 84).

Posakonazol: İkinci kuşak azollerden olup itrakonazolün hidrosile edilmiş şeklidir. Oral formu vardır ve etkinliği vorikonazolla aynıdır. Ayrıca nadir invazif mantar infeksiyonu etkenleri olan *Zygomycetes* ve *Fusarium* türlerine de etkilidir. Flukonazole göre *Candida* etkinliği 8 kat fazladır. (77, 82, 87).

11.3. Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri (5-fluorositozin)

Mantar hücre duvarında 5-fluorosile dönüşerek mantar hücresindeki urasilin yerine geçerek DNA ve protein sentezini inhibe eder. Küf mantarlarına etkisi çok sınırlıdır, maya mantarlarına ise tek başına kullanıldığında direnç gelişimi sıktır. Tedavide AmB ile birlikte kullanılmalıdır (88).

11.4. Hücre Duvarına Etkili İlaçlar (Ekinokandinler)

Bu ilaçlardan pediatriye tek onaylı ilaç olan kaspofungin sadece mantar hücre duvarında yer alan 1,3- β -glukan sentaz enzimini inhibe ederek fungisidal etki gösterir (89). Karaciğerden metabolize edilir ve yarılanma ömrü 9-10 saattir. Oral biyoyararlanımı düşük olduğundan İV verilmelidir (90). İki bin bir'de FDA tarafından diğer tedavilere yanıtız veya tolere edemeyen invaziv aspergilloz vakalarında, 2003 yılında ise invaziv *Candida* enfeksiyonları ve kandidemide kullanımı onaylanmıştır (95-98). Diğer ekinokandinlerden mikafungin ve anidulafungin de benzer etkinliğe sahip yeni ilaçlardır (77).

Son yıllarda sık rastlanan invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisini ilgilendiren iki önemli rehber yayınlanmıştır. Bu rehberlerden ilki ECIL-2007 rehberi olup European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) tarafından hazırlanmıştır (95). Diğer rehber ise Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (IDSA: Infectious Diseases Society of America) 2008 ve 2009 yıllarında yayınlanan rehberleridir (65). Burada her iki rehberin invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisi ile ilgili önerileri özetlenmiştir.

12. İnvaziv *Aspergillus* İnfeksiyonlarında Tedavi

Aspergillus doğada yaygın olarak bulunan bir küf mantarı olup geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı ve daha etkili immün süpressif tedavilerin sonucunda önemli bir enfeksiyon etkeni olmuştur (88, 96, 97). Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite %100 iken amfoterisin B tedavisi alan vakalarda bu oran %34'e inmiştir (94). Major organ tutulumunda veya dissemine vakalarda mortalite %20-100 arasındadır. Merkezi sinir sistemi

tutulumu olan, disseminasyon gösteren veya valvüler infeksiyonlarda tedavi yanıtları çok azdır (88, 96, 97).

İnvaziv aspergilloz tedavisinde altın standart ilaç AmB iken son rehberlerde bu özellik değişime uğramıştır. ECIL-2007 rehberinde invaziv pulmoner aspergillozun primer tedavisinde vorikonazol (ilk gün 2x6 mg/kg, sonra 2x4 mg/kg IV) AI kanıt düzeyinde; lipozomal amfoterisin B (L-AmB) (3-5 mg/kg) BI; amfoterisin B lipid kompleks (ABLC) (5 mg/kg) BII; kaspofungin CIII; itrakonazol CIII; amfoterisin B koloidal dispersiyon (ABCD) DI; konvansiyonel amfoterisin B DI ve kombinasyon tedavisi DIII olarak sınıflandırılmıştır. İnvaziv pulmoner aspergilloz kurtarma tedavisinde ise kaspofungin, posakonazol ve vorikonazol BII, lipozomal amfoterisin B ve abelcet (ABLC) BIII, itrakonazol ise CIII kanıt düzeyindedir (95). IDSA 2008 rehberinde ise sınıflama daha geniş tutulmuş ve tek tek her organın invaziv aspergillozu için ayrı değerlendirme yapılmıştır. Buna göre pulmoner aspergillozun primer tedavisinde önerilen ilaç vorikonazoldür. Alternatif olarak L-AmB, ABLC, kaspofungin, mikafungin, posakonazol ve itrakonazol yer almaktadır. Genel olarak primer sinüs aspergillozu, trakeobronşiyal aspergilloz, subakut invaziv pulmoner aspergilloz, merkezi sinir sistemi aspergillozu, kalbin *Aspergillus* infeksiyonu, osteomyelit, septik artrit, göz infeksiyonu gibi diğer formlarda da primer ve alternatif antifungal seçenekleri aynıdır.

Aspergillus sinüziti, serebral miçetoma, infekte prostetik valv, lokalize pulmoner infeksiyon varlığı, tek kaviter lezyondan persistan hemoptizi, perikardiyal infeksiyon gibi durumlarda cerrahi olarak infekte dokuların eksizyonu başarı sağlayabilir (65).

ECIL-2007 rehberinin lösemik hastalarda antifungal profilaksi başlığı altında şunlar yer almaktadır: Allojeneik kök hücre naklinde flukonazol (400 mg günde tek doz IV/oral) ve posakonazol (200 mg günde 3 kez oral) AI kanıt düzeyinde yer alırken; itrakonazol (200 mg IV, takiben 200 mg günde iki kez oral) BI kanıt düzeyinde; mikafungin (50 mg günde tek doz IV) ve poliyenler (IV) CI kanıt düzeyinde bulunmaktadır. Akut lösemi için indüksiyon

tedavisi alanlarda ise sadece posakonazol AI kanıt düzeyindedir. Flukonazol, itrakonazol ve poliyenler CI kanıt düzeyinde yer almaktadır (95).

Empirik antifungal tedavisi için öneriler başlığı altında ise lipozomal amfoterisin B A kanıt düzeyinde bulunmaktadır. Kaspofungin AI, vorikonazol B1, itrakonazol B1, diğer lipid bazlı amfoterisin B preparatları B2; flukonazol ise C düzeyinde yer almaktadır (95). İnvaziv aspergillozda tedavi süresi belli değildir. Hastaya göre karar verilmelidir. Küf mantarlarında rutin antifungal duyarlılık testi çalışılmamaktadır. Duyarlılık test sonuçları ve tedaviye yanıt arasında bir korelasyon yoktur.

13. İnvaziv *Candida* Enfeksiyonlarında Tedavi

Doğada bulunan 150 tür *Candida*'dan sadece 10'u insanlarda hastalık yapabilmektedir. Yeni azol ve ekinokandinlerin *Candida*'ya karşı etkinliği mükemmel olmasına rağmen invaziv *Candida* enfeksiyonlarında mortalite hala yüksek devam etmektedir (76).

ECIL-2007 rehberine göre invaziv *Candida* enfeksiyonlarının tedavisinde tür tayini yapılmadan önce ve tüm hastalar baz alındığında kaspofungin, mikafungin, anidulafungin, lipozomal amfoterisin B AI düzeyinde yer almaktadır. Flukonazol AI düzeyinde yer almakla birlikte ağır hastalığı olanlarda veya daha önce azol profilaksisi kullananlarda önerilmez. Benzer şekilde AI grubunda yer alan vorikonazol da daha önce azol profilaksisi alanlarda kullanılmamalıdır. Diğer lipid bazlı amfoterisin B'ler ise All düzeyinde bulunmaktadır. Hematoloji hastalarında ise flukonazol BIII kanıt düzeyinde iken diğer ilaçlar BII seviyesine inmektedir (95). İnvaziv *Candida* vakalarında tür tayini yapıldıktan sonra antifungal ajanların kanıt düzeyleri de farklılık göstermektedir. Buna göre *C. albicans* etken olarak saptandığında tüm hastalar için mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolat, flukonazol ve vorikonazol AI kanıt düzeyinde yer alırken diğer lipid bazlı amfoterisin B preparatları All düzeyinde bulunmaktadır. Hematoloji hastalarında ise amfoterisin B deoksikolat, flukonazol ve vorikonazol CIII düzeyine inerken

diğerleri BII kanıt düzeyinde kalmaktadır. Tür tayini sonucu *C. glabrata* olarak saptandığında tüm hastalarda mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolat BI düzeyinde iken diğer lipid bazlı amfoterisin B preparatları BII, vorikonazol ve flukonazol ise CIII düzeyinde yer almaktadır. Hematoloji hastalarında ise mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B ve diğer lipid bazlı amfoterisin B preparatları BII düzeyinde iken, amfoterisin B deoksikolat ve vorikonazol CIII, flukonazol ise DIII düzeyinde yer almaktadır.

Etken *C. krusei* ise tüm hastalarda mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolat ve vorikonazol BI, diğer lipid amfoterisin B'ler BII ve flukonazol EIII düzeyinde yer almaktadır. Hematoloji hastalarında ise mikafungin, anidulafungin, kaspofungin, lipozomal amfoterisin B ve diğer lipid amfoterisin B'ler BII, amfoterisin B deoksikolat ve vorikonazol CIII, flukonazol ise EIII düzeyindedir (99). Kandidemi tesbit edilen hematolojik maligniteli hastalarda santral kateter çıkarılması BIII kanıt düzeyinde iken, etken *C. parapsilosis* ise kateterin çıkarılması AII kanıt düzeyinde önerilmektedir.

IDSA rehberinde ise kandidiyazis tedavisi 2009 yılında revize edilmiştir. Buna göre invaziv kandidiyazis düşünülen nötropenik hastalarda empirik tedavide lipid formülasyon AmB ve kaspofungin AI kanıt düzeyinde iken flukonazol, vorikonazol ve itrakonazol BI kanıt düzeyinde önerilmektedir. (98). Bu çalışmanın amacı; hematolojik maligniteli hastaların febril nötropenik ataklarında antifungal tedavi stratejilerinin değerlendirilmesidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

03 Mart 2009 tarih, 2009-3/39 no'lu etik kurul kararı ile onay verilen "Yüksek riskli hematolojik maligniteli hastaların febril nötropenik ataklarında epidemiyolojik veriler eşliğinde antifungal tedavi stratejilerinin değerlendirilmesi" isimli bu çalışmamızda Hematoloji Bilim Dalı Kliniğinde Haziran 2006-Ocak 2009 tarihleri arasındaki 2,5 yıllık dönemde yatarak tedavi gören 281 hematolojik maligniteli hastanın 402 febril nötropenik atağını geriye dönük olarak inceledik. Bunların arasından antifungal ilaç kullanılan 104 hastanın 154 febril nötropenik atağı UÜ-SK Merkezi Arşiv'inde gerekli izinler alınarak incelendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri şunlardı;

1. Yaşı 18 ve üzerinde olan hastalar
2. Hematolojik malignite nedeni ile kemoterapi alıp febril nötropenik atağa giren hastalar
3. Kılavuzlara göre invaziv fungal infeksiyon (Kanıtlanmış, yüksek olasılıklı veya düşük olasılıklı) tanısı alan ve/veya tedavi amacıyla sistemik (oral veya parenteral) antifungal tedavi alan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri şunlardı;

1. Yaşı 18'den küçük hastalar
2. Sadece mukozal (orofarengeal, vajinal) kandidiyazis tanısı olan hastalar

Hasta dosyaları incelenerek aşağıdaki veriler kaydedildi.

- ✓ Yaş
- ✓ Cins
- ✓ Eşlik eden hastalık
- ✓ Alttaki hematolojik malign hastalık
- ✓ Hastanede yatış süresi
- ✓ Febril nötropenik atak sayısı ve süreleri
- ✓ Antifungal tedavi stratejileri

- ✓ Kullanılan antifungal ilaçların kullanım gerekçeleri, yan etkileri, değişim nedenleri, süreleri ve dozları
- ✓ Kan, kateter, BAL, balgam kültürleri
- ✓ Kan ve BAL galaktomannan antijeni
- ✓ Tedavi altında gelişen infeksiyonlar
- ✓ Radyoloji ve laboratuvar bulguları
- ✓ Operasyon yapıldı ise operasyonla ilgili veriler
- ✓ Febril nütropeni (FEN) atağı sonu hasta ve hastalık durumları ile ilgili veriler

BT ve Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT)

Hematoloji Kliniğinde yattığı dönem içinde hastalarda; ateş yüksekliği gelişmesi, geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye 96 saat içinde ateş yanıtı alınamaması, alt solunum yolu infeksiyonu bulgu ve belirtilerinin olması, çekilen PA akciğer grafisinde yeni gelişen infiltratların olması durumlarında genel durumu uygun olan hastalara BT ve YÇBT çekilmiştir. Hastaların aynı febril nütropenik atak içinde çekilen diğer tomografi bulguları çalışmamıza dahil edilmedi. Hastaların toraks giriminden diyafragma kadar, supin pozisyonda, derin inspiryumda, rutin 8 mm kesitlere ilaveten 1 mm kalınlığında, 30 mm aralıklarla 80 mA ve 120 kV ile taranmıştı (Somatom Plus 4, Siemens, Germany).

Bronkoskopi ve Bronkoalveolar Lavaj (BAL)

Hastalara çekilen BT ve YÇBT'de İFi ile uyumlu olabilecek nodül, halo belirtisi, hava-hilal belirtisi, kavitasyon saptanması durumunda uygun görülen hastalara bronkoskopi eşliğinde Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Kliniğinde BAL yapılmıştı. Hastalar, BAL yapıldığı dönemde genellikle trombositopenik olduğu için nazal girişe kıyasla daha güvenli olduğu için oral yol kullanıldı. Trombosit sayısı $20 \times 10^9/L$ olan hastalara işlem öncesi ve lüzum halinde trombosit süspansiyonu verildi. Fiberoptik bronkoskop radyolojik

lezyonların diffüz izlendiği olgularda sağ orta lob veya linguler segmentten, lezyonun lokalize izlendiği durumlarda ise ilgili segmentin bronşuna sabitlenerek 20 mL steril salin solusyonu enjektör yardımıyla bronş içine manuel olarak verilip geri alındı. BAL sıvısı sitolojik ve mikrobiyolojik tetkik için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Sıvıdan direkt boyasız mikroskopi, Gram ve aside dirençli boyama ve bakteri, tüberküloz ve mantar izolasyonu için kültürler yapıldı.

Galaktomannan (GM) Antijen Testi

Hastalardan yattığı süre boyunca, taburcu/eks oluncaya kadar, haftada iki defa kan örnekleri alınmış idi. Bronkoskopi eşliğinde BAL yapılan hastalardan işlem sonrasında sıvı örneği alınarak steril bir şekilde mikoloji ve seroloji laboratuvarına gönderilmişti. Toplanan örnekler, üretici firmanın (Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Fransa) önerisi doğrultusunda tek basamaklı sandviç enzim immün assay (EIA) tekniği ile çalışıldı. Kesim noktası olarak serum galaktomannan antijeni için önerilen 0,5 değeri kullanıldı ve $\geq 0,5$ değerleri olan 2 ardışık örnek pozitif kabul edildi (99). BAL GM antijeni için henüz standardize edilmiş bir kesim noktası olmamakla beraber serum galaktomannan için önerilen 0,5 değeri kullanıldı.

İnvaziv Fungal İnfeksiyon (İFİ) Değerlendirmesi ve Tedavi Yaklaşımı

Empirik antifungal tedavi, geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye 96 saat içinde ateş yanıtı alınamayan hastalara verilen antifungal tedavi olarak tanımlandı. Preemptif tedavi ise hastanın klinik durumu ile beraber İFİ'yi destekleyen radyolojik, serolojik, mikrobiyolojik veya sitolojik bulgulardan en az birisinin bulunması durumunda verilen antifungal tedavi olarak tanımlandı. Primer profilaksi amacıyla antifungal tedavi verilmemişti. Sekonder profilaksi ise; hastaların daha önceki febril nötropenik ataklarında kanıtlanmış veya

yüksek olasılıklı İFİ tanısı konulmuş olanlara kemoterapi ile eş zamanlı verilmişti. Hastalara ait FEN ataklarında genellikle amfoterisin B deoksikolat başlangıç tedavisi olarak verilmiş idi. Daha az sıklıkla diğer antifungaller verilmiş idi. Bu tedaviler sırasında tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki, intolerans veya tedaviye yanıtızlık durumunda; amfoterisin B lipid kompleks, lipozomal amfoterisin B, vorikonazol veya kaspofungin tedavilerinden birisine geçilmesine hastanın; klinik, radyolojik, mikrobiyolojik, serolojik bulguları göz önüne alınarak gerektiğinde Hematoloji-İnfeksiyon Hastalıkları-Göğüs Hastalıkları ortak konseyinde görüşülerek karar verildi. Amfoterisin B deoksikolat 1mg/kg/gün, gerektiğinde 1.5 mg/kg/gün dozuna çıkılarak, lipozomal amfoterisin B 3-5 mg/kg/gün, amfoterisin B lipid kompleks 5 mg/kg/gün, vorikonazol 6mg/kg 12 saatte bir yükleme dozunun ardından 4mg/kg 12 saatte bir idame dozunda, kaspofungin 70mg/gün yükleme dozunun ardından 50 mg/gün idame dozunda parenteral olarak verildi. İFİ tanımlamaları yapılırken Avrupa Kanser ve Mikozis Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubunun (EORTC/MSG) uzlaşa ölçütlerine bağlı kalındı (28). Mikrobiyolojik, radyolojik ve klinik kriterler gözden geçirilerek hastalar kanıtlanmış, yüksek olasılıklı İFİ ve düşük olasılıklı İFİ olarak ayrıldı. Kanıtlanmış İFİ için doku örneklerinde histopatolojik invazyonun gösterilmesi ve/veya kültürde *Aspergillus* türlerinden birinin üremesi; yüksek olasılıklı İFİ için bir konak faktörü, bir klinik faktör ve bir mikrobiyolojik faktörün varlığı; düşük olasılıklı İFİ için ise mikrobiyolojik bulgu olmadan bir konak ve bir klinik faktörün varlığı arandı.

Antifungallerin Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Antifungal ilaçlar ile ilgili bazı yan etkiler şu şekilde tanımlandı:

1. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar: Antifungal infüzyonu sırasında ateş, hipotansiyon, göğüs ağrısı, nefes darlığı, döküntü, anafilaksi veya anafilaksi benzeri reaksiyonlar
2. Nefrotoksisite: Serum kreatinin bazal değerinin en az yarısından fazla artış olması

3. Hepatotoksisite: Serum transaminaz değerlerinde bazal değerine göre en az iki kat artış olması

4. Hipokalemi: Serum potasyum seviyesinin 3.1meq/l seviyesine eşit veya daha düşük olması veya potasyum replasmanına rağmen serum potasyum seviyesinin en çok 3.1meq/l olması

İstatistiksel Yöntemler

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 13.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Analizde süreli değişkenler minimum, maksimum ve medyan değerleri, gerektiğinde kategorik değişkenler sıklık (%) olarak sunuldu. Empirik ve preemtif grubun karşılaştırılmasında pearson ki kare testi kullanıldı. Çalışmada $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve FEN Ataklarına Ait Özellikler

Çalışmamızda Hematoloji Bilim Dalı Kliniğinde Haziran 2006-Ocak 2009 tarihleri arasındaki 2,5 yıllık dönemde yatarak tedavi gören 281 hematolojik maligniteli hastanın 402 febril nötropenik atağını geriye dönük olarak inceledik. Bunların arasından antifungal ilaç kullanılan 104 hastanın 154 febril nötropenik atağında çalışmamıza alınan hastaların yaş aralığı 18-79 (medyan: 41) yıl idi. Toplam 104 hastanın 65'i (%63) erkek, 39'u (%37) kadındı. Hastaların 60'ı (%58) akut myeloid lösemi, 21'i (%20) akut lenfoid lösemi, 7'si (%7) Hodgkin dışı lenfoma, 2'si (%2) Hodgkin lenfoma, 2'si bifenotipik lösemi, 2'si (%2) myelodisplastik sendrom, 3'ü (%3) multipl myelom, 4'ü (%4) aplastik anemi, 3'ü (%3) kronik lenfositik lösemi idi. Tüm hasta atakları primer hastalık yönünden değerlendirildiğinde 52 atak (%34) yeni tanı almıştı. Atakların 43'ü (%28) tedaviye tam yanıtlı, 41'i (%27) nüks hastalık, 10'u (%6) dirençli hastalık, 8'i (%5) diğer gruplarda yer alıyordu. Hastaların 27'sinde (%26) eşlik eden kronik bir hastalık vardı. Yatış süre aralığı 8-151 (medyan: 37,5) gün idi. Tüm hastalarda nötropenik ateş mevcuttu. Toplam antifungal kullanım süre aralığı 2-77 (medyan: 18) gün idi. Tüm ataklar sonunda ölen hasta sayısı 40 idi. Hasta ve ataklara ait özellikler Tablo-6'da özetlendi.

Tablo-6: Hasta ve ataklara ait özellikler

Hasta (n) /Atak (a)	104 / 154
Cinsiyet (n)	
Erkek/Kadın	65/39
Yaş (n)	
Medyan (aralık) yıl	41 (18-79)
Hematolojik Hastalık (n)	
Akut myeloid lösemi	60 (%58)
Akut lenfositik lösemi	21 (%20)
Hodgkin dışı lenfoma	7
Hodgkin lenfoma	2
Bifenotipik lösemi	2
Myelodisplastik Sendrom	2
Multipl Myelom	3
Aplastik anemi	4
Kronik lenfositik lösemi	3
Hematolojik Hastalık Durumu (a)	
Yeni tanı	52 (%34)
Tam yanıt	43 (%28)
Nüks	41 (%27)
Dirençli	10 (%6)
Diğer	8 (%5)
Nötropeni (a)	154 (%100)
Nötropenik Ateş (a)	154 (%100)
Toplam Antifungal Kullanım Süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	18 (2-77)
Toplam yatış süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	37,5 (8-151)
Taburcu/Eksitus (a)	114/40

Antifungal Tedavi Başlanma Nedenleri

Haziran 2006-Ocak 2009 tarihleri arasında incelenen 281 hastanın 402 febril nöropenik atağının 154'ünde (%38) hastalara antifungal tedavi verilmişti. Antifungal tedavi atakların 62'sinde (%40) empirik tedavi, 55'inde

(%36) preemptif tedavi (45'i (%29) DO-İFi, 10'u (%7) YO-İFi), 37'sinde (%24) sekonder profilaksi amacı ile başlanmıştı. Antifungal tedavi başlanma nedenleri Tablo-7'de sunuldu.

Tablo-7: Antifungal tedavi başlanma nedenleri

Antifungal tedavi	Atak sayısı	Yüzde (%)
Empirik	62	40
DO- İFi	45	29
YO- İFi	10	7
Sekonder profilaksi	37	24
Toplam	154	100

1. Empirik Antifungal Tedavi

Empirik antifungal tedavi 58 hastaya 62 atakta (Tüm atakların %40'ı) verildi. Hastaların 39'u erkek 23'ü kadın idi. Yaş aralığı 19-71 (medyan: 39) yıl idi. Hastaların 34'ü (%59) akut myeloblastik lösemi, 10'u (%17) akut lenfoid lösemi, 3'ü Hodgkin dışı lenfoma, 1'i Hodgkin lenfoma, 2'si bifenotipik lösemi, 2'si myelodisplastik sendrom, 2'si multipl myelom, 3'ü aplastik anemi, 1'i kronik lenfositik lösemi idi. Tüm hasta atakları primer hastalık yönünden değerlendirildiğinde 27 atak (%34) yeni tanı almıştı. Atakların 11'i (%18) tam yanıt, 14'ü (%22) nüks, 6'sı (%10) dirençli hastalık, 4'ü (%6) bunların dışında idi. Hastaların 19'unda (%33) eşlik eden kronik bir hastalık vardı. Yatış süre aralığı 14-151 (medyan: 39) gün idi. Toplam antifungal kullanım süre aralığı 2-69 (medyan: 18) gün idi. Tüm ataklar sonunda ölen hasta sayısı 15 idi. Atakların 32'sinde (%52) hastalarda invaziv fungal infeksiyon yönünden bir kanıt elde edilememiş idi ve antifungal tedavi empirik olarak sonlanmıştı. Atakların 30'unda (%48) BT ve YÇBT bulguları, serum, BAL galaktomannan antijeni ve kültür üreme sonuçlarına göre hastalara kanıta dayalı tedavi verildi. Bu atakların 16'sı (%26) DO-İFi, 9'u (%14) YO-İFi, 5'i (%8) kanıtlanmış İFi olarak sonlanmıştı. Empirik tedavi başlanan hasta ataklarının

özellikleri ve tedavi sonrası kanıt düzeyine göre dağılımı Tablo-8 ve Tablo-9'da sunuldu.

Tablo-8: Empirik antifungal tedavi verilen hasta ataklarına ait özellikler

Hasta (n) /Atak (a)	58 / 62
Cinsiyet (n)	
Erkek/Kadın	39/23
Yaş (n)	
Medyan (aralık) yıl	39 (19-71)
Hematolojik Hastalık (n)	
Akut myeloid lösemi	34 (%59)
Akut lenfositik lösemi	10 (%17)
Hodgkin dışı lenfoma	3
Hodgkin lenfoma	1
Bifenotipik lösemi	2
Myelodisplastik Sendrom	2
Multipl Myelom	2
Aplastik anemi	3
Kronik lenfositik lösemi	1
Hematolojik Hastalık Durumu (a)	
Yeni tanı	27 (%44)
Tam yanıt	11 (%18)
Nüks	14(%22)
Dirençli	6 (%10)
Diğer	4 (%6)
Toplam Antifungal Kullanım Süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	18 (2-69)
Toplam yatış süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	39 (14-151)
Taburcu/Eksitus (a)	47/15

Tablo-9: Empirik antifungal tedavi başlanan hasta ataklarının tedavi sonrası kanıt düzeyine göre dağılımı

Tedavi başlangıcı	Atak/(%)	Tedavi sonlanımı	Atak/(%)
Empirik	62/(%100)	Empirik	32/(%52)
		DO-İFİ	16/(%26)
		YO-İFİ	9/(%14)
		Kanıtlanmış İFİ	5/(%8)

2. Preemptif Antifungal Tedavi

2.1. Düşük olasılıklı İFİ Tedavisi

Toplam 44 hastaya ait 45 atakta (Tüm atakların %29'u) hastalar, klinik özellikleri, BT ve YÇBT bulgularına göre DO-İFİ olarak adlandırılıp antifungal tedavi başlandı. Hastaların 31'i erkek 13'ü kadın idi. Yaş aralığı 18-79 (medyan: 52) yıl idi. Hastaların 25'i (%57) akut myeloblastik lösemi, 10'u (%23) akut lenfoid lösemi, 3'ü (%7) Hodgkin dışı lenfoma, 1'i Hodgkin lenfoma, 1'i myelodisplastik sendrom, 1'i multipl myelom, 1'i aplastik anemi, 2'si kronik lenfositik lösemi idi. Tüm hasta atakları primer hastalık yönünden değerlendirildiğinde 19 atak (%42) yeni tanı almıştı. Atakların 7'si (%16) tam yanıt, 11'i (%24) nüks, 3'ü (%7) dirençli hastalık, 5'i (%11) bunların dışında idi. Yatış süre aralığı 11-81 (medyan: 37) gün idi. Toplam antifungal kullanım süre aralığı 2-60 (medyan: 13) gün idi. Tüm ataklar sonunda ölen hasta sayısı 20 idi. Atakların 25'inde (%56) hastalarda İFİ yönünden başka bir kanıt elde edilememişti ve tedavi DO-İFİ olarak sonlanmıştı. Atakların 18'i (%40) YO-İFİ, 2'si (%3) kanıtlanmış İFİ olarak sonlanmıştı. DO-İFİ nedeni ile tedavi başlanan hasta ataklarının özellikleri ve tedavi sonrası kanıt düzeyine göre dağılımı Tablo-10 ve Tablo-11'de sunuldu.

Tablo-10: DO-İFİ nedeni ile tedavi verilen hasta ataklarına ait özellikler

Hasta (n) /Atak (a)	44 / 45
Cinsiyet (n)	
Erkek/Kadın	31/13
Yaş (n)	
Medyan (aralık) yıl	52 (18-79)
Hematolojik Hastalık (n)	
Akut myeloid lösemi	25 (%57)
Akut lenfositik lösemi	10 (%23)
Hodgkin dışı lenfoma	3 (%7)
Hodgkin lenfoma	1
Myelodisplastik Sendrom	1
Multipl Myelom	1
Aplastik anemi	1
Kronik lenfositik lösemi	2
Hematolojik Hastalık Durumu (a)	
Yeni tanı	19(%42)
Tam yanıt	7 (%16)
Nüks	11(%24)
Dirençli	3 (%7)
Diğer	5 (%11)
Toplam Antifungal Kullanım Süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	13 (2-60)
Toplam yatış süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	37 (11-81)
Taburcu/Eksitus (a)	25/20

Tablo-11: DO-İFİ nedeni ile tedavi başlanan hasta ataklarının tedavi sonrası kanıt düzeyine göre dağılımı

Tedavi başlangıcı	Atak/(%)	Tedavi sonlanımı	Atak/(%)
DO-İFİ	45/(%100)	DO-İFİ	25/(%56)
		YO-İFİ	18/(%40)
		Kanıtlanmış İFİ	2/(%4)

2.2. Yüksek olasılıklı İFİ Tedavisi

Toplam 10 hastaya ait 10 atakta (Tüm atakların %7'si) hastalar; klinik özellikleri, BT-YÇBT bulguları, serum, BAL galaktomannan antijeni ve kültür üreme sonuçlarına göre YO-İFİ olarak adlandırılıp antifungal tedavi başlandı. Hastaların 5'i erkek 5'i kadın idi. Yaş aralığı 21-56 (medyan: 42,5) yıl idi. Hastaların 6'sı (%60) akut myeloblastik lösemi, 2'si (%20) akut lenfoid lösemi, 1'i Hodgkin dışı lenfoma, 1'i aplastik anemi idi. Tüm hasta atakları primer hastalık yönünden değerlendirildiğinde 4 atak (%40) yeni tanı almıştı. Atakların 3'ü (%30) tam yanıt, 2'si (%20) nüks, 1'i (%10) dirençli hastalık idi. Yatış süre aralığı 23-91 (medyan: 48,5) gün idi. Toplam antifungal kullanım süre aralığı 5-54 (medyan: 21) gün idi. Tüm ataklar sonunda ölen hasta sayısı 1 idi. Bu febril atakların hepsi (%100) YO-İFİ olarak sonlanmış idi. YO-İFİ nedeni ile tedavi başlanan hasta ataklarına ait özellikler ve tedavi sonrası kanıt düzeyine göre dağılımı Tablo-12 ve Tablo-13'de sunuldu.

Tablo-12: YO-İFi nedeni ile tedavi verilen hasta ataklarına ait özellikler

Hasta (n) /Atak (a)	10 / 10
Cinsiyet (n)	
Erkek/Kadın	5/5
Yaş (n)	
Medyan (aralık) yıl	42,5 (21-56)
Hematolojik Hastalık (n)	
Akut myeloid lösemi	6 (%60)
Akut lenfositik lösemi	2 (%20)
Hodgkin dışı lenfoma	1
Aplastik anemi	1
Hematolojik Hastalık Durumu (a)	
Yeni tanı	4(%40)
Tam yanıt	3 (%30)
Nüks	2(%20)
Dirençli	1 (%10)
Toplam Antifungal Kullanım Süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	21 (5-54)
Toplam yatış süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	48,5 (23-91)
Taburcu/Eksitus (a)	9/1

Tablo-13: YO-İFİ nedeni ile tedavi başlanan hasta ataklarının tedavi sonrası kanıt düzeyine göre dağılımı

Tedavi başlangıcı	Atak/(%)	Tedavi sonlanımı	Atak/(%)
YO-İFİ	10/(%100)	YO-İFİ	10/(%100)

2.3. Kanıtlanmış İFİ Tedavisi

Kanıtlanmış İFİ tanısı 154 FEN atağının 7'sinde (%4,5) konulmuş idi. Atakların 5'inde empirik 2'sinde DO-İFİ nedeni ile antifungal tedavi başlanmıştı. Atakların 3'ünde etken *Candida spp.* iken 2'sinde *Aspergillus spp.*, 2'sinde *Rhizopus spp.* idi. *Candida spp.* tespit edilen atakların 2'sinde kan kültüründe *C. albicans*, diğerinde kan ve kateter kültüründe *C. krusei* üremeleri olmuş idi. *Aspergillus spp.* üreyen atakların 1'inde tanı; dirençli ateşi olan vakada sinüs hassasiyeti saptanması üzerine çekilen paranazal sinüs BT'de mukozal kalınlaşma ve muayenesinde orta konka düzeyinde saptanan nekrotik dokudan yapılan biyopside *A. flavus* üremesi ile kondu. Cerrahi debridman, konvansiyonel ve lipozomal amfoterisin B tedavisine yanıt vermeyen vaka ilerleyici solunum güçlüğü nedeniyle kaybedildi. Diğer vakada ise tanı; dirençli ateş ve sinüs hassasiyeti saptanması üzerine çekilen paranazal sinüs BT'de tespit edilen nekrotik lezyondan yapılan biyopside *A. flavus* üremesi ile kondu. Cerrahi girişim ve konvansiyonel amfoterisin B tedavisine yanıt veren vaka, oral vorikonazol tedavisine geçilerek taburcu edildi. *Rhizopus spp.* üreyen atakların 1'inde tanı; ateşsiz seyreden vakada ani gelişen kooperasyon kaybı ve oryantasyon bozukluğu üzerine yapılan kraniyal görüntüleme sol ventriküler düzeyde fungal infeksiyon ile uyumlu abse görünümü saptanması üzerine drenaj için acil şartlarda yapılan mini-kraniotomi sırasında alınan örnekte *mucormycosis* üremesi üzerine kondu. Cerrahi tedavi ve lipozomal amfoterisin B tedavisine yanıt alındı. Diğer vaka ise tanı; boyun ve kulak ağrısı gelişmesi üzerine yapılan değerlendirmede ağız içi ve farengeal bölgede nekrotik lezyonlar saptanması üzerine yapılan operasyonda alınan materyalde *mucormycosis* üremesi ile kondu. Cerrahi ve konvansiyonel amfoterisin B tedavisine yanıt

alındı. Kanıtlanmış İFİ tanısı alan hasta ataklarına ait özellikler Tablo-14'de sunuldu.

Tablo-14: Kanıtlanmış İFİ ataklarına ait özellikler

Atak	Yaş	Tanı	HHD †	Görüntüleme	Kanıt elde edilen bölge	Organizma	Hasta
1	57	AML	Nüks	Akciğerde kavitasyon	Kan	<i>C. albicans</i>	Sağ
2	46	AML	Yeni tanı	Akciğerde buzlu cam görünümü	Kan	<i>C. albicans</i>	Sağ
3	29	ALL	Nüks	Akciğerde konsolidasyon ve nodüler infiltratlar	Kan, santral kateter	<i>C. krusei</i>	Sağ
4	33	ALL	Nüks	Sinüslerde mukozal kalınlaşma	Paranasal sinüs	<i>A. flavus</i>	Ölü
5	46	AML	Yeni tanı	Sinüslerde nekrotik hipodens lezyon	Paranasal sinüs	<i>A. flavus</i>	Sağ
6	41	AML	Yeni tanı	Beyinde sol ventriküler düzeyde abse	Beyinde sol ventrikül	<i>Mucormycozsis</i>	Sağ
7	42	AML	Nüks	Normal	Ağız ve farenks	<i>Mucormycozsis</i>	Sağ

† Hematolojik hastalık durumu

3. Sekonder Profilaksi Tedavisi

Toplam 26 hastaya ait 37 atakta (Tüm atakların %24'ü) hastalara İFİ yönünden sekonder profilaksi tedavisi başlandı. Atakların 27'sinde (%73) hastalarda İFİ yönünden herhangi bir kanıt elde edilemedi. Hastaların 20'si erkek 16'sı kadın idi. Yaş aralığı 18-70 (medyan: 37) yıl idi. Hastaların 19'u

(%73) akut myeloblastik lösemi, 5'i (%19) akut lenfoid lösemi, 1'i Hodgkin dışı lenfoma, 1'i bifenotipik lösemi idi. Tüm hasta atakları primer hastalık yönünden değerlendirildiğinde 23'ü (%62) tam yanıt, 14'ü (%38) nüks idi. Yatış süre aralığı 8-101 (medyan: 35) gün idi. Toplam antifungal kullanım süre aralığı 6-77 (medyan: 25) gün idi. Tüm ataklar sonunda ölen hasta sayısı 4 idi. Atakların 6'sı (%16) DO-İFİ, 4'ü (%11) YO-İFİ olarak sonlanmış idi. Sekonder profilaksi nedeni ile tedavi başlanan hasta ataklarının özellikleri ve tedavi sonrası kanıt düzeyine göre dağılımı Tablo-15 ve Tablo-16'da sunuldu.

Tablo-15: Sekonder profilaksi nedeni ile tedavi başlanan hasta ataklarının tedavi sonrası kanıt düzeyine göre dağılımı

Tedavi başlangıcı	Atak/(%)	Tedavi sonlanımı	Atak/(%)
Sekonder Profilaksi	37/(%100)	S. Profilaksi	27/(%73)
		DO-İFİ	6/(%16)
		YO-İFİ	4/(%11)

Tablo-16: Sekonder profilaksi nedeni ile tedavi başlanan hasta ataklarının özellikleri

Hasta (n) /Atak (a)	26 / 37
Cinsiyet (n)	
Erkek/Kadın	16/10
Yaş (n)	
Medyan (aralık)	37 (18-70)
Hematolojik Hastalık (n)	
Akut myeloid lösemi	19 (%73)
Akut lenfositik lösemi	5 (%19)
Hodgkin dışı lenfoma	1 (%4)
Bifenotipik lösemi	1 (%4)
Hematolojik Hastalık Durumu (a)	
Tam yanıt	23 (%62)
Nüks	14 (%38)
Toplam Antifungal Kullanım Süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	25 (6-77)
Toplam yatış süresi (a)	
Medyan (Aralık) gün	37 (8-101)
Taburcu/Eksitus (a)	33/4

4. Empirik ve Preemptif Tedavi Gruplarının Karşılaştırılması

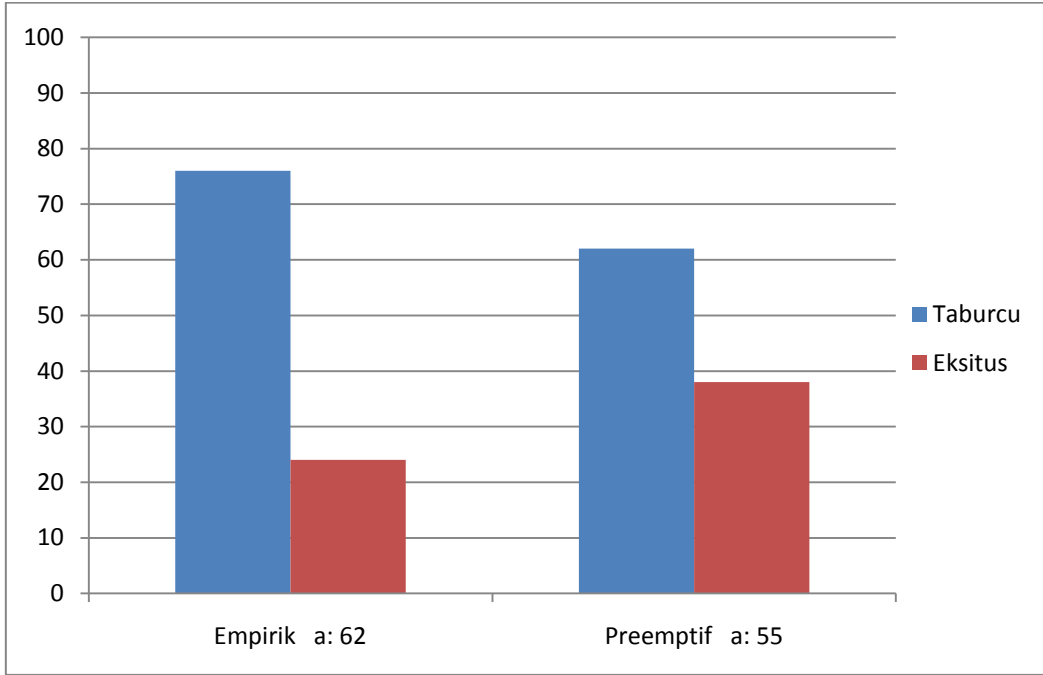
4.1. Tüm Nedenlere Bağlı Mortalite ve Gerçek İFİ Sıklığı

Tüm febril nötropeni ataklarından sekonder profilaksi nedeni ile tedavi alan hasta grubu çıkarıldığında kalan 117 FEN atağının 62'si (%53) empirik 55'i (%47) preemptif antifungal tedavi verilen hasta gruplarından oluşmakta idi. Bu iki tedavi grubunun karşılaştırmalı özellikleri Tablo-17'de sunuldu.

Tablo-17: Empirik-Preemptif tedavi gruplarının karşılaştırılması

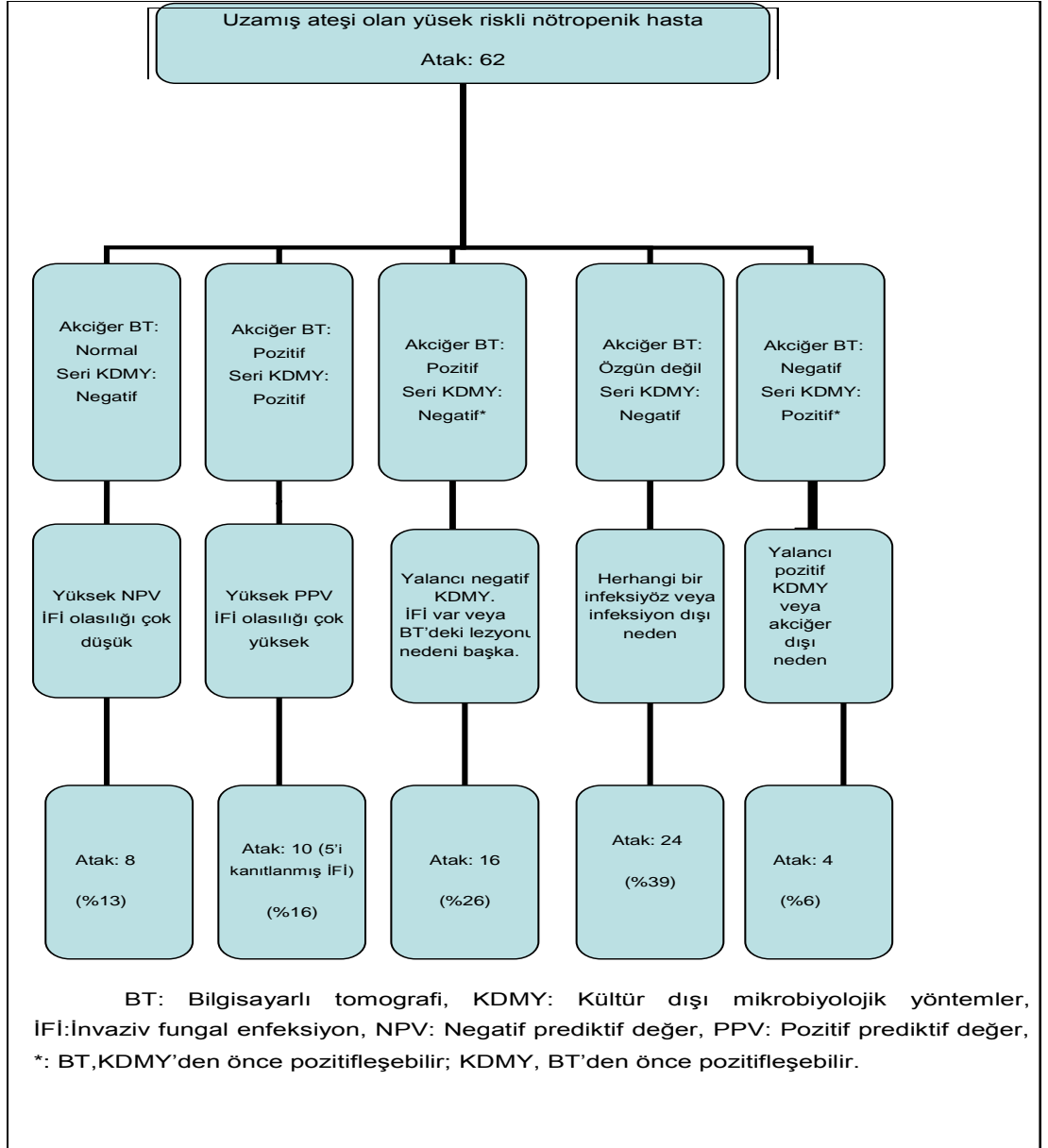
Tedavi Stratejilerinin Karşılaştırılması	Empirik/(%)	Preemptif/(%)
Hasta (n) /Atak (a)	58/62	54/55
Cinsiyet (n)		
Erkek/Kadın	39/23 (%67/%33)	36/18 (%67/%33)
Yaş (n)		
Medyan (aralık) yıl	39 (19-71)	48 (18-79)
Hematolojik Hastalık (n)		
Akut myeloid lösemi	34 (%59)	31 (%58)
Akut lenfositik lösemi	10 (%17)	12 (%22)
Hodgkin dışı lenfoma	3	4
Hodgkin lenfoma	1	1
Bifenotipik lösemi	2	0
Myelodisplastik Sendrom	2	1
Multipl Myelom	2	1
Aplastik anemi	3	2
Kronik lenfositik lösemi	1	2
Hematolojik Hastalık Durumu (a)		
Yeni tanı	27 (%44)	23 (%42)
Tam yanıt	11 (%18)	10 (%18)
Nüks	14 (%22)	13 (%24)
Dirençli	6 (%10)	4 (%7)
Diğer	4 (%6)	5 (%9)
Toplam Antifungal Kullanım Süresi (a)		
Medyan (Aralık) gün	18 (2-69)	14 (2-60)
Toplam yatış süresi (a)		
Medyan (Aralık) gün	39 (14-151)	38 (11-91)
Taburcu/Eksitus (a)	47/15	34/21 p>0,05

İki hasta grubu karşılaştırılan özellikleri bakımından birbirine benzerdi. Çalışmamızda vaka olarak tartışılan hasta atakları hariç İFİ'ye bağlı mortalite değerlendirilmediğinden empirik-preemptif antifungal tedavi stratejilerinin karşılaştırılmasında tüm nedenlere bağlı mortalite hesaplandı. Tüm nedenlere bağlı mortalite açısından empirik antifungal tedavi verilen hasta atakları ile preemptif tedavi verilen hasta atakları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

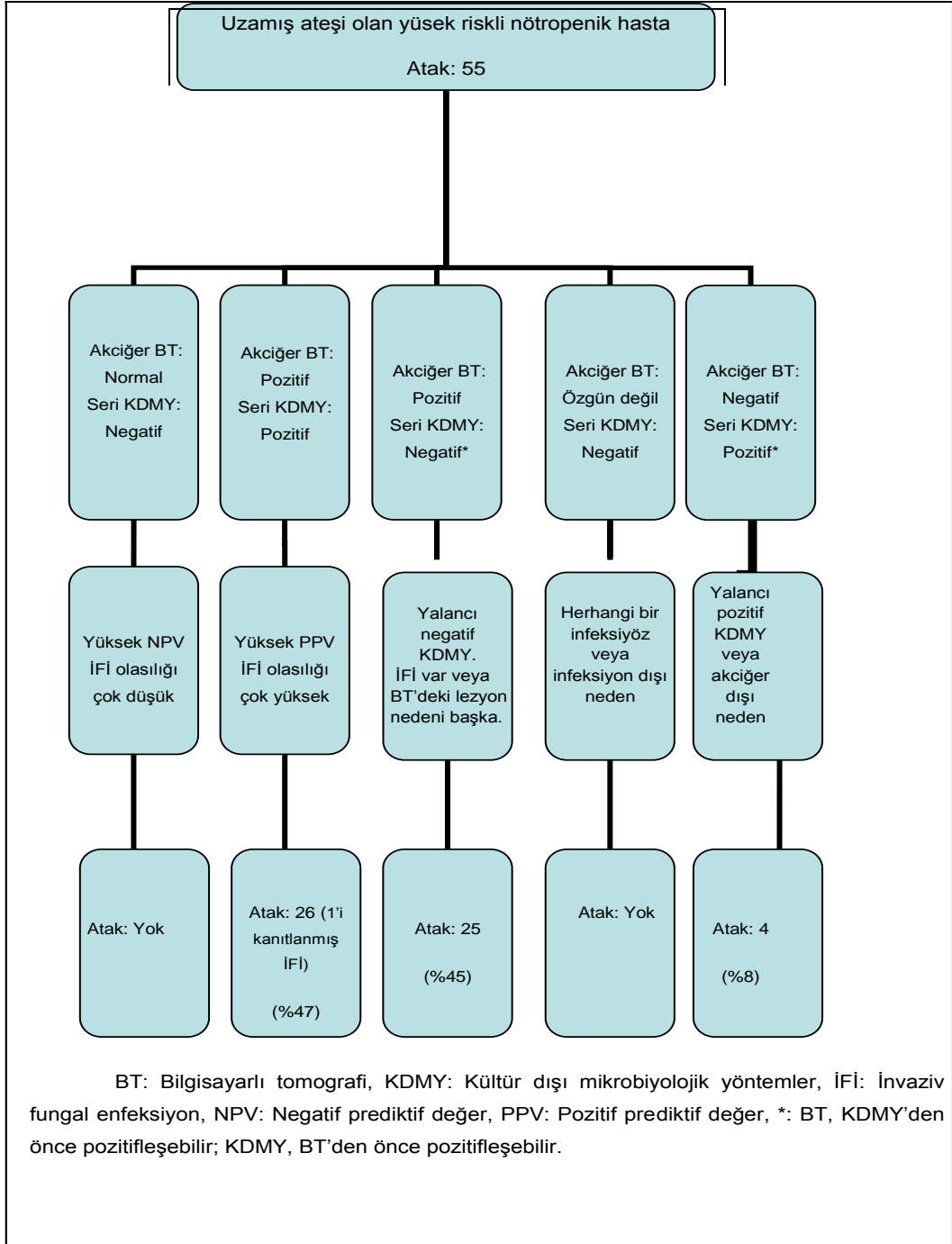


Şekil-2: Empirik ve preemptif yaklaşımın tüm nedenlere bağlı mortalite yönünden karşılaştırılması ($p>0,05$)

Tüm nedenlere bağlı mortalite dışında empirik ve preemptif tedavi gruplarını kültür dışı mikrobiyolojik yöntemler (KDMY) ve akciğer BT-YÇBT bulgularını değerlendirmeye alarak Maertens ve ark.'nın (76) önerdiği algoritma çerçevesinde yeniden düzenledik. Böylece gerçekte İFİ olan, olmaya en yakın, İFİ olması uzak ihtimal olan hasta atakları belirlenip şekiller halinde sunuldu.



Şekil-3: Empirik yaklaşımla antifungal tedavi verilen hasta FEN ataklarının preemptif yaklaşım doğrultusunda değerlendirilmesi



Şekil-4: Preemptif yaklaşımla antifungal tedavi verilen hasta FEN ataklarının değerlendirilmesi

Şekillerde ifade edildiği gibi yüksek pozitif prediktif değere sahip olup İFİ olasılığı çok yüksek olan atak oranı empirik grupta %16 iken preemptif grupta %47 idi. Yüksek negatif prediktif değere sahip olup İFİ olasılığı çok düşük olan atak oranı empirik grupta %13 iken preemptif grupta böyle bir atak bulunmamakta idi. KDMY’i yalancı negatif veya yalancı pozitif yapan etmenler tam olarak bilinmediğinden ve doku tanısı alan hasta sayısı çok az olup postmortem biyopsi yapılamadığından İFİ olasılığı şüpheli olan ataklar için yorum yapmak zordur. Yine de empirik ve preemptif gruptaki gerçeğe en yakın İFİ olasılığını belirlemek için bir değer aralığı verilebilir. Bütün gruplarda İFİ olasılığı en düşük olan (akciğer BT’nin İFİ yönünden özgül olmadığı veya normal olduğu ve KDMY’nin negatif olduğu) hasta ataklarını genel yüzdeler dilimden çıkarırsak (bu durumda şüpheli İFİ olan ataklarının hepsini pozitif kabul etmiş oluruz) gerçek İFİ’nin bulunması muhtemel aralık verilebilir. Empirik grup için gerçek İFİ olasılığının bulunduğu aralık %16-%48 olarak belirlenir. Preemptif grup için bu aralık %47-%100 olarak belirlenir. Bu durumda empirik gruptaki atakların %52’si gerçekte İFİ değildir. Preemptif gruptaki atakların en az yarısının İFİ olasılığı çok yüksektir. Preemptif grupta tüm nedenlere bağlı mortalite yüzde olarak empirik gruptan yüksek gözüksede istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Bu bulgular ışığında alışlageldik empirik tedavi yerine ilaç toksisitesi ve maliyet de göz önüne alındığında preemptif tedavinin kullanılabileceği söylenebilir.

4.2. Antifungal Tedavinin Toksik Etkileri

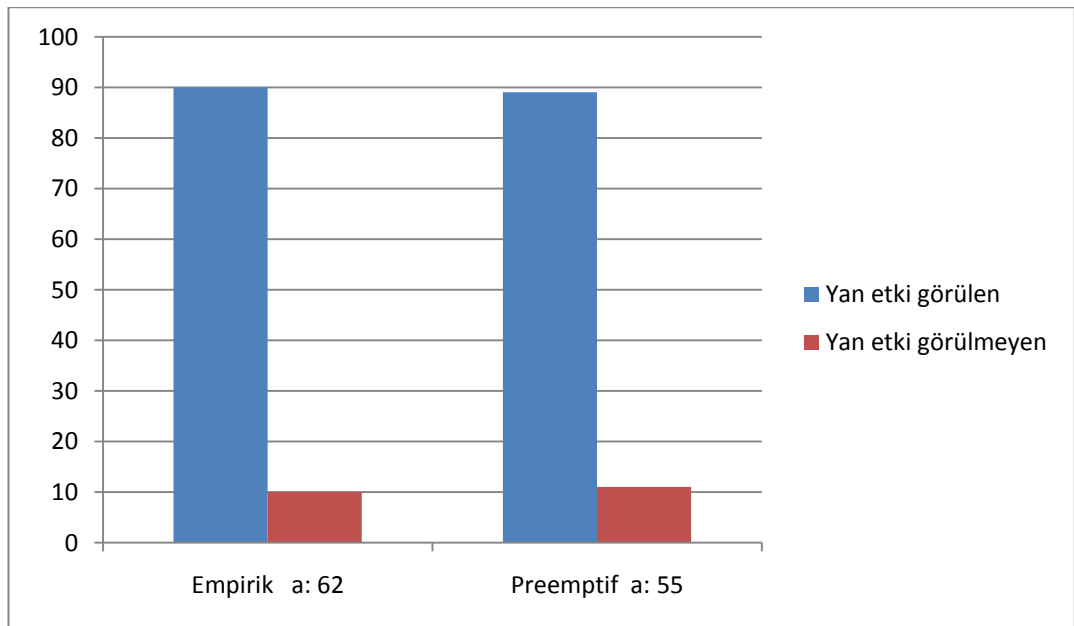
Empirik ve preemptif tedavi grubunda antifungal olarak amfoterisin B deoksikolat, lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleks, vorikonazol ve kaspofungin kullanılmış idi. Her atakta en az bir antifungal kullanımı mevcuttu.

Empirik grupta amfoterisin B deoksikolat 56, lipozomal amfoterisin B 5, amfoterisin B lipid kompleks 11, vorikonazol 8, kaspofungin 20 defa kullanılmıştı. Antifungal ilaçlara bağlı yan etki görülmeyen atak sayısı 6 (%10) idi. Yan etki görülen 56 (%90) atakta ilaç ilişkili 149 olay meydana gelmiş idi. Bu olayların arasından tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan

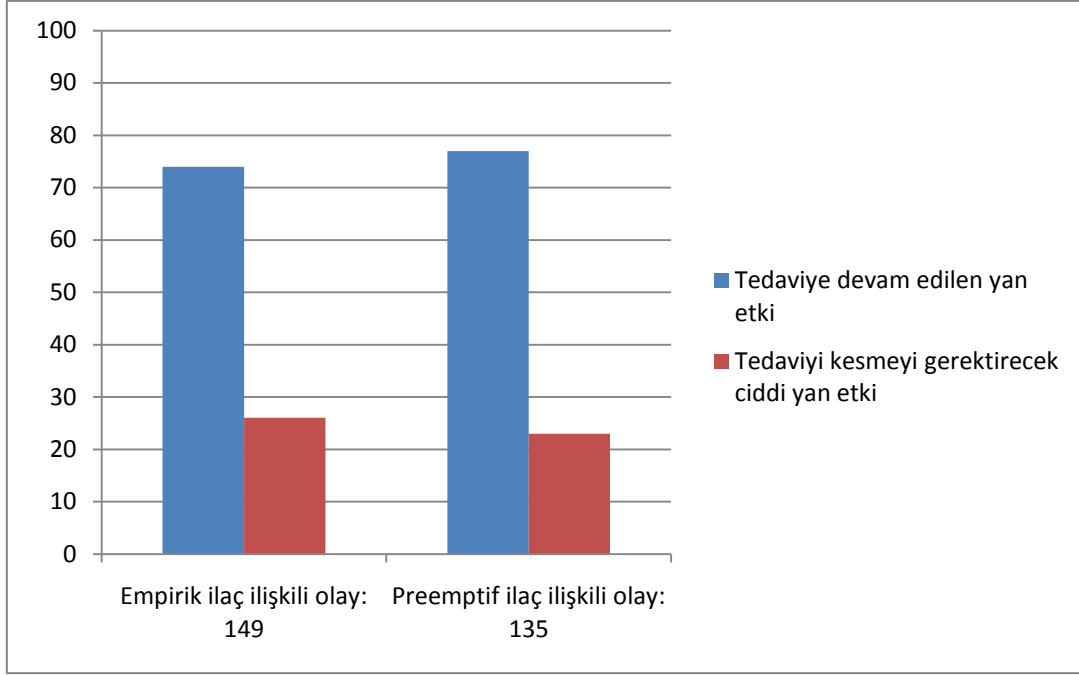
etki görülen ilaç ilişkili olay sayısı 39 (%26) idi. Bunların 30'u (%76) amfoterisin B deoksikolat'a bağlı infüzyon ilişkili reaksiyonlar, 7'si (%18) amfoterisin B deoksikolat ilişkili nefrotoksisite, 2'si (%6) amfoterisin B lipid kompleks ilişkili nefrotoksisite idi.

Preemptif tedavi grubunda amfoterisin B deoksikolat 48, lipozomal amfoterisin B 7, amfoterisin B lipid kompleks 7, vorikonazol 12, kaspofungin 12 defa kullanılmış idi. Antifungal ilaçlara bağlı yan etki görülmeyen atak sayısı 6 (%11) idi. Yan etki görülen 49 (%89) atakta ilaç ilişkili 135 olay meydana gelmiş idi. Bu olayların arasından tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki görülen ilaç ilişkili olay sayısı 31(%23) idi. Bunların 22'si (%71) amfoterisin B deoksikolat ilişkili infüzyon reaksiyonları, 6'sı (%19) amfoterisin B deoksikolat ilişkili nefrotoksisite, 2'si (%6) amfoterisin B lipid kompleks ilişkili infüzyon reaksiyonu, 1'i (%4) lipozomal amfoterisin B ilişkili nefrotoksisite idi.

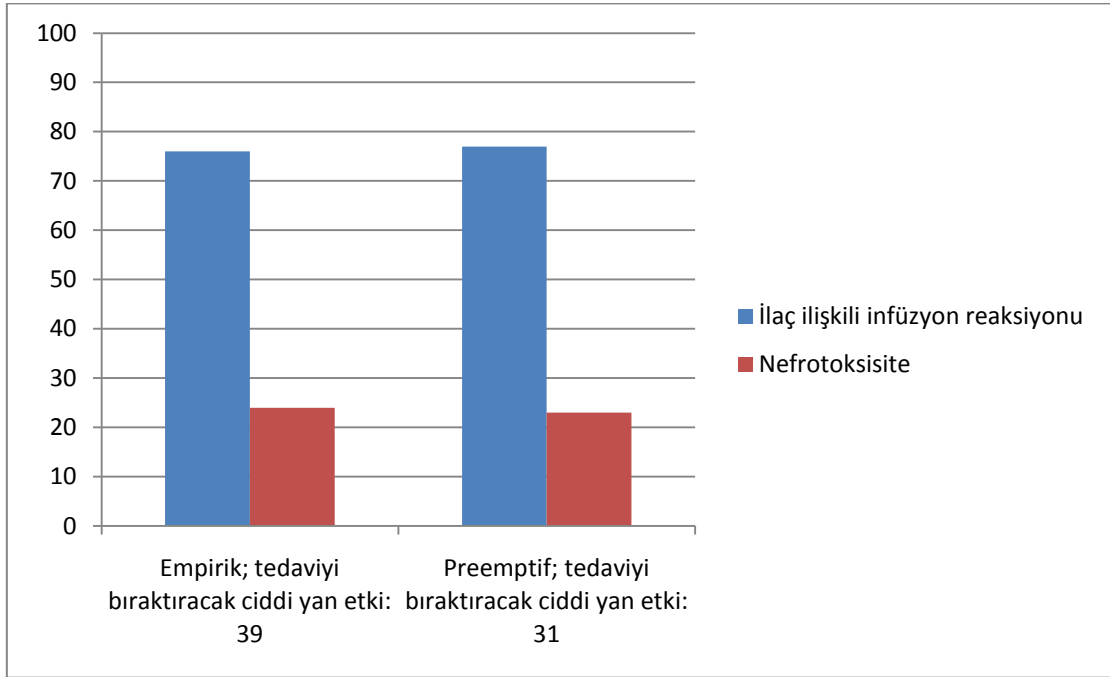
Empirik ve preemptif tedavi grubu antifungal tedaviyi bıraktıracak derecede ciddi yan etki gelişimi açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Amfoterisin B deoksikolatın her iki grupta da infüzyon ilişkili reaksiyonlar ve nefrotoksisite yönünden en toksik ilaç olduğu tesbit edildi.



Şekil-5: Empirik ve preemptif tedavi grubunda yan etki görülme sıklığı



Şekil-6: Empirik ve preemptif tedavi grubunda antifungal tedaviyi kesmeyi gerektirecek derecede ciddi yan etki sıklığının karşılaştırılması ($p>0,05$)



Şekil-7: Empirik ve preemptif tedavi grubunda tedaviyi bıraktıracak ciddi yan etkilerin sebeplerinin karşılaştırmalı yüzde dağılımı ($p>0,05$)

Serum ve BAL Sıvısında Galaktomannan Antijeni

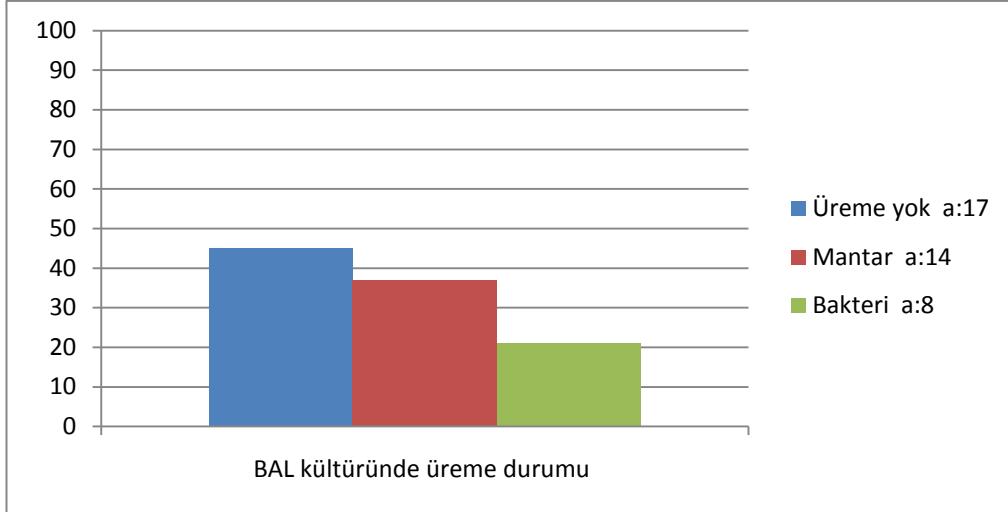
Tüm ataklarda serum galaktomannan antijeni çalışıldı. Atakların 28'inde (%18) pozitif saptanırken 126'sında (%82) negatif saptandı. Antifungal tedavi ile galaktomannan negatif olana kadar geçen süre aralığı 1-36 (medyan: 8) gün idi. Atakların 38'inde (%25) hastalara BAL yapıldı. BAL GM antijeni 18 (%47) atakta pozitif saptanırken 20 (%53) atakta negatifti. Serum ve BAL galaktomannan antijeni 9 atakta (%24) beraber pozitif saptandı. Çalışmamızda 14 atakta (%37) BAL'da mantar üremesi saptandı. Atakların 8'inde (%21) *Aspergillus spp.* üremesi oldu. *A.fumigatus* atakların 4'ünde, *A.flavus* 2'sinde, *A.niger* 1'inde, *A.terreus* 1'inde *Fusarium spp.* 1'inde üredi. Atakların 2'sinde *C. albicans*, 1'inde *C. tropicalis*, 3'ünde *C. krusei*, 1'inde *C. glabrata* üremesi oldu. Serum ve BAL sıvısında galaktomannan antijeni dağılım oranları Tablo-18'de sunuldu.

Tablo-18: Serum ve BAL sıvısında GM antijeni dağılım oranları

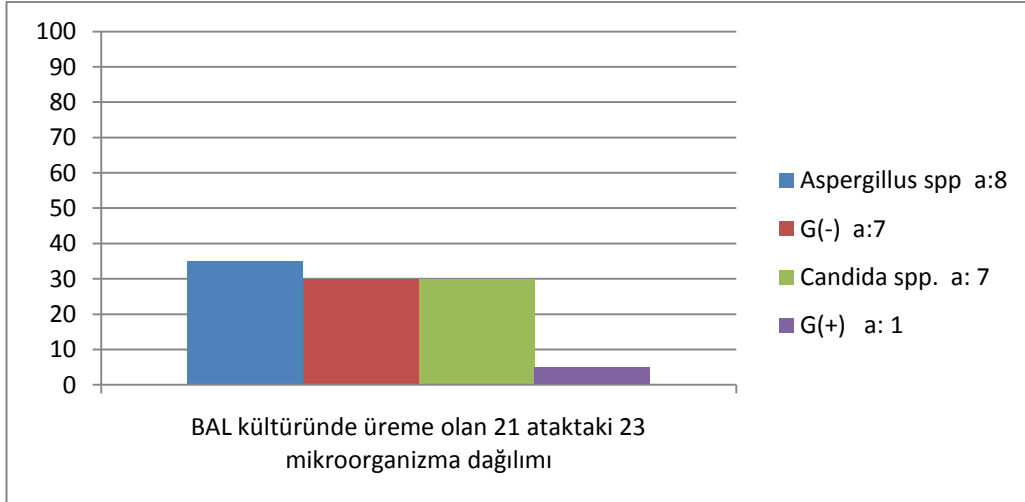
GM Özellikleri	GM (+)/(%)	GM (-)/(%)	Toplam
Serum	28/(18)	126/(82)	154
BAL	18/(47)	20/(53)	38

BAL Yapılan Hasta ve FEN Ataklarına ait Özellikler

Antifungal ilaç kullanılan 104 hastanın 154 FEN atağında bronkoskopi eşliğinde bronkoalveolar lavaj yapılan 31 hastanın 38 atağı (Tüm atakların %25'i) incelendi. BAL yapılan atakların 21'inde (%55) üreme saptandı. *Aspergillus spp.* atakların 8'inde (%21), *Candida spp.* 7'sinde (%18), *Fusarium spp.* 1'inde (%3) üredi. Bakteriyel üreme 8 atakta (%21) tesbit edildi (7'si gram negatif, 1'i gram pozitif). BAL kültüründe üreme oranları Şekil-8'de, BAL'da üreme olan ataklarda mikroorganizma dağılımı Şekil-9'da sunuldu.

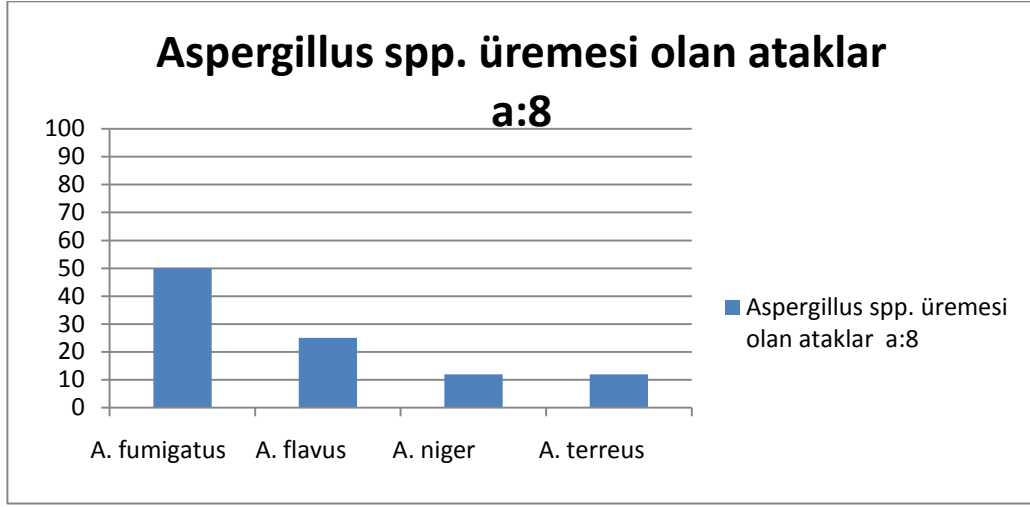


Şekil-8: BAL kültüründe üreme oranları. (Bir atakta bakteri ve mantar üremeleri birlikte olmuş idi)

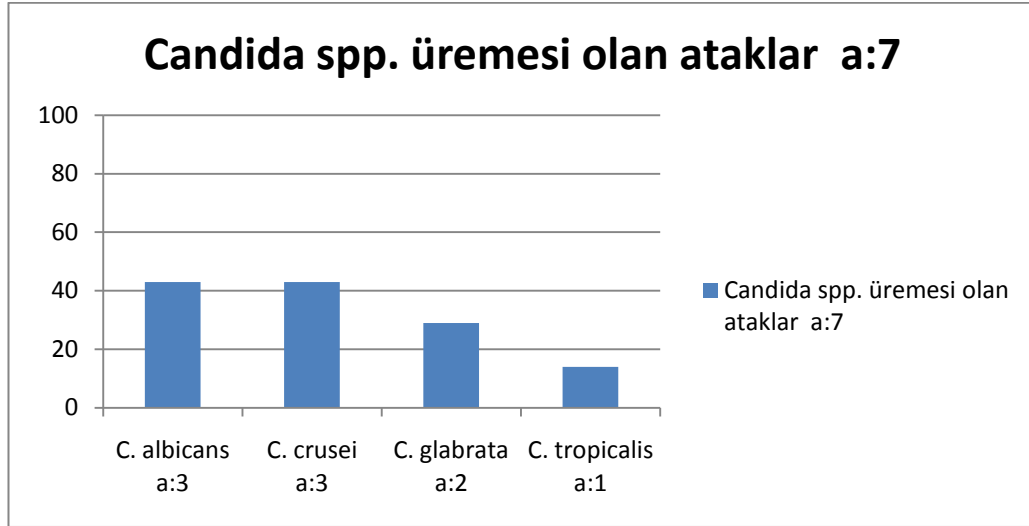


Şekil-9: BAL'da üreme olan ataklarda mikroorganizma dağılımı (Not: Bazı ataklarda birden fazla üreme olmuş idi)

Aspergillus spp. üremesi olan 8 atağın 4'ünde (%50) *A.fumigatus*, 2'sinde (%25) *A.flavus*, 1'inde (%12,5) *A.niger*, 1'inde (%12,5) *A.terreus* üremesi oldu. *Candida spp.* üremesi olan 7 atağın 2'sinde (%29) *C. albicans*, 2'sinde (%29) *C. glabrata*, 2'sinde (%29) *C. krusei*, 1'inde de (%14) *C. albicans+C. crusei+C. tropicalis* üremeleri oldu. Atakların 2'sinde *A. fumigatus* ve *C. crusei* üremeleri, 1'inde *C. glabrata* ve Gram negatif üremeleri birlikte oldu. BAL'da *Aspergillus spp.* üremesi olan ataklarda alt tip dağılımı Şekil-10'da, *Candida spp.* üremesi olan ataklarda alt tip dağılımı Şekil-11'de sunuldu.



Şekil-10: BAL'da *Aspergillus spp.* üremesi olan ataklarda alt tip dağılımı



Şekil-11: BAL'da *Candida spp.* üremesi olan ataklarda alt tip dağılımı (Not: Bir atakta *C. albicans*, *C. krusei* ve *C. tropicalis* beraber üremiştir)

BAL yapılan hastaların yaş aralığı 24-70 (medyan: 48) yıl idi. Hastaların 25'i erkek 6'sı kadındı. Hastaların 21'i akut myeloid lösemi, 7'si akut lenfoid lösemi, 1'i Hodgkin dışı lenfoma, 1'i aplastik anemi, 1'i multipl myelom idi. Tüm atakların 19'u yeni tanı, 9'u tam yanıt, 9'u nüks, 1'i dirençli hastalık idi. Yatış süre aralığı 22-101 (medyan: 39) gün idi. BAL kültüründe *Aspergillus spp.* üremesi olan 8 atağın hepsinde (%100) BAL GM antijeni pozitif saptanırken sadece 3'ünde (%37) serum GM antijeni pozitif saptandı.

Serum GM antijeni atak başına 6-29 (medyan: 11) defa bakıldı. Serum GM antijeni atakların 10'unda (%26) pozitif saptanırken, 28'inde (%74) negatif bulundu. BAL GM antijeni 18 (%47) atakta pozitif, 20 (%53) atakta negatif saptandığı görüldü. Bütün ataklarda hastalara BT ve YÇBT çekilmişti. İPA açısından karakteristik bulgular olan halo işareti atakların 9'unda (%24), hava-hilal işareti 7'sinde (%18) saptanırken, 22'sinde (%58) bulgular İPA için özgül değildi. Hastaların klinik, radyolojik, serolojik, mikrobiyolojik değerlendirilmeleri neticesinde amfoterisin B deoksikolat atakların 33'ünde, lipozomal amfoterisin B 4'ünde, amfoterisin B lipid kompleks 6'sında, vorikonazol 14'ünde, kaspofungin 12'sinde verilmiş idi. Tüm ataklar göz önüne alındığında toplam antifungal kullanım süresi 5-50 (medyan: 18) gün idi. Febril nötropeni atakları sonunda 6 hasta eksitus olmuştu. Bunlardan 1'i empirik, 3'ü DO-İPA, 2'si YO-İPA nedeni ile tedavi başlanan hastalardı.

BAL yapılan 8 hastaya geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye dirençli ateşi olduğu için empirik antifungal tedavi verilmişti. Amfoterisin B deoksikolat 8, lipozomal amfoterisin B 1, amfoterisin B lipid kompleks 1, kaspofungin 1, vorikonazol 3 atakta kullanılmıştı. Sadece 1 hastaya empirik tedavi başlamadan önce BAL yapılmış ve herhangi bir üreme saptanmamıştı. Hastalara BAL öncesi medyan 6 (0-12) gün olan antifungal tedavi verilmişti. Toplam antifungal süresi medyan 20.5 (9-50) gün idi. Atakların 2'sinde BAL GM ve 1 atakta serum GM antijeni pozitifliği saptandı ve her 2 atakta da BAL kültür materyalinde *A.flavus* üremesi oldu. Atakların 3'ünde hastalarda radyolojik ve serolojik olarak İPA'yı destekler bulgulara rastlanmamıştı ve 1'inde altta yatan hematolojik hastalığın progresyonu nedeni ile hasta kaybedilmiş idi. BAL kültüründe *C.glabrata* üremesi olan bir atakta hastanın diğer klinik bulguları ile birlikte kronik dissemine kandidiyazis düşünülmüş ve verilmekte olan amfoterisin B deoksikolat tedavisi kaspofungin ile değiştirilerek, başarı ile tedavi edilmişti. Sonuç olarak empirik antifungal tedavi verilen 8 atağın 4'ünde hastalar serum ve/veya BAL GM antijeni pozitifliği ve BAL kültüründe mantar üremesi nedeni ile YO-İPA grubuna dahil edildi.

BAL yapılan grupta DO-İPA nedeni ile 12 atakta antifungal tedavi verilmiş idi. Amfoterisin B deoksikolat 11, lipozomal amfoterisin B 1, amfoterisin B lipid kompleks 2, kaspofungin 5, vorikonazol 1 atakta kullanılmıştı. Antifungal tedavi verilmeden önce 3 atakta BAL yapılmıştı. Bu atakların 2'sinde BAL'da gram negatif bakteri üremesi saptanırken hiçbirisinde mantar üremesi, BAL ve serum GM antijen pozitifliği saptanmadı. Hastalara BAL öncesi medyan 3 (0-18) gün olan antifungal tedavi verilmişti. Toplam antifungal süresi medyan 15 (5-26) gün idi. Atakların 5'inde BAL GM antijeni pozitif ve 1'inde BAL kültüründe *Aspergillus fumigatus* üremesi olduğu görüldü. Bir atakta hem serum hem BAL GM antijeni pozitif ve herhangi bir üreme saptanmamış idi. Eksitüsle sonlanan 2 atağın 1'inde trakeoözofageal fistül gelişmesi ve akciğerdeki lezyonların progresyonu nedeni ile diğerinde gram negatif septisemi nedeni ile hasta kaybedilmiş idi. Sonuç olarak DO-İPA nedeni ile tedavi verilen 12 atağın 5'inde hastalar serum ve/veya BAL GM antijeni pozitifliği ve BAL kültüründe mantar üremesi nedeni ile YO-İPA grubuna dahil edildi.

BAL yapılan grupta YO-İPA nedeni ile 11 atakta antifungal tedavi verilmişti. Amfoterisin B deoksikolat 10, lipozomal amfoterisin B 1, amfoterisin B lipid kompleks 1, kaspofungin 3, vorikonazol 5 atakta kullanılmıştı. Antifungal tedavi verilmeden önce 8 atakta BAL yapılmıştı. *Aspergillus spp.* atakların 4'ünde, *Candida spp.* 4'ünde, gram negatif bakteri 2'sinde üredi. *Aspergillus spp.* üreyen atakların hepsinde BAL GM antijeni pozitif saptanırken, serum GM antijeni 2'sinde pozitif bulundu. Hastalara BAL öncesi medyan 0 (0-5) gün olan antifungal tedavi verilmişti. Toplam antifungal süresi medyan 19 (5-47) gün idi. Bir atakta hastanın BAL kültüründe *Fusarium* üremesi oldu. Serum ve BAL GM antijeni de pozitif saptanan ve amfoterisin B deoksikolat verilen bu olgunun tedavisi vorikonazol ile değiştirildi. Diğer bir atakta ise BAL'da *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* üremeleri oldu. Hastanın diğer bulguları ile değerlendirildiğinde kronik dissemine kandidiyazis düşünülerek kaspofungin tedavisi verildi. Eksitüs olan 2 hastanın biri, altta yatan hematolojik hastalığın progresyonu ve akciğerdeki

lezyonların ilerlemesi nedeni ile diğer hasta ise gram negatif septisemi nedeni ile kaybedildi.

BAL yapılan grupta sekonder profilaksi nedeni ile 7 atakta antifungal tedavi verilmişti. Amfoterisin B deoksikolat 4, lipozomal amfoterisin B 1, amfoterisin B lipid kompleks 2, kaspofungin 3, vorikonazol 3 atakta kullanılmış idi. Hastalara BAL öncesi medyan 15 (4-40) gün olan antifungal tedavi verilmişti. Toplam antifungal süresi medyan 29 (11-48) gün idi. *Aspergillus fumigatus* üremesi olan bir atakta BAL GM pozitif saptanırken serum GM antijeni negatif idi. BAL ve serum GM antijeni pozitif olan bir atakta ise BAL kültüründe gram pozitif bakteri üremesi oldu. Diğer 5 atakta ise herhangi bir üreme saptanmadı. BAL yapılan hasta gruplarına ait özellikler Tablo-19'da sunuldu. BAL yapılan bazı önemli hasta ataklarına ait özellikler Tablo-20'de sunuldu.

Tablo-19: Bronkoskopi eşliğinde BAL yapılan hasta gruplarına ait özellikler

Antifungal verilme nedeni	Empirik	DO-İPA ¹	YO-İPA ¹	Sekonder Profilaksi	Toplam ^a
Atak (a)/Hasta (n)/ *	8/8/4*	12/12/5*	11/11/11*	7/6/2*	38/31/22*
Cins (Erkek/Kadın)	5/3	12/0	9/2	4/2	25/6
Yaş (yıl)					
Medyan	44.5	52.5	38	38	48
Yaş aralığı	24-57	29-70	24-63	24-57	24-70
Tanı ^b (n)					
AML	7	8	6	5	21 (%68)
ALL	1	3	3	1	7 (%23)
NHL	-	1	-	-	1 (%3)
MM	-	-	1	-	1 (%3)
AA	-	-	1	-	1 (%3)
Hematolojik hastalık durumu (a)					
Yeni tanı	5	8	6	-	19 (%50)
Tam yanıt	0	3	3	3	9 (%24)
Nüks	3	1	1	4	9 (%24)
Dirençli	-	-	1	-	1(%2)
Yatış süresi (gün)					
Medyan	42.5	38	54	39	39
Yatış süre aralığı	23-89	27-82	26-82	22-101	22-101
Hasta faktörleri					
Nötropeni	8	12	11	7	38 (%100)
Ateş	8	12	11	7	38 (%100)
Steroid	1	3	3	1	8 (%21)
Toplam antifungal süresi (gün)					
Medyan	20.5	15	19	29	18
Antifungal süre aralığı	9-50	5-26	5-47	11-48	5-50
BT ve YÇBT bulguları ^c					
Halo işareti	1	6	2	-	9 (%24)
Hava-Hilal işareti/Kavite	1	3	2	1	7 (%18)
Nonspesifik	6	3	7	6	22 (%58)
BAL GM ^d					
Pozitif	2	5	9	2	18 (%47)
Negatif	6	7	2	5	20 (%53)
Serum GM ^e					
Pozitif	2	1	6	1	10 (%26)
Negatif	6	11	5	6	28 (%74)
Değerlendirilen serum GM sayısı	112	151	163	89	515
Medyan (atak başına)	12	11	15	11	11
Aralık (atak başına)	9-25	8-23	7-23	6-29	6-29
BAL öncesi AF süresi (gün) ^f					
Medyan	6	3	0	15	6
AF süre aralığı	0-12	0-18	0-5	4-40	2-40
BAL ile AF tedavi değerlendirmesi ^g	2	1	8	2	13
Taburcu/Eksitus	7/1	9/3	9/2	7/0	32/6

¹ DO-İPA; düşük olasılıklı invaziv aspergilloz, YO-İPA; yüksek olasılıklı invaziv aspergilloz. BAL galaktomannan , serum galaktomannan ve BAL kültür sonuçlarına göre EORTC/MSG uzlaşılı ölçütlerine göre YO-İPA grubuna dahil olan atak sayısını ifade eder. Bazı hastaların birden fazla FEN atağı bulunmaktadır. ^a Parantez içindeki değerler kendi grubu içindeki yüzde dağılımını ifade eder. ^b AML; akut myeloid lösemi, ALL; akut lenfoid lösemi, NHL; non-Hodgkin lenfoma, MM; multipl myelom, AA; aplastik anemi. ^c Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulguları. ^d Bronkoalveolar lavaj aspergillus galaktomannan antijeni. ^e Serum aspergillus galaktomannan antijeni. ^f Bronkoalveolar lavaj öncesi kullanılan antifungal süresi. ^g BAL galaktomannan ve kültür sonuçlarına göre antifungal tedavide değişiklik yapılan hasta gruplarını ifade eder.

Tablo-20: BAL yapılan bazı önemli hasta ataklarına ait özellikler

No	Yaş C ¹	iPA ²	Tanı ³	Klinik bulgular	BAL GM ⁴	BAL kültürü	Serum GM ⁵	TAFS ⁶ (gün)	Atak sonu hasta
1	24 K	Em.	AML	Ateş, öksürük, plöretik göğüs ağrısı, konsolidasyon	+	<i>A. flavus</i>	-	33	Sağ
2	41 E	Em.	AML	Ateş, buzlu cam, konsolidasyon	+	<i>A. flavus</i>	+	50	Sağ
3	48 E	DO- İPA	ALL	Ateş, buzlu cam, kaviteasyon, nodüler infiltratlar	+	<i>A. fumigatus</i>	-	26	Sağ
4	37 E	YO- İPA	AA	Ateş, halo işareti, kaviteasyon, plevral sıvı	+	<i>C. albicans</i>	-	15	Sağ
5	60 K	YO- İPA	AML	Ateş, buzlu cam, konsolidasyon	+	<i>A. niger</i>	+	19	Sağ
6	32 E	YO- İPA	AML	Ateş, nodüler infiltratlar	+	<i>C. albicans, C. tropicalis, C. krusei</i>	-	33	Sağ
7	59 E	YO- İPA	ALL	Ateş, hemoptizi, buzlu cam , konsolidasyon	+	<i>A. fumigatus, C. krusei</i>	+	29	Sağ
8	30 E	YO- İPA	AML	Ateş, halo işareti	-	<i>C. glabrata G(-)</i>	+	29	Sağ
9	38 E	YO- İPA	AML	Ateş, kaviteasyon, nodüler lezyonlar, plevral sıvı	+	<i>Fusarium</i>	+	34	Sağ
10	48 E	YO- İPA	AML	Ateş, konsolidasyon	+	<i>A. fumigatus, C. krusei</i>	-	11	Sağ
11	24 E	YO- İPA	ALL	Ateş, nodüler infiltratlar	+	<i>A. terreus</i>	-	9	Ölü
12	24 K	S.P	AML	Ateş, buzlu cam	+	<i>A. fumigatus</i>	-	48	Sağ

¹ Cins: K; kadın, E; erkek ² İPA; EORTC/MSG kriterlerine göre invaziv pulmoner aspergilloz sınıflaması, DO-İPA; düşük olasılıklı İPA, YO-İPA; yüksek olasılıklı İPA, S.P; sekonder profilaksi (kriterlerin dışında) Em; empirik (kriterlerin dışında) ³ Tanı: AML; akut myeloid lösemi, ALL; akut lenfoid lösemi, AA; aplastik anemi ⁴ BAL GM: Brokoalveolar lavaj galaktomannan antijeni ⁵ Serum GM: Serum galaktomannan antijeni ⁶ TAFS: Toplam antifungal süresi

Hasta atakları ile İlgili BT ve YÇBT Özellikleri

Çalışmamızda hastalara 126 atakta BT ve YÇBT çekildi. Bu atakların 49'u empirik, 52'si preemtif, 25'i sekonder profilaksi nedeni ile antifungal tedavi verilen hasta gruplarından oluşmakta idi.

Empirik tedavi verilen grupta BT ve YÇBT bulguları atakların 28'inde (%56) buzlu cam görünümü, 9'unda (%18) nodüler infiltratlar, 11'inde (%22) konsolidasyon, 1'inde (%1) kitle görünümü, 6'sında (%12) plevral sıvı görünümü olarak saptanırken 8'inde (%16) bulgular normaldi. İPA açısından karakteristik bulgular olarak, halo işareti atakların 14'ünde (%28), kavitasyon ve hava-hilal işareti 2'sinde (%4) saptandı.

Preemtif tedavi verilen grupta BT ve YÇBT bulguları atakların 43'ünde (%78) buzlu cam görünümü, 23'ünde (%42) nodüler infiltratlar, 25'inde (%45) konsolidasyon, 4'ünde (%7) plevral sıvı görünümü şeklinde idi. İPA açısından özgül bulgular olarak, halo işareti atakların 21'inde (%38), kavitasyon ve hava-hilal işareti 9'unda (%16) saptandı.

Sekonder profilaksi verilen grupta BT ve YÇBT bulguları atakların 11'inde (%52) buzlu cam görünümü, 2'sinde (%9) nodüler infiltratlar, 5'inde (%24) konsolidasyon, 2'sinde (%9) plevral sıvı görünümü şeklinde idi. Bulgular 3 atakta (%14) normal saptanmıştı. İPA açısından özgül bulgular olarak, halo işareti atakların 3'ünde (%14), kavitasyon ve hava-hilal işareti 2'sinde (%9) saptandı.

Tüm FEN atakları göz önüne alındığında BT ve YÇBT bulguları atakların 82'sinde (%65) buzlu cam görünümü, 34'ünde (%27) nodüler infiltratlar, 41'inde (%33) konsolidasyon, 12'sinde (%9) plevral sıvı görünümü şeklinde izlenirken, 11'inde (%8) normal bulgular saptandı. İPA için özgül bulgular olan halo işareti 38 atakta (%30), hava-hilal işareti ve kavite 13 atakta (%11) izlendi. Hasta atakları ile ilgili BT ve YÇBT bulguları Tablo-21'de özetlendi.

Tablo-21: Hasta atakları ile ilgili BT ve YÇBT bulguları

Antifungal verilme nedeni	Empirik	Preemptif	Sekonder Profilaksi	Toplam
Atak (a)/Hasta (n)	49/46	52/49	25/19	126/90
BT/YÇBT bulguları				
Buzlu cam görünümü	28 (%56)	43 (%78)	11 (%52)	82 (%65)
Nodüler infiltratlar	9 (%18)	23 (%42)	2 (%9)	34 (%27)
Konsolidasyon	11 (%22)	25 (%45)	5 (%24)	41 (%33)
Kavitasyon/Hava-hilal işareti	2 (%4)	9 (%16)	2 (%9)	13 (%11)
Halo işareti	14 (%28)	21 (%38)	3 (%14)	38 (%30)
Kitle	1 (%2)	-	-	1 (%1)
Plevral sıvı	6 (%12)	4 (%7)	2 (%9)	12 (%9)
Normal	8 (%16)	-	3 (%14)	11 (%8)

Antifungal İlaçlara Ait Özellikler

Çalışmamızda 154 atakta 242 defa antifungal ilaç (amfoterisin B deoksikolat, lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B lipid kompleks, vorikonazol, kaspofungin) kullanılmış idi. Her atakta en az bir antifungal kullanımı mevcut idi. Amfoterisin B deoksikolat 123 atakta (%51), lipozomal amfoterisin B 21 atakta (%9), amfoterisin B lipid kompleks 24 atakta (%10), vorikonazol 30 atakta (%12), kaspofungin 44 atakta (%18) başlanmıştı.

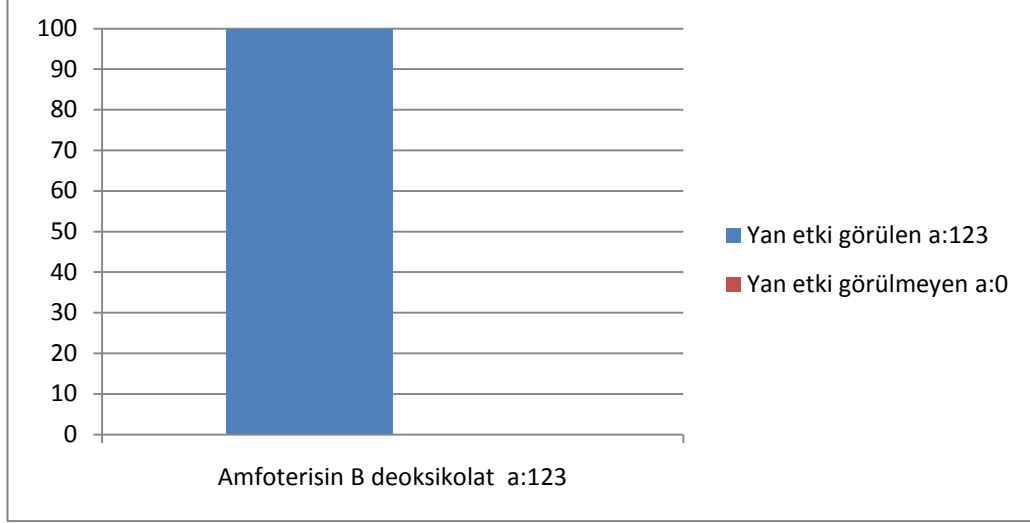
Tablo-22: Antifungal ilaçların hasta ataklarında kullanım sayısı ve oranları

Antifungal ilaçlar	Atak*	(%)
Amfoterisin B deoksikolat	123	51
Lipozomal amfoterisin B	21	9
Amfoterisin B lipid kompleks	24	10
Vorikonazol	30	12
Kaspofungin	44	18
Toplam	242	100

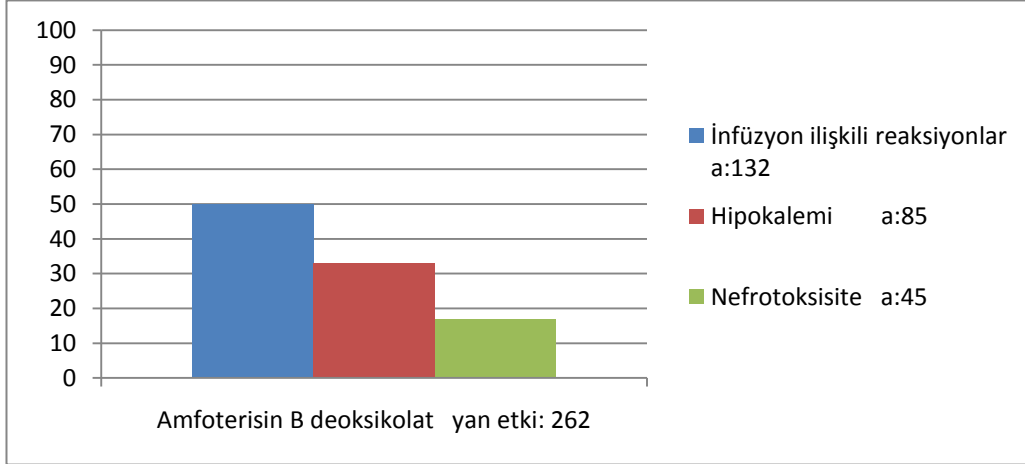
*Her atakta en az bir antifungal kullanılmış idi.

Amfoterisin B Deoksikolat

Amfoterisin B deoksikolat hastalara 123 atakta (%51) verilmişti. Tedavi süre aralığı 1-56 (medyan: 9) gün idi. Bu atakların 121'inde (%98) 1. antifungal olarak tercih edilmiş idi. Birinci antifungal olarak tercih edilen atakların 55'inde (%45) empirik, 40'ında (%33) DO-İFİ, 8'inde (%7) YO-İFİ, 18'inde (%15) sekonder profilaksi nedeni ile başlanmıştı. Atakların 2'sinde (%1) ise diğer antifungal ilaçların temininde sıkıntı yaşandığı için verilmişti. Amfoterisin B deoksikolat toplam 59 atakta (%48) başka bir antifungal ilaç ile değiştirilmiş idi. Atakların 49'unda (%40) tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki nedeni ile 36'sı (%30) infüzyon ilişkili reaksiyon, 13'ü (%10) nefrotoksisite), 8'inde (%7) etyolojisi aydınlatılamayan klinik yanıtızlık nedeni ile, 2'sinde (%2) BAL kültür üreme sonuçlarına göre antifungal tedavide değişiklikler yapılmıştı. Amfoterisin B deoksikolat ilişkili 262 yan etki meydana gelmiş idi. Bu yan etkilerin 132'si (%50) infüzyon ilişkili reaksiyonlar (döküntü, febril reaksiyon, göğüs ağrısı, dispne, hipotansiyon), 85'i (%33) hipokalemi, 45'i (%17) nefrotoksisite idi. Yan etkilerin atak sayısına göre dağılımı ise infüzyon ilişkili reaksiyonlar %100, hipokalemi %70, nefrotoksisite %37 idi.



Şekil-12: Amfoterisin B deoksikolat tedavisine bağlı yan etki görülme sıklığı

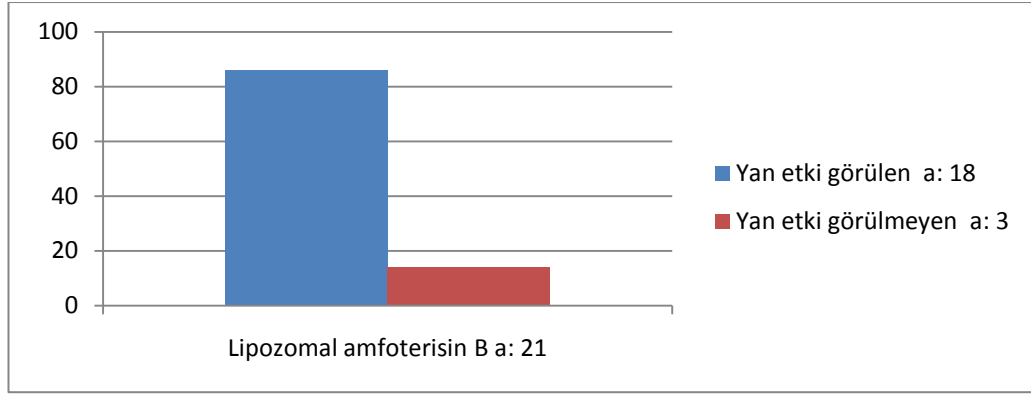


Şekil-13: Amfoterisin B deoksikolat kullanımı sırasında görülen yan etkilerin yüzde dağılımı

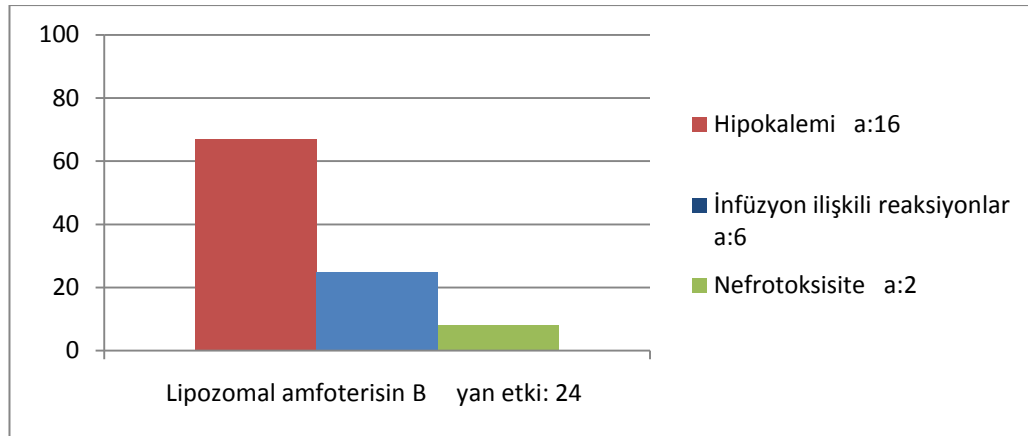
Lipozomal Amfoterisin B

Lipozomal Amfoterisin B hastalara 21 atakta (%9) verilmişti. Tedavi süre aralığı 2-60 (medyan: 9) gün idi. Bu atakların 7'sinde (%33) 1. antifungal olarak tercih edilmişti. Birinci antifungal olarak tercih edilen atakların 2'sinde (%29) empirik, 5'inde (%71) sekonder profilaksi nedeni ile başlanmıştı. Tüm atakların 7'sinde (%33) diğer antifungallere bağlı tedaviyi bıraktıracak derecede ciddi yan etki, 4'ünde (%19) diğer antifungal ilaçlarla tedavi altında iken etyolojisi aydınlatılamayan klinik yanıtızlık, 3'ünde (%14) kanıtlanmış İFİ (1'i sinonazal *aspergillozis*, 2'si sinonazal *mukormycozis*) tesbit edilmesi nedeni ile alternatif veya kurtarma tedavisi olarak verilmişti. Lipozomal

amfoterisin B toplam 4 atakta (%19) başka bir antifungal ilaç ile değiştirilmiş idi. Atakların 3'ünde (%14) tedaviyi bıraktıracak derecede ciddi yan etki nedeni ile (2'sinde (%10) infüzyon ilişkili reaksiyon, 1'inde (%4) nefrotoksisite), 1'inde tedaviye klinik yanıt elde edilememesi nedeni ile antifungal tedavide değişiklikler yapıldı. Lipozomal amfoterisin B ilişkili 24 yan etki meydana gelmiş idi. Bu yan etkilerin 16'sı (%67) hipokalemi, 6'sı (%25) infüzyon ilişkili reaksiyonlar, 2'si (%8) nefrotoksisite idi. Yan etkilerin atak sayısına göre dağılımı; infüzyon ilişkili reaksiyonlar %29, hipokalemi %76, nefrotoksisite %10 idi. Yan etki görülmeyen atak sayısı 3 (%14) idi.



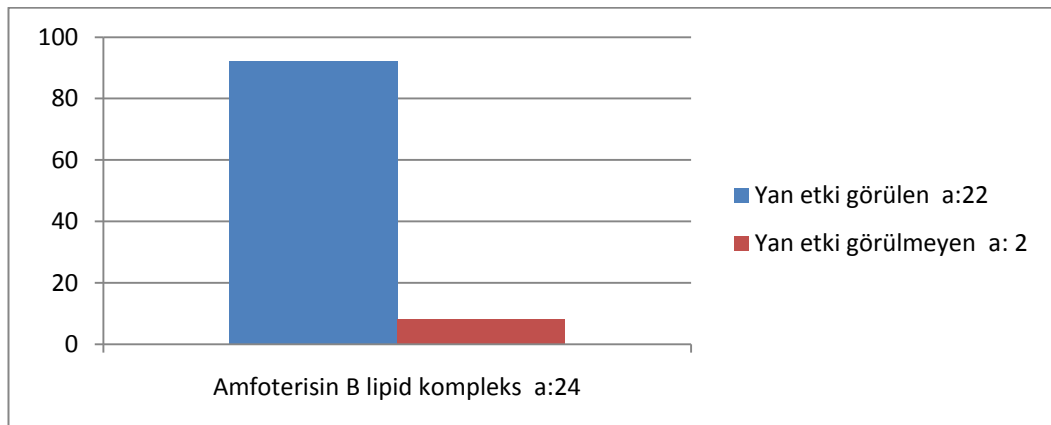
Şekil-14: Lipozomal amfoterisin B tedavisine bağlı yan etki görülme sıklığı



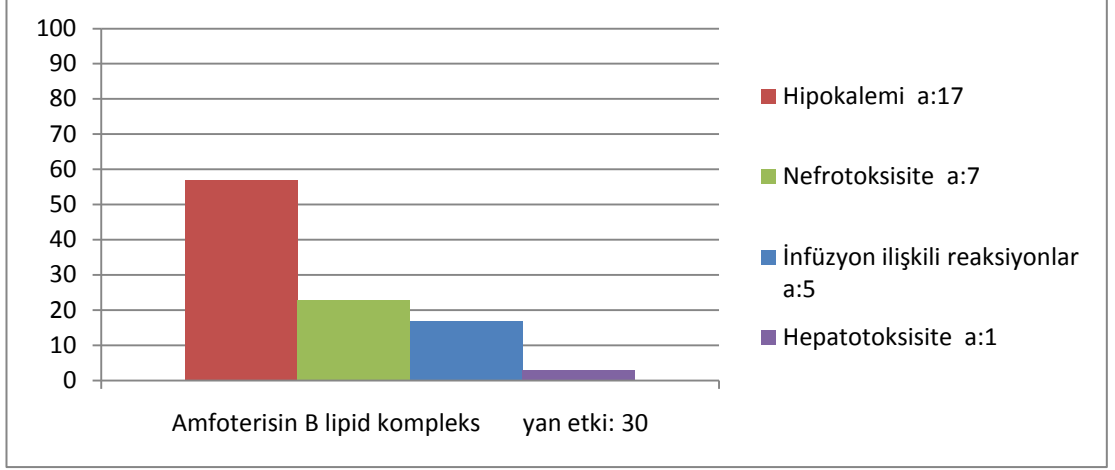
Şekil-15: Lipozomal amfoterisin B kullanımı sırasında görülen yan etkilerin yüzde dağılımı

Amfoterisin B Lipid Kompleks

Amfoterisin B lipid kompleks hastalara 24 atakta (%10) verilmişti. Tedavi süre aralığı 1-36 (medyan: 16) gün idi. Bu atakların 4'ünde (%17) 1. antifungal olarak tercih edilmişti. Birinci antifungal olarak tercih edilen atakların 2'sinde (%50) DO-İFİ, 2'sinde (%50) sekonder profilaksi nedeni ile başlanmıştı. Atakların 15'inde (%62) diğer antifungallere bağlı tedaviyi bıraktıracak derecede ciddi yan etki, 4'ünde (%17) diğer antifungal ilaçlarla tedavi altında iken etyolojisi aydınlatılmayan klinik yanıtızsızlık, 1'inde (%4) kanıtlanmış İFİ (sinonazal aspergillozis) saptanması nedeni ile alternatif veya kurtarma tedavisi olarak verilmişti. Amfoterisin B lipid kompleks toplam 8 atakta (%33) başka bir antifungal ilaç ile değiştirilmiş idi. Atakların 4'ünde (%17) tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki nedeni ile (2'sinde (%9) infüzyon ilişkili reaksiyon, 2'sinde (%9) nefrotoksisite), 1'inde tedavi altında iken kronik dissemine kandidiyazis gelişmesi, 1'inde tedavi altında iken sinonazal biyopside *mucormycosis* üremesi, 2'sinde tedaviye klinik yanıt elde edilememesi nedeni ile antifungal tedavide değişiklikler yapıldı. Amfoterisin B lipid kompleks ilişkili 30 yan etki meydana geldi. Bu yan etkilerin 17'si (%57) hipokalemi, 7'si (%23) nefrotoksisite, 5'i (%17) infüzyon ilişkili reaksiyonlar, 1'i (%3) hepatotoksisite idi. Yan etkilerin atak sayısına göre dağılımı; infüzyon ilişkili reaksiyonlar %4, hipokalemi %70, nefrotoksisite %29, hepatotoksisite %4 idi. Yan etki görülmeyen atak sayısı 2 (%8) idi.



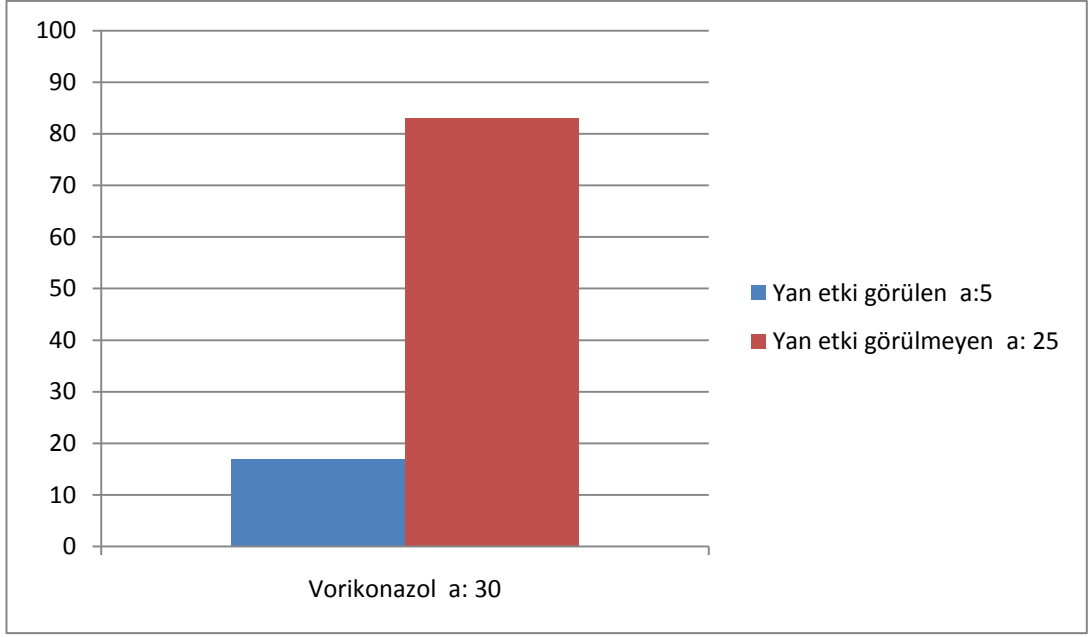
Şekil-16: Amfoterisin B lipid kompleks tedavisine bağlı yan etki görülme sıklığı



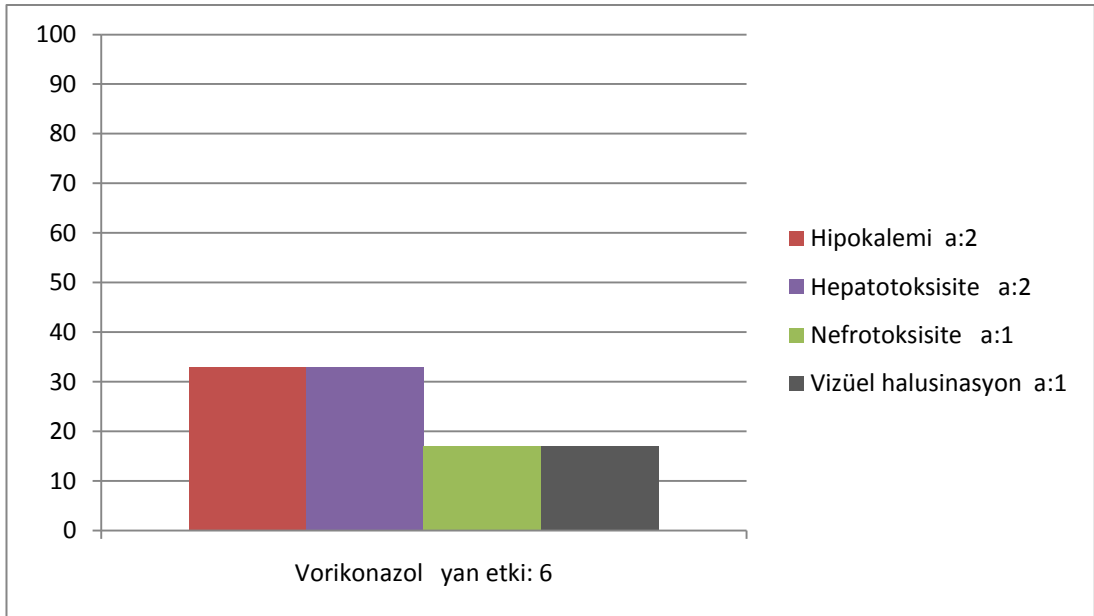
Şekil-17: Amfoterisin B lipid kompleks tedavisi sırasında görülen yan etkilerin yüzde dağılımı

Vorikonazol

Vorikonazol hastalara 30 atakta (%12) verilmişti. Tedavi süre aralığı 1-56 (medyan: 15) gün idi. Bu atakların 7'sinde (%23) 1. antifungal olarak verilmişti. Birinci antifungal olarak verilen 7 atak da (%100) sekonder profilaksi olarak başlanmıştı. Atakların 11'inde (%37) kullanılan diğer antifungallere yanıtızlık, 12'sinde (%40) ise diğer antifungallere bağlı tedaviyi bıraktıracak derecede ciddi yan etki ortaya çıkması nedeni ile alternatif veya kurtarma tedavisi olarak verilmişti. Vorikonazol toplam 6 atakta (%20) başka bir antifungal ilaç ile değiştirilmiş idi. Atakların 4'ünde vorikonazol tedavisi altında iken kronik dissemine kandidiyazis gelişmesi, 1'inde sinonazal biyopside *zygomycetes* üremesi ve diğerinde de tedavi altında iken BAL'da *A.flavus* üremesi ve klinik yanıt elde edilememesi nedeni ile tedavi başka bir antifungal ilaç ile değiştirildi. Vorikonazol ilişkili 6 yan etki meydana geldi. Bu yan etkilerin 2'si (%33) hipokalemi, 2'si (%33) hepatotoksisite, 1'i (%17) nefrotoksisite, 1'i (%17) görsel halüsinasyon idi. Yan etkilerin atak sayısına göre dağılımı; hipokalemi %6, hepatotoksisite %6, nefrotoksisite %3, görsel halüsinasyon %3 idi. Tedaviyi bırakılmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki saptanmadı. Yan etki görülmeyen atak sayısı 25 (%83) idi.



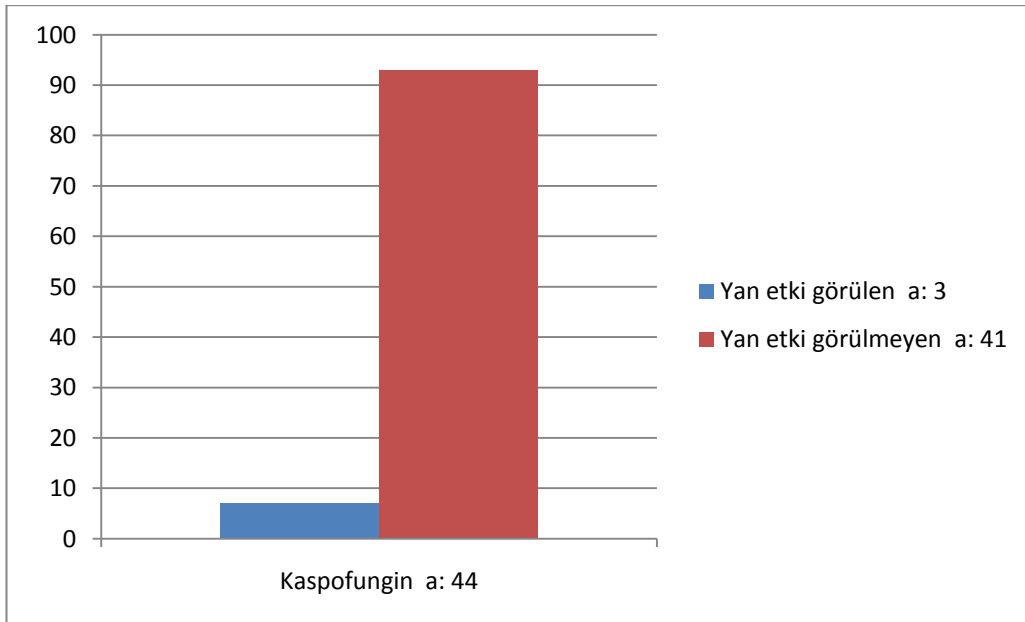
Şekil-18: Vorikonazol tedavisine bağlı yan etki sıklığı



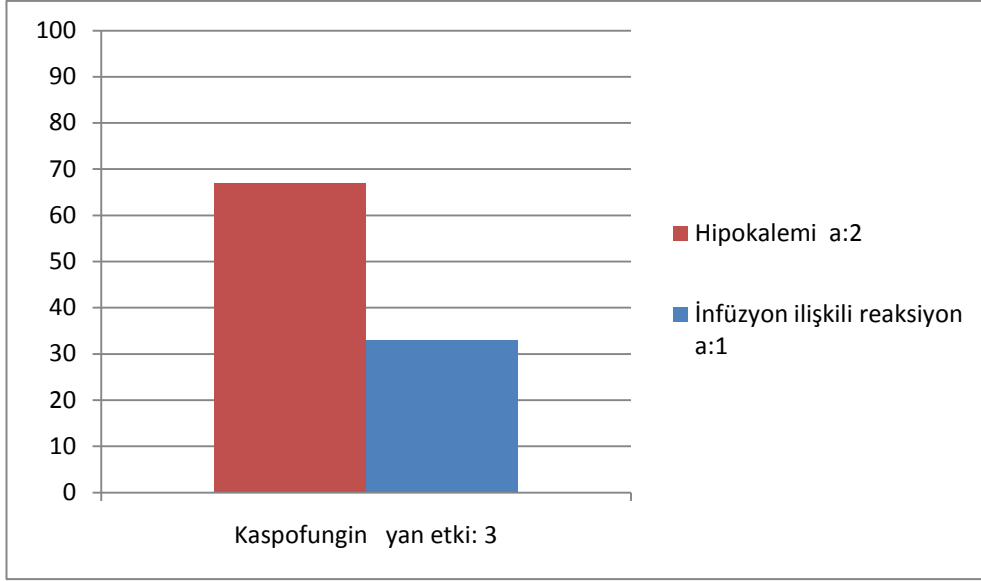
Şekil-19: Vorikonazol tedavisi sırasında görülen yan etkilerin yüzde dağılımı

Kaspofungin

Kaspofungin hastalara 44 atakta (%18) verilmişti. Tedavi süre aralığı 2-52 (medyan: 15) gün idi. Bu atakların 15'inde (%34) 1. antifungal olarak tercih edilmişti. Birinci antifungal olarak tercih edilen atakların 5'inde (%33) empirik, 3'ünde (%20) DO-İFİ, 2'sinde (%13) YO-İFİ, 5'inde (%33) sekonder profilaksi nedeni ile başlanmıştı. Atakların 20'sinde (%46) diğer antifungallere bağlı tedaviyi bıraktıracak derecede ciddi yan etki ortaya çıkması, 4'ünde (%9) etyolojisi aydınlatılmayan klinik yanıtızsızlık, 5'inde (%11) antifungal tedavi altında gelişen kronik dissemine kandidiyazis nedeni ile alternatif veya kurtarma tedavisi olarak verilmişti. Kaspofungin toplam 8 atakta (%18) başka bir antifungal ilaç ile değiştirilmiş idi. Atakların 6'sında etyolojisi aydınlatılmayan klinik yanıtızsızlık, 1'inde tedavi altında iken balgamda *A. flavus*+*A. fumigatus* üremesi, diğerinde ise tedavi altında iken paranazal sinus biyopsisinde *zygomycetes* üremesi nedeni ile tedavi başka bir antifungal ilaç ile değiştirildi. Kaspofungin ilişkili 3 yan etki meydana geldi. Bu yan etkilerin 2'si (%67) hipokalemi, 1'i (%33) infüzyon ilişkili febril reaksiyon idi. Yan etkilerin atak sayısına göre dağılımı; infüzyon ilişkili reaksiyon %2, hipokalemi %5 idi. Tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki saptanmadı. Yan etki görülmeyen atak sayısı 41(%93) idi.

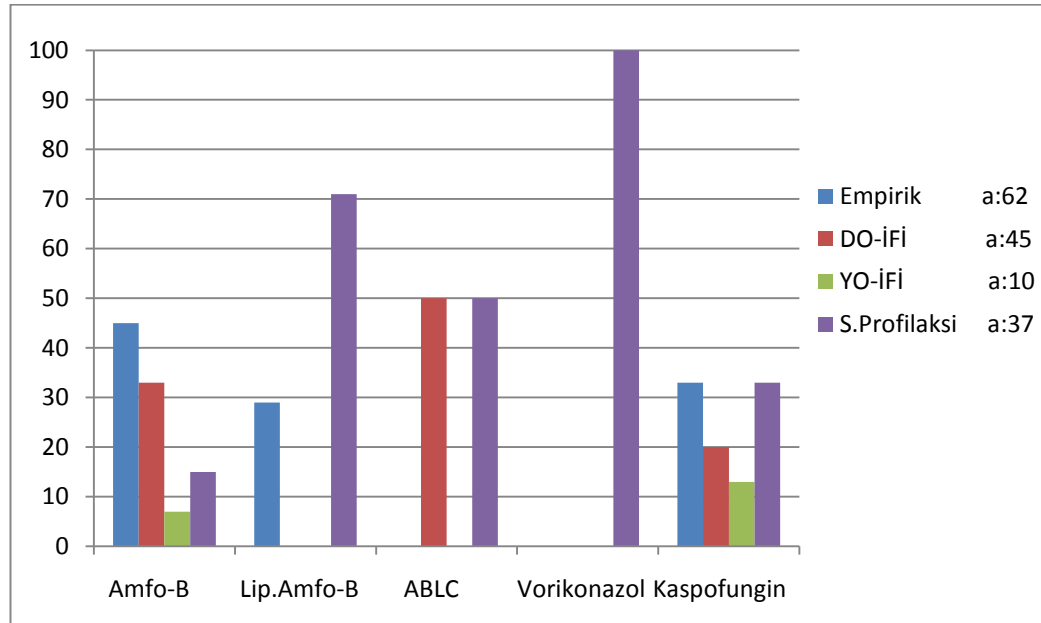


Şekil-20: Kaspofungin tedavisine bağlı yan etki sıklığı

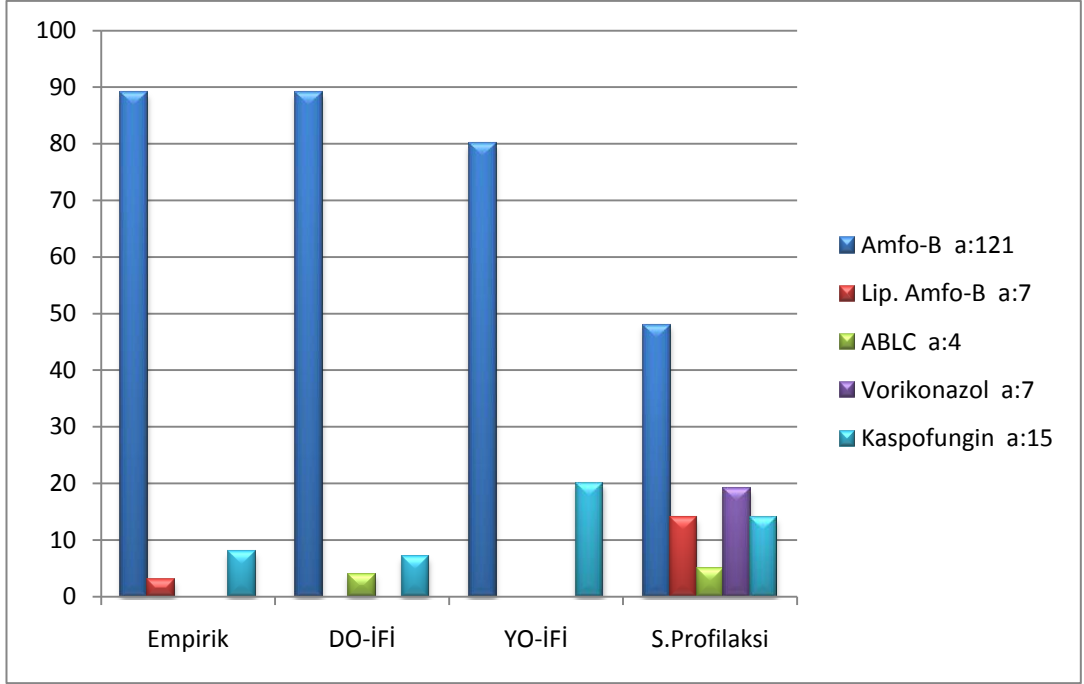


Şekil-21: Kaspofungin tedavisi sırasında görülen yan etkilerin yüzde dağılımı

Antifungal ilaçların başlangıç tedavisi olarak kullanım sıklığı Şekil-22 ve Şekil-23'te sunuldu.

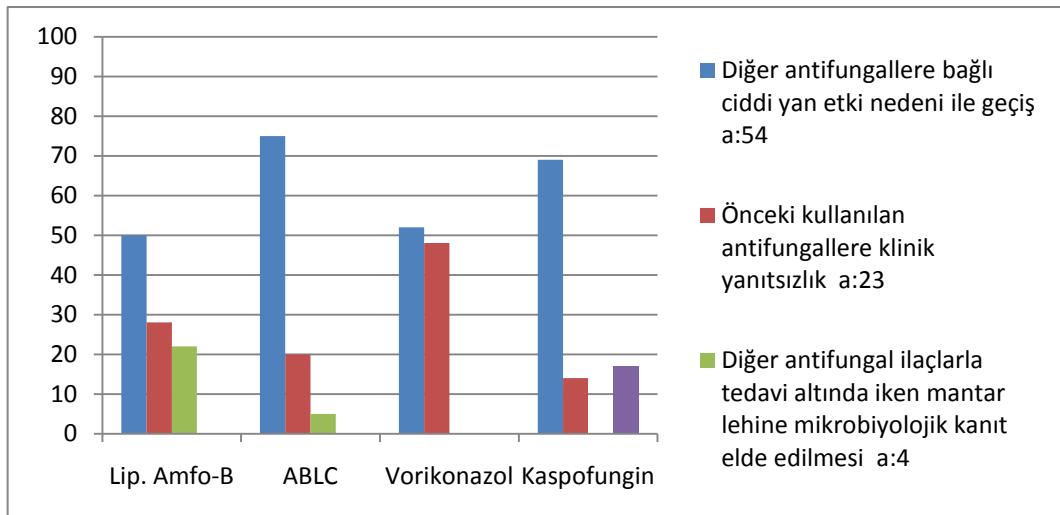


Şekil-22: Antifungal ilaçların başlangıç tedavisi olarak kullanım oranları

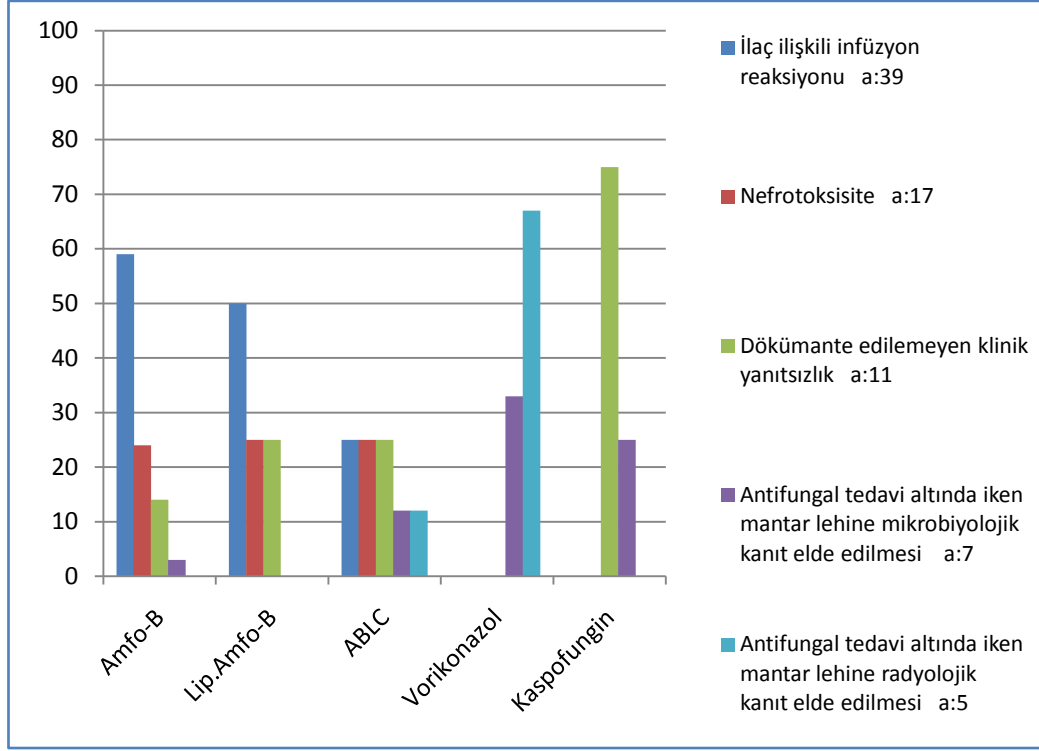


Şekil-23: Antifungal ilaçların başlangıç tedavisi olarak kullanım oranları

Alternatif veya kurtarma tedavisinde tercih edilme oranlarına göre antifungal ilaçlar Şekil-24'te sunuldu (Amfoterisin B deoksikolat alternatif veya kurtarma tedavisi için kullanılmamış idi). Antifungal tedaviyi kesme/değiştirme nedenlerine göre antifungal ilaçlar Şekil-25'de sunuldu.



Şekil-24: Alternatif veya kurtarma tedavisinde tercih edilme oranlarına göre antifungal ilaçlar



Şekil-25: Antifungal tedaviyi kesme/değiştirme oranlarına göre antifungal ilaçlar

TARTIŞMA VE SONUÇ

Nötropenik hastalarda gelişen infeksiyonlar önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu hasta grubunda nötropeni nedeni ile inflamasyon belirtileri sılıktır. Bu nedenle infeksiyon odağının tesbiti çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bununla birlikte hastanın durumu hızla bozulup saatler içerisinde eksitus olabileceği için antimikrobiyal tedavinin başlaması aciliyet teşkil etmektedir. Durum böyle olunca nötropenik hastalarda antimikrobiyal başlamadaki tek kriter hastanın ateşinin yükselmesi olmaktadır. Febril nötropeni ile ilgili yayımlanmış ulusal ve uluslar arası rehberlerde tedaviyi yönlendiren bulgu ateşinin yüksek olmasıdır (66, 67). Buna göre ateşi olan nötropenik hastaya öncelikle geniş spektrumlu antibiyotikler empirik olarak başlanmaktadır. Tedavinin 3-5. gününde hastanın ateşinin devam etmesi durumunda hastanın ateşinin düşmeme sebebinin bakteriyel mi yoksa fungal bir nedene mi bağlı olduğunu anlamak kolay değildir. Nötropenik hastalarda mantar infeksiyonlarının tanısı zordur. Tanı koymak için harcanacak zaman prognozu olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Nötropenik hastalarda gelişen mantar infeksiyonları ne kadar hızlı tedavi edilirse sonuç o kadar iyi olmaktadır (69). Kılavuzlarda, bu verilerden hareketle antimikrobiyal tedavinin 3-5. gününde devam eden ateş yüksekliği olması durumunda antifungal tedavi başlanması önerilmektedir (66, 67). Hastanın ateşini temel kriter kabul eden bu yaklaşım empirik tedavi olarak adlandırılmaktadır. Bu yaklaşımla febril nötropenik hastaların yaklaşık üçte ikisi antifungal tedavi almaktadır (70). Buradaki amaç, İFİ bulunma olasılığı olan hastalara, hastalığın erken evresinde tedavi uygulanmasını garantilemektedir. Tedaviye erken başlanmasının sağkalım oranını olumlu yönde değiştirdiği düşünülmektedir (100). Bunun sonucunda, gerçek İFİ insidansının %10-%15 arasında olduğunun sanılmasına karşılık, yüksek riskli nötropenik hasta topluluğunun %40-%50'sine varan bir bölümüne empirik antifungal tedavi uygulanabilmektedir (101).

Çalışmamızdaki 2,5 yıllık zaman periyodunda incelenen 402 febril nötropenik atağın 154'ünde (%38) antifungal tedavi verilmiş idi. Bu atakların içinden sekonder profilaksi nedeni ile antifungal tedavi verilen ataklar çıkarıldığında bu oranın %29'a düştüğü görülmektedir. Sadece ateşe dayalı empirik antifungal tedavi verilen ataklar tüm febril nötropenik atakların %12'sini ve antifungal tedavi verilen atakların da %40'ını oluşturmaktaydı. Empirik tedavi grubunda BT, YÇBT, BAL, GM ölçümü ve kültür gibi tanı yöntemleri kullanılarak atakların %49'unda İFİ açısından en az bir kanıt elde edilirken %51'inde herhangi bir kanıt elde edilememiştir. Özetle empirik tedavi grubunda hastaların yaklaşık yarısında İFİ lehine somut bir kanıt elde edilememiştir. Yüksek olasılıklı ve kanıtlanmış İFİ olan hastalar empirik grubun %23'ünü oluşturmaktaydı. Kanıt düzeyi yüksek olan bu hastalar için empirik tedavi fayda sağlamış olabilir. Son yıllarda kültür dışı tanı yöntemlerindeki gelişmeler, risk faktörlerinin daha iyi anlaşılması, antifungal tedavinin uygulanmasından gerçekten yarar görebilecek hasta popülasyonunu daraltacaktır. Böylelikle hem erken tedavi kavramından ödün verilmemiş olacak hem de gereksiz yere ilaç uygulamasına bağlı ilaç etkileşimleri, ilaç toksisitesi ve maliyet artışı azaltılabilecektir. İFİ'nin başlangıcıyla klinik belirti ve bulguların ortaya çıkışı arasında geçen süre, tarama yapılarak bu hastaların belirlenmesini ve erken tedaviyle daha iyi yanıt elde edilmesini sağlayan bir fırsat penceresi açılabilir. Böyle bir preemtif yaklaşımda tek kriter ateş değildir (102). Bugün için günlük pratikte kullanılacak kültür dışı mikrobiyolojik yöntemler, serum galaktomannan ölçümü, serum beta-D-glukan ölçümü ve polimeraz zincir reaksiyonu ile fungal DNA tayinidir. Bu yöntemlerin birbirine göre eksik ya da üstün oldukları yönleri bulunmaktadır (74). Preemtif tedavi hastaları gereksiz antifungal tedavinin yan etkilerinden korumakla birlikte az sayıda da olsa bazı hastalarda tedavide gecikmeye neden olabilir. Henüz preemtif tedavinin standartları (hangi testin, hangi sıklıkla, hangi hasta grubunda uygulanacağı) belirlenmemiştir. Bu nedenle empirik tedavi mi yoksa preemtif tedavi mi üstündür? sorusunun yanıtı kesin olarak verilemez (67).

Çalışmamızda antifungal ilaç kullanılan atakların 55'inde (%36) hastalara verilen antifungal tedavi BT, YÇBT, GM ve kültür sonuçlarından en az birine dayandırılarak başlanmış idi. Başlangıç tedavisi empirik veya sekonder profilaksi olup daha sonra kültür ve kültür dışı tanı yöntemleri ile fungal infeksiyon lehine kanıt elde edilen 40 atak (%26) bulunmaktaydı. Sonuçta başlangıç tedavisi ne olursa olsun tüm antifungal tedavi verilen atakların %62'sinde fungal infeksiyon için değişen derecelerde kanıt mevcuttu.

Akut lösemili febril nötropenik hastalarda bilgisayarlı tomografi ve YÇBT ile İPA ön tanısının konulması ve antifungal tedaviye erken başlanması sayesinde sağ kalım oranının belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (103).

İPA patolojik olarak 2 ayrı formda hastalık oluşturabilir. Anjiyoinvaziv formda *Aspergillus* mikroorganizmalarının damar duvarlarını invaze etmesine bağlı olarak çoğunlukla küçük arteriyollerde, ancak bazen daha büyük arterlerde trombozis ve buna sekonder akciğer parenkiminde hemorajik infarktlar gelişir (104). Havayollarının invaziv aspergillozunda ise, mikroorganizmaların hava yollarının bazal membranının derinine invazyonuyla bronşit, bronkopnömoni ve lobar pnömoniler gelişir (105). Anjiyoinvaziv form daha sık görülmektedir. İPA değişken klinik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir. Hastalığın erken evrelerinde akciğer grafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (104). Akciğer grafisi normal olup nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda erken pnömoninin saptanmasında YÇBT'nin duyarlılığının %87, özgüllüğünün %57, pozitif öngörü değerinin %88, negatif öngörü değerinin %54 olduğu bildirilmiştir (106). YÇBT'de halo işaretinin görülme sıklığı %22-95 arasında değişmektedir (107). Çalışmamızda tüm FEN ataklarında en sık gözlenen bulgu; buzlu cam görünümünün eşlik ettiği konsolidasyon alanları idi. Preemptif tedavi grubunda en sık rastlanan bulgu; buzlu cam görünümünün eşlik ettiği nodüler infiltratlardı. Bu grupta buzlu cam halosunun nodüllere eşlik etme oranını ise %38 olarak saptadık. Nötropeniden çıkış döneminde parankimal lezyonlarda kaviteleşme görülebilmektedir. Kaviteleşme nodülün genellikle periferik kısmında yarım

görünümüne benzer şekilde bazen de nodülün santralinde oluşabilmektedir (108). Kaviteasyon İPA'nın geç bulgusu olarak kabul edilir ve infiltrasyonların ortaya çıkışından ortalama 2 hafta sonra gelişmektedir (108). Çalışmamızda kaviter lezyon ve hava-hilal işaretini tüm gruplarda %11, preemtif tedavi grubunda %16 olarak saptadık. Kaviteasyonun polimorfonükleer lökositlerin proteolitik enzimlerinin nekrotik materyali sindirmesi sonucu geliştiği bilinmekte ve lökosit sayısının düzeldiğini göstermesi nedeniyle de iyi prognoza işaret ettiği düşünülmektedir. Çalışmamızda, YÇBT'de kaviteasyon saptanan 11 hastadan 2'si (%18) eksitus oldu. Her iki hastada da kaviteasyon, nötropeniden çıkış döneminde saptandı. Bir hastada BAL GM pozitif ve BAL kültüründe üreme olmadı. Her iki hastada da serum GM negatif. Antifungal tedavinin ilk haftasında, iki hasta da ilerleyici solunum yetmezliğinden kaybedildi. Postmortem biyopsi yapılamadığından bu iki hastanın eksitus nedeni tam olarak aydınlatılamadı. Preemtif tedavi grubunda yer alıp, fungal nedenlere bağlı olarak eksitus olduğu düşünülen 8 hastanın 4'ünde buzlu cam zemininde konsolidasyon alanları, 3'ünde nodüllere eşlik eden konsolidasyon alanları mevcuttu. Atasoy ve ark. (109), hematolojik maligniteli hastalarda, YÇBT'de, nodüllere eşlik eden konsolidasyon alanlarının kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye dirençli ateşi olan, radyolojik görüntülemelerde sebebi açıklanamayan yeni gelişen infiltrasyonu olan hematolojik maligniteli hastalar fungal pnömoniye adaydır. Sitopeniler, genel durum bozukluğu gibi nedenlerle çoğu zaman bu hasta grubunda invaziv tanısal işlemler mümkün olmamaktadır. Bronkoalveolar lavajın fungal pnömonilere tanısal katkısı iyi tanımlanmıştır (110). Bronkoskopinin tanısal değeri, antifungal tedaviye başlamadan önce yapıldığında daha yüksek olmaktadır (111). Bu yöntemle BAL sıvısından mikrobiyolojik, serolojik, sitolojik ve gerektiğinde diğer başka tetkikler yapılabilmekte, elde edilen sonuçlar ışığında hedefe yönelik tedavi mümkün olabilmektedir.

Antifungal ilaç kullanılan atakların %25'inde bronkoskopi eşliğinde BAL yapılmış idi. BAL'ın, nötropenik hematolojik maligniteli hastalarda saptanan pulmoner infiltratların sebebini ortaya koyabilme sıklığı %15-%66

arasında değişebilmektedir (112). Çalışmamızda BAL yapılan ataklar arasında radyolojik olarak İPA açısından özgül bulgular olan nodüler infiltratlar, halo işareti, kavitasyon ve hava-hilal belirtisi olan 14 atağın 6'sı (%43) YO-İPA gurubuna dahil oldu. Bir atakta (%7) BAL'da *Aspergillus fumigatus* remesi olurken 6 atakta BAL GM pozitif bulundu. BAL yapılan tüm FEN atakları incelendiğinde, antifungal tedavi verilmeden BAL yapılan 12 atağın 4'ünde (%33) BAL kültüründe *Aspergillus spp.* remesi saptandı ve etkene yönelik antifungal tedavi başlandı. Hastalara BAL işleminden önce verilen antifungal ilaçların, kültür negatifliğine ve GM antijen duyarlılığında azalmaya neden olabileceğini ve bu sebeple bazı hastaların İPA kanıt düzeyi açısından yüksek olasılıklı gruba dahil olamadığını düşündük. Bronkoskopi işleminden önce antifungal tedavi verilen hastalarda galaktomannan antijen testinin duyarlılığının düştüğü bilinmektedir (113). BAL sonuçları ile 38 atağın 9'unda antifungal tedavi başlanırken, 3'ünde antifungal tedavi başka bir antifungal ajanla değiştirildi, 1'inde antifungal tedavi kesildi. Diğer ataklarda ise verilmekte olan antifungal tedaviye devam edildi. Böylece, hastalarda hem etkene yönelik tedavi verme, hem tedaviyi yeniden değerlendirip, antifungal tedavinin olası toksik etkilerinden hastayı kurtarma imkanı olmuş idi. Serum ve daha az görülmekle birlikte diğer vücut sıvılarında *Aspergillus* GM antijen tayini ve takibi günümüzde giderek önem kazanmaktadır. Bu testin duyarlılığı farklı hasta popülasyonu ve değişik serum örnekleme yöntemi kullanan çalışmalarda %67-100, özgüllüğü %81-99 arasında değişmektedir (114). Galaktomannan antijeninin serumda hastalığın erken aşamasında, invaziv aspergilloza işaret eden klinik ipuçları ve radyolojik özellikleri görünür hale gelmeden önce belirlenebilmekte ve tekrarlayan deneylerde negatif sonuç alınıyorsa invaziv aspergilloz riski düşük gözükmektedir (115). Değişik tekniklerle bakılan GM antijen testi ile yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Yalancı pozitif GM antijeni testi sonuçlarının amoksisilin-klavulanat, piperasilin-tazobaktam antibiyotiklerin kullanılması, otoreaktif antikolarlar, böbrek yetmezliği, özellikle ocuk hastalarda kontamine gıdaların yenilmesi ve diğer küflerle çapraz reaksiyonlar ile ilgili olabildiği bildirilmiştir (116, 117). BAL yapılan FEN

ataklarını yalancı pozitifliğe neden olabilecek etkenler açısından piperasilin/tazobaktam kullanımı yönünden inceledik. Atakların 27'sinde piperasilin/tazobaktam kullanılmıştı. Galaktomannan antijeni yalancı pozitifliği 3 atakta tespit edildi. Antijenemi düzeyinin hastalığın seyri sırasında arttığı ve azalan antijen düzeyinin iyi bir prognoza işaret ettiği düşünülmektedir (118). BAL sıvısında GM antijenini enzim immün assay (EIA) yöntemi ile belirleyen bir çalışmada serum ve BAL sonuçları arasında korelasyonun mükemmel olduğu; ancak serum pozitifliğinin bronkoskopiden 30 güne kadar daha önce ortaya çıktığı belirlenmiştir (119). Çalışmamızda 14 atakta (%37) BAL'da mantar üremesi saptandı ve 8'inde (%21) *Aspergillus spp.* üremesi oldu. *A. fumigatus* atakların 4'ünde, *A. flavus* 2'sinde, *A. niger* 1'inde, *A. terreus* 1'inde üredi. BAL kültüründe *Aspergillus spp.* üremesi olan 8 atağın hepsinde (%100) BAL GM antijeni pozitif saptanırken sadece 3'ünde (%37) serum GM antijeni pozitif saptandı. BAL kültüründe *Aspergillus spp.* üremesi olan ataklarda BAL GM antijeni pozitif saptanırken, serum GM antijeninin bazılarını saptayamaması, yalancı pozitifliğe neden olabilecek diğer etkenler dışlandığında, BAL serolojisinin en az serum serolojisi kadar değerli olabileceği ve serum GM antijeninin tesbit edemediği *Aspergillus spp.*'ni tesbit ettiği görüldü. Bu konuda daha geniş, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bronkoskopi eşliğinde BAL uygun koşullarda doğru hastalara yapıldığında tedaviye yön verme, tanı için mikrobiyolojik ve serolojik destek, olası tanıların en aza indirilmesi bakımından önemli katkılar sağlamaktadır.

Maertens ve ark.'nın (73) 2005 yılında yayınlanmış ileriye dönük bir fizibilite çalışmasında İFİ için yüksek riskli nötropenik hastalarda GM ve BT'ye dayalı preemtif antifungal tedavinin uygulanabilirliğini araştırmışlardır. İFİ için yüksek riskli olan toplam 136 tedavi atağında hastalar BT ve GM ölçümleri yapılarak izlenmişlerdir. Sadece ateşe dayanan bir yaklaşımla empirik antifungal tedavi 136 atağının en az 41'inde (%30) gerekirken preemtif yaklaşım ile hastaların dörtte birinden azında antifungal verilmiştir. Burada dikkat çekici noktalardan birisi GM pozitif sonuçlarının genellikle hastalarda ateş gelişmesinden önce pozitifleşmesidir. Preemtif yaklaşımla

sadece bir hastaya dissemine zigomikoz tanısı konulamamıştır. Çalışmada iddia edilen invaziv aspergillozu hedefleyen preemtif bir stratejinin güvenli ve uygulanabilir olduğu ve yeterince *Candida* profilaksisi verilmesi koşuluyla, yüksek riskli nütropenik hastalarda empirik antifungal tedavi gereksinimini ortadan kaldırdığıdır (73). Bu cesaret verici pilot çalışmanın ardından Cordonnier ve ark.'nın (120) 2009 yılında yayınlanan makalesinde, 293 vakayı içeren randomize, kontrollü bir çalışma ile yüksek riskli febril nütropenik hastalarda empirik ve preemtif antifungal tedavi yaklaşımını karşılaştırmışlardır. İlk basamak tedavi olarak amfoterisin B deoksikolat (1mg/kg/gün), veya liposomal amfoterisin B (3mg/kg/gün) şeklinde verilmiş ve yüksek olasılıklı ile kanıtlanmış İFİ gelişimi preemtif tedavi grubunda empirik tedavi grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştu. İFİ gelişimi özellikle indüksiyon kemoterapisi alan hasta grubunda daha fazlaydı. Fakat her iki grupta mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştı. Preemtif grupta antifungal ilaç maliyeti daha düşük bulunmuştu. Sonuçta özellikle indüksiyon kemoterapisi olan hastalarda empirik tedavi yaklaşımının sağkalım oranını arttırdığı sonucuna varılmıştı (120).

Çalışmamızda yüksek pozitif prediktif değere sahip olup İFİ olasılığı çok yüksek olan atak oranı empirik grupta %16 iken preemtif grupta %47 idi. Yüksek negatif prediktif değere sahip olup İFİ olasılığı çok düşük olan atak oranı empirik grupta %13 iken preemtif grupta böyle bir atak bulunmamakta idi. KDMY'yi yalancı negatif veya yalancı pozitif yapan etmenler tam olarak bilinmediğinden ve doku tanısı alan hasta sayısı çok az olup postmortem biyopsi yapılamadığından İFİ olasılığı şüpheli olan ataklar için yorum yapmak zordur. Yine de empirik ve preemtif gruptaki gerçeğe en yakın İFİ olasılığını belirlemek için bir oran verilebilir. Bütün gruplarda İFİ olasılığı en düşük olan (akciğer BT'nin İFİ yönünden özgül olmadığı veya normal olduğu ve KDMY'nin negatif olduğu) hasta ataklarını genel yüzdelik dilimden çıkarırsak (bu durumda şüpheli İFİ olan ataklarının hepsini pozitif kabul etmiş oluruz) gerçek İFİ'nin bulunması muhtemel aralık verilebilir. Empirik grup için gerçek İFİ olasılığının bulunduğu aralık %16-%48 olarak belirlenir. Preemtif grup için bu aralık %47-%100 olarak belirlenir. Bu durumda empirik gruptaki

atakların %52'si gerçekte İFİ değildir. Preemptif gruptaki atakların en az yarısının İFİ olasılığı çok yüksektir. Preemptif grupta tüm nedenlere bağlı mortalite yüzde olarak empirik gruptan yüksek gözükse de istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Preemptif grupta antifungal ilaç kullanım sayısı, ilaç ilişkili yan etki ve antifungal tedavide değişiklik gerektirecek derecede ciddi yan etki oranı empirik gruba göre daha düşük gözükse de aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Burada dikkat çekici husus her iki grupta da amfoterisin B deoksikolat ilişkili toksisitenin ön planda olması idi. Hem infüzyon ilişkili reaksiyon hem nefrotoksisite yönünden diğer antifungallerden daha toksik olduğu tesbit edildi. Bu bulgular ışığında alışlageldik empirik tedavi yerine ilaç toksisitesi ve maliyet de göz önüne alındığında preemptif tedavinin kullanılabileceği söylenebilir. Verilerin geriye dönük olması, olgu bazında karar verilen hastalar içermesi (randomize değil, dolayısıyla risk profillerinin eşit olmama olasılığının yüksekliği), mortalite oranı hesabında ölüm nedenleri içinde doğrudan fungal infeksiyon ile bağlantılı ölümlerin tam ayırt edilememiş olması, ilaç yan etkilerini değerlendirirken karıştırıcı etmenlerin (primer ateş, transfüzyona bağlı ateş, infektif ateş, antifungal ilaçlarla beraber kullanılan nefrotoksik ve hepatotoksik ilaçlar... vb) tam olarak ayırd edilememesi çalışmamızda varılan yargıyı kesinleştirmeyi zorlaştıran unsurlardır.

Hematolojik maligniteli hastalarda empirik antifungal tedavi verilen vakalarla antifungal tedavi verilmeyen vakaların karşılaştırıldığı 6 randomize kontrollü çalışmalardan oluşan bir metaanalizde empirik tedavinin mortaliteyi anlamlı derecede düşürmediği fakat İFİ gelişimini anlamlı derecede düşürdüğü belirtilmiştir (121). Avrupa ve ABD'de empirik antifungal tedavi alanların %20-25'i İFİ'dir (122). Tablo-23'de hematolojik maligniteli hastalarda yapılan antifungal tedavi stratejileri ile ilgili çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo-23: Hematolojik maligniteli hastalarda antifungal tedavi stratejileri ile ilgili çalışmalar (123)

Strateji	Antifungal ilaçlar	Referanslar
Profilaksi	Yüksek riskli hastalar*	Jarque ve ark. (124) Marr ve ark. (62,125) Cornely ve ark.(63) Ullmann ve ark. (64) Wingard ve ark. (126)
Empirik	Geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen düşmeyen veya tekrarlayan ateşi olan ciddi nötropenik hastalar	Lipozomal amfoterisin B veya Kaspofungin Hughes ve ark. (127) Walsh ve ark. (93,128)
Preemptif	Galaktomannan, bilgisayarlı tomografi ve bronkoskopik kültür sonuçlarını temel alan çalışmalar	Lipozomal amfoterisin B veya Kaspofungin veya Vorikonazol Maertens ve ark. (73)
Hedefe yönelik	Steril kabul edilen bölgelerden alınan kültür sonuçlarını temel alan çalışmalar	Vorikonazol kombinasyon tedavisi Herbrecht ve ark. (86) Marr ve ark. (129) Caillot ve ark. (130)
*Akut lösemi hastaları, allojenik kök hücre transplant hastaları, önceki ataklarında İFİ öyküsü olan hastalar, kurtarma tedavisi alan akut lösemi hastaları, ciddi aplastik anemi hastaları.		

Sonuçta her merkezin kendi hastalarının risk profilini ve İFİ sıklığını değerlendirip hastaları için hangi tedavi stratejisinin uygun olduğuna karar vermesi uygun bir seçenek olabilir. Yüksek riskli hastalarda empirik tedavi başlansa bile acil ve ısrarlı bir şekilde yardımcı tanı araçlarını kullanarak kanıt elde etmeye çalışmak ve gereksiz durumlarda tedaviyi erken sonlandırma şeklinde özetlenebilecek “dinamik” bir yaklaşım kendi

merkezimiz için uygun gibi görünmektedir. Öte yandan, lokal olarak, empirik ve preemptif yaklaşımlara yönelik kesin yargı için preemptif yaklaşımın ve FEN atağı profillerinin homojenize edildiği iyi tasarlanmış randomize prospektif çalışmalara gereksinim olduğu da açıktır.

Antifungal tedavinin yan etkilerini değerlendirmeye geçmeden önce bu konuda değerlendirmeye alınmayan, çalışmanın geriye dönük olması nedeni ile varılan yargıyı kesinleştirmeyi zorlaştıran etmenler şöyle sıralanabilir:

1. İlk sıra antifungal tedavi olarak genellikle amfoterisin B deoksikolat kullanımı (ikinci sıra antifungal ilaçlardan amfoterisin B deoksikolat toksisitesi nedeni ile verilenlerde yan etki değerlendirilmesinin tartışmaya açık olması)

2. Hastaya ait ko-morbid faktörler

3. Enfeksiyon kontrolü için kullanılan kombine antibiyotiklerin yan etkileri,

4. Kan ve/veya kan ürünü transfüzyonları

5. Hematolojik hastalığın durumu

6. Çalışmanın geriye dönük olması

7. Kayıtları incelenen dosyalardaki olası eksiklikler

8. Bazı FEN ataklarındaki tedavi süresinin yan etkileri değerlendirme yönünden ideal olmaması

Çalışmamızda başlangıç tedavisi ne olursa olsun antifungal kullanılan atakların yaklaşık yarısında amfoterisin B deoksikolat verilmişti. Yan etki dağılımı yönünden atak başına en az iki olay meydana gelmişti. İlaç toksisitesi atakların %40'ında tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek düzeydeydi. Toksisitenin yarısını infüzyon ilişkili reaksiyonlar oluşturmaktaydı. Geri kalan kısmını ise sırası ile hipokalemi ve nefrotoksisite oluşturmaktaydı. Amfoterisin B kolloidal dispersiyon ve amfoterisin B deoksikolatın etkinlik ve güvenlik yönünden karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada 1-1,5 mg/kg/gün dozunda verilen amfoterisin B deoksikolatın serum kreatinin miktarını >1 düzeyinde yükselttiği hasta oranı %49 olarak bulunmuş. Amfoterisin B deoksikolata bağlı ilaç toksisitesi nedeni ile tedavi kesilen hastaların oranı ise %22 olarak saptanmış (131). Renal toksisite dolayısıyla ilaç bırakanların

oranı ise %18 tesbit edilmiş (131). Çalışmamızda renal toksisite nedeni ile ilaç kesilen hasta oranı %10 idi. Nefrotoksisiteyi etkileyen faktörler arasında ilacın verilmiş hızı, süresi, dozu, hastanın yaşı, altta yatan hastalığın durumu, hastaya ait ko-morbid faktörler gibi etmenler bulunmaktadır (132). Amfoterisin B deoksikolatın sürekli infüzyon şeklinde verilmesinin mortalite ve nefrotoksisite riskini anlamlı derecede düşürdüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (132). Çalışmamızda nefrotoksisite; serum kreatinin bazal değerinin en az 0,5 katı yükseldiği hastalar şeklinde tanımlandığı için karşılaştırma ölçütleri tartışılabilir. Oral alımı kısıtlı veya olmayan, hastalığın son döneminde olup destek tedavisine ihtiyaç duyan, özellikle nüks hastalarında verilen yoğun ve toksik kemoterapi rejimleri ile ciddi oral ve gastrointestinal sorun yaşayan hastalarda total protein azalması ve dolayısı ile kreatinin kaybı nedeni ile serum kreatinin seviyesi hem beklenenden daha düşük hem de böbrek, toksik ve hipoksik etkilere çok duyarlıdır. Özellikle bu hasta gruplarında serum kreatinin seviyelerindeki az miktardaki yükselmeler bile glomerüler filtrasyon hızını süratle düşürebilmektedir. Bu nedenle nefrotoksisite değerlendirmesinde en ideal yöntem glomerüler filtrasyon hızı ile hastayı değerlendirmedir.

Lipozomal amfoterisin B'nin kullanım oranının üçte birini genellikle amfoterisin B deoksikolata bağlı ciddi yan etki nedeni ile tedavinin değiştirilmesi oluşturuyordu. Diğer kullanım alanı ise dökümente edilen İFİ'ler ve diğer antifungallere bağlı nedeni aydınlatılamayan klinik yanıtızlık idi. Yan etki dağılımı yönünden atak başına bir olay meydana geldiği söylenebilir. İlaç toksisitesi atakların %14'ünde tedaviyi bırakıracak düzeydeydi. Toksisitenin dörtte birini infüzyon ilişkili reaksiyonlar oluştururken, %67'sini replasman gerektiren hipokalemi oluşturuyordu. Lipozomal amfoterisin B'ye bağlı infüzyon ilişkili reaksiyonlar konvansiyonel amfoterisin B'de olduğu gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Birçok merkezin bu konudaki deneyimleri farklılık göstermektedir. Lipozomal amfoterisin B'ye bağlı yan etkilerin değerlendirildiği, 64 merkezin deneyimlerinin tartışıldığı bir çalışmada infüzyon ilişkili reaksiyonların sıklığı ortalama %20 (%0-%100) olarak belirtilmiştir (133). Çoğunluğunu hematolojik maligniteli hastaların

oluşturduğu lipozomal amfoterisin B (3 mg/kg/gün) ve amfoterisin B deoksikolatın (0,6 mg/kg/gün) etkinlik ve güvenlik yönünden karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize bir çalışmada iki ilaç etkinlik yönünden benzer özellikteyken yan etkiler yönünden belirgin farklılıklar saptanmıştı (128). İlaç toksisitesi nedeni ile tedavi kesilen hastaların oranı lipozomal amfoterisin B grubunda %14 iken, amfoterisin B deoksikolat grubunda % 19 idi. Nefrotoksisite gelişim sıklığı sırası ile %19, %34 olarak saptanmış idi. Çalışmamızda lipozomal amfoterisin B yan etki ilişkili tedaviyi bırakma oranı ve nefrotoksisite bu çalışma ile karşılaştırıldığında (%14-%10 vs %14-%19) benzer olduğu görülür.

Amfoterisin B lipid kompleks atakların yarısından fazlasında amfoterisin B deoksikolata bağlı gelişen ciddi yan etki nedeni kullanılmış idi. Atakların beşte birinde ise kurtarma tedavisi olarak verilmişti. Yan etki dağılımı yönünden atak başına bir olay meydana geldiği söylenebilir. İlaç toksisitesi atakların %17'sinde tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek düzeydeydi. Toksikitenin yarısından biraz fazlasını replasman gerektiren hipokalemi oluşturuyordu. Diğer yarısını ise azalan oranlarda nefrotoksisite, infüzyon ilişkili reaksiyonlar ve hepatotoksisite oluşturuyordu. Çoğunluğunu hematolojik maligniteli febril nötropenik hastaların oluşturduğu, empirik tedavide amfoterisin B lipid kompleks (5 mg/kg/gün) ile lipozomal amfoterisin B'nin (3 mg/kg/gün-5 mg/kg/gün) güvenlik yönünden karşılaştırıldığı çok merkezli randomize bir çalışmada nefrotoksisite lipozomal amfoterisin B'nin iki farklı dozunda da %14, amfoterisin B lipid kompleks ile %42 saptanmış idi (134). Tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek düzeyde ilaç ilişkili toksisite lipozomal amfoterisin B'nin her iki dozunda %12, amfoterisin B lipid kompleks ile %32 olarak tesbit edilmişti. Çalışmamızda lipozomal amfoterisin B ilişkili nefrotoksisite ve tedaviyi bıraktıracak ciddi yan etki oranı bu çalışma ile benzer (%14-%12 vs %10-%14) özellikte idi. Amfoterisin B lipid kompleks ile çalışmamız aynı yönleri ile karşılaştırıldığında (%42-%32 vs %29-%17) olduğu görülür. Burada her iki grupta da çalışmamızdaki oranlar daha düşüktür. Buna bir sebep amfoterisin B lipid kompleks verilen hasta sayısının azlığı olsa da lipozomal amfoterisin B'nin kullanıldığı atakların

%80'inde ikinci sıra tedavi olarak verildiğini ve nefrotoksisite tanımımızın daha geniş hasta grubunu kapsadığını düşünürsek elde ettiğimiz veriler dikkate değerdir.

Vorikonazol atakların yaklaşık %80'inde ikinci sıra tedavi olarak alternatif veya kurtarma tedavisi olarak verilmiş idi.

Vorikonazol ile ilgili karşılaştırmalı olmayan çalışmalar dikkate alındığında tedavi ilişkili yan etki görülmeyen hasta oranı %85 olarak belirtilmektedir (135). Çalışmamızda bu oran %83,3 olarak bulunup literatürle benzerlik göstermektedir. Cilt reaksiyonlarının %6-8 oranında görüldüğü belirtilmektedir (86, 136). Çalışmamızda hastalara, vorikonazol, önerilen maksimum 3 mg/kg/saat infüzyon hızı ile verildi ve hiçbir hastada cilt reaksiyonu ve ateş saptanmadı. Vorikonazol ile tedavi sırasında karaciğer enzimlerinde yükseklik %20'den daha az bir oranda görülmektedir (137). Çalışmamızda 2 atakta (%6,6) hepatotoksisite saptanmış olup bu hastaların hiçbirisinde karaciğer hastalığı yoktu ve vorikonazol ile etkileşime girebilecek herhangi bir ilaç kullanılmamıştı. Bir hastada vorikonazol tedavisi başladıktan 2 gün sonra karaciğer enzimleri yükselmeye başladı ve 6 gün sonra normale göre AST 2 kat, ALT 3 kat, ALP 4 kat yükselerek en yüksek seviyelerine ulaştı, bilirubin seviyeleri normal sınırlarda seyretti ve izleminde 12 gün sonra tedavide hiçbir değişiklik yapılmadan bazal seviyelerine gerilemiş olduğu görüldü. Diğer olguda tedavi başlangıcından 7 gün sonra AST 2 kat, ALT 1,5 kat yükselerek en yüksek seviyelerine ulaştı, bilirubin ve ALP değerleri normal sınırlarda seyretti ve izleminde 6 gün içerisinde enzim seviyeleri bazal değerlerine yaklaştığı dönemde hastada *zygomycetes* sınıfı mantar üremesi saptandığı için vorikonazol tedavisi başka bir antifungal ilaçla değiştirildi. Vorikonazolun *zygomycetes* sınıfı mantarlara karşı etkinliği sınırlıdır (138). Hastanın sonraki takiplerinde karaciğer enzimlerinin normal sınırlarda seyrettiği görüldü. Vorikonazol ve lipozomal amfoterisin B tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum kreatinin seviyelerinin 1,5 kat yükseldiği hasta oranı vorikonazol grubunda %10,4 bulunmuş ve lipozomal amfoterisin B grubunda %19 saptanmıştır (139). Vorikonazol grubunda serum potasyum seviyelerinin 3 mmol/litre' nin altına düştüğü hasta oranı %

16,4 iken lipozomal amfoterisin B grubunda bu oran %31 olarak bulunmuştur (139). Çalışmamız karşılaştırmalı bir çalışma olmamakla birlikte 1 atakta vorikonazole bağlı olabileceğini düşündüğümüz nefrotoksisite tablosu gelişti. Bu hasta hematolojik malignitesi yönünden remisyonda idi ve başka bilinen bir kronik hastalığa sahip değildi. Vorikonazol tedavisinden önce nefrotoksik bir ilaç kullanılmadı. Tedavinin başlangıcından sonra 14 gün içinde serum kreatinin seviyesi yavaş yavaş yükselerek bazal seviyesine göre en yüksek 1,5 kat olacak şekilde yükseldi ve destek tedavisi ile 3 gün içerisinde tedavi öncesi değerlerine geriledi. Çalışmamızda hipokalemi 2 atakta (%6,6) tesbit edildi. Bu olguların hepsinde serum potasyum seviyesi 2,5-3 mmol/litre arasında olup replasman tedavisine yanıt verdi. Replasmana dirençli olgu izlenmedi. Genellikle vorikonazol infüzyonunun ilk yarım saati içinde ortaya çıkan ve tedavi kesilmesinin ardından yarım saat içinde kendiliğinden gerileyen bulanık görme, görsel algı değişikliği, renk algısında değişiklik, fotofobi ve halüsinasyon değişik hasta popülasyonlarında %12–45 oranında görülmektedir (137). Bu nörolojik etkilerini serum vorikonazol konsantrasyonundaki değişiklikler ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (140). Çalışmamızda bu yan etkiler 1 atakta (%3,3) tesbit edildi. Bu hastada vorikonazol kullanımının 3. gününde vorikonazol infüzyonu sırasında renk algısında bozulma ve halüsinasyon saptandı ve tedavi kesilmesini takiben bulgular saatler içerisinde kayboldu. Olgularımızın hiçbirisinde vorikonazol ilişkili nöropati gözlenmemiş olup, çok nadir görülmekle birlikte literatürde vaka takdimleri şeklinde yer almaktadır (141). Kasım 2009'da Cowen ve ark.'nın (142) yaptığı çalışmada, kısa dönem immunsupresif ilaç ve uzun dönem vorikonazol kullanan 8 olguda kronik fototoksisite zemininde gelişen squamoz hücreli karsinomun uzun dönem vorikonazol kullanımı ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Vorikonazolun; benzodiyazepinler, statinler, barbitüratlar, ergot alkaloidleri gibi birçok ilaç grubu ile etkileşime girebilmesi, tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Son yıllarda serum vorikonazol konsantrasyonunun titre edilerek tedavi verilmesinin hem antifungal etkinliğinin sağlanması hem de ilaç toksisitesinden kaçınmak için gerekli bir yöntem olduğunu bildiren yayınların sayısı hızla artmaktadır (140).

Denning ve ark.'nın (135) çoğunluğunu hematolojik maligniteli hastaların oluşturduğu 116 akut invaziv aspergilloz olgusunda vorikonazolun etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli randomize bir çalışmada vorikonazolun pulmoner aspergillozda tedavi başarısızlığı %21 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hasta grupları etkinlik açısından değerlendirmeye çok uygun olmamakla birlikte vorikonazol ile tedavi başarısızlığı %30,4 olarak saptandı.

Kaspofungin atakların yarısından fazlasında birinci sıra antifungal tedaviye intoleran veya dirençli hastalara verilmiş idi. Kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B'nin empirik tedavide etkinlik ve güvenlik yönünden karşılaştırıldığı, çoğunluğunu hematolojik maligniteli hastaların oluşturduğu çok merkezli, randomize bir çalışmada nefrotoksisite ve infüzyon ilişkili olay sıklığı sırası ile (%2-%35 vs %11-%51) saptanmış (93). Çalışmamızdaki aynı ilaçlara ait veriler karşılaştırıldığında (%0-%2 vs %10-%29) olduğu görülür. Aynı çalışmada hipokalemi kaspofungin grubunda %7, lipozomal amfoterisin B grubunda %12 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda kaspofungin grubunda hipokalemi %5 tesbit edilip bahsi geçen çalışma ile benzer özellikte iken lipozomal amfoterisin B grubunda %76 olarak beklenenden daha yüksek oranda saptanmıştır. Bunun sebepleri için daha önce bahsettiğimiz, çalışmamızın tartışılabilir yanları sayılabilir. Kaspofunginin konvansiyonel antifungal tedaviye dirençli veya intoleran vakalardaki etkinliğini ve güvenliğini inceleyen çok merkezli, açık, karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada infüzyon ilişkili reaksiyonlar hastaların %5'inden daha azında, serum transaminaz yüksekliği, nefrotoksisite, elektrolit bozukluğu gibi laboratuvar bozuklukları da %5'inden daha azında tesbit edilmiş (143). Çalışmada 2 hastada (%2) kaspofungin ile ilişkilendirilen yan etki nedeni ile tedavi kesilmiş (143). Çalışmamızda kaspofungin ile ilişkilendirilen yan etkilerin hepsi semptomatik ve destek tedavisine yanıt vermiş idi. Yan etkilerinin konvansiyonel ve lipozomal amfoterisin B'ye göre daha az görülmesinin yanında etkinlik yönünden de invaziv aspergilloz tedavisinde başarılı sayılabilir. ECIL-2007 rehberinde invaziv aspergilloz tedavisinde CIII kanıt düzeyinde iken empirik antifungal tedavide AI kanıt düzeyinde

önerilmiştir. İnvaziv *Candida* infeksiyonları tedavisinde ise tür tayini yapılmadan AI kanıt düzeyindedir. IDSA'nın 2009'da revize ettiği rehberde de invaziv kandidiyazis düşünülen nütropenik hastalarda kaspofungin AI kanıt düzeyinde yer almaktadır. Çalışmamızda 1'i amfoterisin B lipid kompleks, 4'ü vorikonazol tedavisi altında gelişen dirençli ateş ve radyolojik olarak kronik dissemine kandidiyazis ile uyumlu görünümü olan 5 olgunun tedavisi kaspofungin ile değiştirilerek başarı ile tedavi edilmiş idi. Empirik olarak kaspofungin tedavisi verilen 5 olgunun birincisi nüks hastalık nedeni ile kurtarna tedavisi almakta iken ani gelişen dispne ve hipotansiyon nedeni ile değerlendirilip antibakteriyel, antiviral tedavi ile beraber kaspofungin tedavisi verilmiş fakat etyolojisi aydınlatılmadan tedavinin 2. günü eksitus olmuş idi. Diğer dört olgunun tedavisi empirik olarak başlamış, birinde radyolojik olarak İPA lehine kanıt elde edilirken hiçbirisinde serolojik kanıt elde olunamamış, olguların hepsinde kaspofungin tedavisine ateş yanıtı alınarak tedavi sonlandırılmış idi. Bir olguda tedavi altında zigomikoz gelişmişti. Bu olguda antibakteriyel tedaviye dirençli ateş nedeni ile empirik olarak amfoterisin B deoksikolat başlanmış fakat ciddi infüzyon ilişkili toksisite nedeni ile tedavi kesilerek amfoterisin B lipid kompleks verilmiş, bu tedavi ile de infüzyon ilişkili toksisite gelişmesi nedeni ile kaspofungin tedavisine geçilmişti. Kaspofungin tedavisinin 8. gününde yüz ağrısı nedeni ile çekilen paranazal sinüs BT'de invaziv mantar infeksiyonu ile uyumlu bulgular saptanmış ve yapılan sinonazal biyopside *mucormycozis* üremesi saptanmıştı. Olgunun tedavisi bu tür mantarlara etkisi daha iyi olduğu bilinen lipozomal amfoterisin B ile değiştirilip opere edilmişti. Toplam 69 gün antifungal ilaç alan olgu tedaviye yanıt vermeyerek eksitus olmuş idi.

Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde amfoterisin B deoksikolat ve lipid türevleri ile infüzyon ilişkili reaksiyonlar ve nefrotoksisite daha yeni ve yan etki yönünden daha güvenli ilaçlar olan vorikonazol ve kaspofungine göre çok daha sık görülmüş idi. Bu sık görülen yan etkilerin önemli bir kısmı ise semptomatik tedaviye yanıtız kalıp ilaç kesilmesi veya değiştirilmesi ile sonuçlanmıştı. Bu sonuçların hastaya ek morbidite getirdiğinden bahsedilebilir.

Sonuç olarak;

1. Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda antibakteriyel tedaviye dirençli ateşi olan olgularda empirik ve preemptif tedavi yaklaşımı için her merkezin kendi hastalarının risk profilini ve İFİ sıklığını değerlendirip hastaları için hangi tedavi stratejisinin uygun olduğuna karar vermesi uygun bir seçenek olabilir. Yüksek riskli hastalarda empirik tedavi başlansa bile acil ve ısrarlı bir şekilde yardımcı tanı araçlarını kullanarak kanıt elde etmeye çalışmak ve gereksiz durumlarda tedaviyi erken sonlandırma şeklinde özetlenebilecek “dinamik” bir yaklaşım kendi merkezimiz için uygun gibi görünmektedir. Öte yandan, lokal olarak, empirik ve preemptif yaklaşımlara yönelik kesin yargı için preemptif yaklaşımın ve FEN atağı profillerinin homojenize edildiği iyi tasarlanmış randomize prospektif çalışmalara gereksinim olduğu da açıktır.

2. Serum ve BAL gibi vücut sıvılarında GM tayini, olası fungal enfeksiyonun erken tanınması, tedaviye başlama, sonlandırma, değiştirme, tedaviye yanıtın takibi gibi konularda klinisyene yön vermektedir. Çalışmamızda BAL serolojisinin serum serolojisine göre daha değerli olabileceği kanaatine vardık. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz. Çoğu derin trombositopenik olan olgularda trombosit süspansiyon transfüzyonları desteği sağlanarak, bronkoskopi işlemine bağlı önemli bir kanama problemi yaşanmadan tetkik tamamlanabilmektedir. Yine çoğu merkezde BAL işlemi ve hazırlık, zahmetli bulunduğundan yapılması ertelenen bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Oysa iyi bir ekip çalışması ve organizasyonu ile komplikasyonların da en aza indirilebilmesi mümkün olabilmektedir. Bronkoskopi eşliğinde BAL yapılması, hastaların diğer klinik, radyolojik, serolojik verileri ile birlikte değerlendirildiğinde, invaziv fungal enfeksiyonun kanıt düzeyini arttırabilmektedir. Aynı zamanda hastayı antifungal tedavi yükününün toksisitesinden ve maliyetinden kurtarması ve daha akılcı bir tedavi planı çizilmesi bakımından önemlidir.

3. İPA düşünülen hematolojik maligniteli hastalarda YÇBT, tedaviye daha fazla kanıtla başlamak için kullanılabilir, invaziv işlemler için yol gösterici, iyi bir görüntüleme aracıdır.

4. Amfoterisin B deoksikolat ile infüzyon ilişkili reaksiyon ve nefrotoksisite lipid bazlı amfoterisin B bileşiklerine göre daha sık görülmektedir. Tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek en sık görülen yan etkisi infüzyon ilişkili reaksiyonlardır.

5. Vorikonazol ve kaspofungin konvansiyonel ve lipid bazlı amfoterisin B bileşiklerine göre yan etkisi çok daha az görülen güvenle kullanılacak antifungal ilaçlardır.

KAYNAKLAR

1. Ascioğlu S, de Pauw BE, Meis JF, et al. Prophylaxis and treatment of fungal infection associated with haematological malignancies. *Int J Antimicrob Agent* 2000;15:159-68.
2. Von Eiff M, Roos N, Schulten R, et al. Pulmonary aspergillosis: Early diagnosis improves survival. *Respiration* 1995;62:341-7.
3. Reichenberger F, Habicht J, Matt P, et al. Diagnostic yield of bronchoscopy histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1195-9.
4. De Pauw B, Deresinski SC, Feld R, et al. For the Intercontinental Antimicrobial Study Group. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer. A multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994;120:834-44.
5. Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Current trends in epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with hematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003;36:1103-10.
6. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2006;44 (Suppl):163-72.
7. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26:781-803.
8. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systemic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66.
9. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, Chapuis B, Pitlet D. Invasive aspergillosis: Clinical features of 35 proven cases in a single institution. *Medicine* 1998;77:188-94.
10. Denning WD. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-15.
11. Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: Comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. *Pathol Int* 2003;53:744-50.
12. Kantarcıoğlu A.S, Yücel A. Aspergillus Cinsi Mantarlar ve invaziv Aspergilloz: Mikoloji, Patogenez, Laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi* 2003;34:140-57.
13. Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Vol 2. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. 2958-73.
14. Ansorg R, Boom R, Rath PM. Detection of galactomannan antigen in foods and antibiotics. *Mycoses* 1997;40:353-7.
15. Sigler L, Verweij PE. Aspergillus, Fusarium and other opportunistic Moniliaceous fungi. In: Murray P, Baron EJ, Faller MA, Tenover FC, Tenover JC (eds). *Manual of clinical microbiology*. Vol 2. 8th edition.

- Washington DC: American Society of Microbiology Press; 2003. 1726-60.
16. Vartivarian SE. Virulence properties and nonimmune pathogenetic mechanisms of fungi. *Clin Infect Dis* 1992;14 (suppl 1):30-6.
 17. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:161-72.
 18. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp. Implications for pathogenesis. *Microbiology* 1994;140:2475-9.
 19. Ribaud P, Chastang C, Latge JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999;28:322-30.
 20. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100:345-51.
 21. Guiot HFL, Fibbe WE, Van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: Implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-32.
 22. Wald A, Leisenring W, Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of aspergillosis in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997;175:1459-66.
 23. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:55-69.
 24. Rhame FS, Streifel AJ, Kersey JH Jr, McGlave PB. Extrinsic risk factors for pneumonia in the patient at high risk of infection. *Am J Med* 1984 15;76(5A):42-52.
 25. Stevens DA, Kan VL, M. A, et al. Practise Guidelines for Diseases Caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30:696-709.
 26. Ascoglu S, Rex JH, Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants. An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
 27. Pauw B, Walsh TJ, Donnely P, 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 Insitute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Inf Dis* 2008;46:1813-21.
 28. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: Current status. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(Suppl 1):11-9.
 29. 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* 200;19:253-59.
 30. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol* 2002;43:292-98.

31. Won HJ, Lee KS. Invasive Pulmonary Aspergillosis: Prediction at thin section CT in Patients with Neutropenia: A Prospective study. *Radiology* 1998;208:777-82.
32. Erjavec Z, Verweij PE. Recent progress in the diagnosis of fungal infections in the immunocompromised host. *Drug Resist Updat* 2002;5:3-10.
33. Reiss E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancope RM. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Medical Mycol* 2000;38(Suppl 1):147-59.
34. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297-306.
35. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
36. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205.
37. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-59.
38. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004;42:2733-41.
39. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1-3)-beta-Dglucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: A comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005;43:299-305.
40. El-Mahallawy HA, Shaker HH, Ali Helmy H, et al. Evaluation of pan-fungal PCR assay and Aspergillus antigen detection in the diagnosis of invasive fungal infections in high risk paediatric cancer patients. *Med Mycol* 2006;44:733-9.
41. Florent M, Katsahian S, Vekhoff A, et al. Prospective evaluation of a polymerase chain reaction-ELISA targeted to Aspergillus fumigatus and Aspergillus flavus for the early diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 2006;193:741-7.
42. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1999;164:731-40.
43. Meyers JD. Fungal infections in bone marrow transplant patients. *Semin Oncol* 1990;17(Suppl 6):10-3.

44. Chandrasekar PH, Weinmann A, Shearer C. Autopsy- identified infections among bone marrow transplant recipients: A clinico-pathologic study of 56 patients. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:675-81.
45. Tollemar J. Fungal infections. In: Atkinson K (ed). *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation* 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 746-57.
46. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. *Clin Microbiol Infect* 2001;7 (Suppl. 2):1-7.
47. Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, et al. *Candida* infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:177-84.
48. Pestalozzi BC, Krestin GP, Schanz U, et al. Hepatic lesions of chronic disseminated candidiasis may become invisible during neutropenia. *Blood* 1997;90:3858-64.
49. Wingard JR. Prevention and treatment of bacterial and fungal infections. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED (eds). *Bone marrow transplantation*. Chicago: Blackwell Scientific Publications; 1994. 363-75.
50. Warnock DW. Fungal infections in neutropenia: Current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 (Suppl D):95-105.
51. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19: 801-8.
52. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-*Candida* fungal infections after bone marrow transplantation: Risk factors and outcome. *Am J Med* 1994;96:497-503.
53. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen with hematologic malignancy: Ten years experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.
54. Bleggi-Tores LF, Medeiros BC, Neto JZ, et al. Disseminated *fusarium* sp. infection affecting the brain of a child after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1013-5.
55. Morrison VA, McGlave PB. Mucormycosis in the BMT population. *Bone Marrow Transplant* 1993;11:383-8.
56. Leleu X, Sendid B, Fruit J, et al. Combined anti-fungal therapy and surgical resection as treatment of pulmonary zygomycosis in allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:417-20.
57. Gaziev D, Baronciani D, Galimberti M, et al. Mucormycosis after bone marrow transplantation: Report of four cases in thalassemia and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:409-14.
58. Oliver MR, van Voorhis WC, Boeckh M, et al. Hepatic mucormycosis in bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. *Clin Infect Dis* 1996;22:521-4.
59. Morrison VA, Weisdorf DJ. *Alternaria*: A sinonasal pathogen of immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 1993;16:265-70.

60. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broadspectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007;44:402-9.
61. De Pauw BE, Picazo JJ. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl 2):167-71.
62. Marr KA. Primary antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: Clinical implications of recent studies. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:409-14.
63. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
64. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
65. 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;46:327-60.
66. Febril Nötropeni Çalışma Grubu: Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu, *Flora* 2004;9:5-28.
67. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
68. Azap A. Febril nötropenik hastalarda fungal infeksiyonların tedavisi ile ilgili tanımlar. *Ankem Derg* 2009;23(Ek 2):126-9.
69. Rieger CT, Ostermann H. Empiric vs. preemptive antifungal treatment: An appraisal of treatment strategies in haematological patients. *Mycoses* 2008;51(Suppl 1):31-4.
70. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 1):38-43.
71. De Pauw B. Between over and undertreatment of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2005;41:1251-3.
72. De Pauw BE, Sable CA, Walsh TJ, et al. Impact of alternate definitions of fever resolution on the composite endpoint in clinical trials of empirical antifungal therapy for neutropenic patients with persistent fever: Analysis of results from the Caspofungin Empirical Therapy Study. *Transpl Infect Dis* 2006;8:31-7.
73. 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;41:1242-50.
74. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: Still a way to go. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:551-6.
75. 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;44:373-9.

76. Meis JFM, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs* 2001;61:13-25.
77. Steinbach WJ, Stevens DA. Review of newer antifungal and immunomodulatory strategies for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2003;37(Suppl 3):157-87.
78. Groll A, Piscitelliew SC, Walsh TJ, et al. Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: A comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds and putative targets for antifungal drug development. *Adv Pharmacol* 1998;44:343-500.
79. Warnock DW. Amphotericin B: An introduction. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:27-38.
80. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: Current understanding of mechanism of action. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:183-8.
81. Wong-Beringer A, Jacobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: Clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998;27:603-18.
82. Walsh TJ, Viviani MA, Arathoon E, et al. New targets and delivery systems for antifungal therapy. *Med Mycol* 2000;38:335-47.
83. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Intravenous itraconazole. *Ann Pharmacother* 2001;35:720-9.
84. Ernst EJ. Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy* 2001;21(8 Pt 2):165-74.
85. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: A new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000;34:1032-43.
86. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Eng J Med* 2002;347:408-15.
87. Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro activity of posaconazole against various pathogenic fungi. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:167-72.
88. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization. New drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1083-8.
89. Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: Will they live up to their promise? *Int J Clin Pract* 2001;55:633-8.
90. Arathoon E. Clinical efficacy of echinocandin antifungals. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:685-91.
91. Sable CA, Nguyen BYT, Chodakewitz JA, et al. Safety and tolerability of caspofungin acetate in the treatment of fungal infections. *Transpl Infect Dis* 2002;4:25-30.
92. Ernst EJ, Klepser ME, Pfaller MA. Postantifungal effects of echinocandin, azole, and polyene antifungal agents against *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1108-11.

93. Wash TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy. *N Eng J Med* 2005;352:410-4.
94. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20:663-78.
95. Meunier F, Lukan C. The First European Conference in Leukemia-ECIL 1: A current perspective. *Eur J Cancer* 2008;44:2112-17.
96. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect Dis* 1996;33:23-32.
97. Blum MD, Wiedermann BL. Aspergillus infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (eds). *Textbook of pediatric infectious diseases*, 5th edition. Philadelphia: Saunders Co; 2004. 2550-60.
98. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
99. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: Variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004;42:2733-41.
100. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
101. Mahfouz T, Anaissie E. Prevention of fungal infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:974-90.
102. Uzun Ö. Preemptif antifungal tedavi. *Ankem Derg* 2007;21(Ek 2):220-3.
103. Kuhlman JE, Fishman EK, Burch PA, Karp JE, Zerhouni EA, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia. The contribution of CT to early diagnosis and aggressive management. *Chest* 1987;82:95-9.
104. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: Characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157:611-4.
105. Logan PM, Primack SL, Miller RR, Müller NL. Invasive aspergillosis of the airways: Radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1994;193:383-8.
106. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: Use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1347-53.
107. 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;19:253-9.
108. Geftter WB, Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Cassileth PA, Miller WT. Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia: Limitations

- in the diagnostic utility of the air crescent sign. *Radiology* 1985;157:605-10.
109. Atasoy Ç, Fitoz S, Düşünceli E, Yağcı C, Akıyar S. İnvaziv pulmoner aspergillozis: Konvansiyonel BT ve YRBT bulguları. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji* 2001;7:353-8.
 110. Cordonnier C, Escudier E, Verra F, Brochard L, Bernaudin JF, Fleury-Feith J. Bronchoalveolar lavage during neutropenic episodes: Diagnostic yield and cellular pattern. *Eur Respir J* 1994;7:114-120.
 111. Reichenberger F, Habicht J, Matt P, et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999;24:1195-1199.
 112. Boersma WG, Erjavec Z, Tjip S, et al. Bronchoscopic diagnosis of pulmonary infiltrates in granulocytopenic patients with hematologic malignancies: BAL versus PSB and PBAL. *Respir Med* 2007;101:317-25.
 113. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2005;5:609-22.
 114. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation. *Blood* 2001;97:1604-10.
 115. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, et al. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galaktomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Mikrobiol* 1999;37:3223-3228.
 116. Sulahaian A, Touratier S, Ribaud P, et al. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003;349:2366-2367.
 117. Kappe R, Schulze-Berge A. New cause for false-positive results with the Pastorex Aspergillus antigen latex agglutination test. *J Clin Mikrobiol* 1993;31:2489-90.
 118. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, et al. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: Value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Mikrobiol* 2003;41:2184-6.
 119. Hebart H, Löffler J, Meisner C, et al. Early detection of *Aspergillus* infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. *J Infect Dis* 2000;181:1713-9.
 120. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-51.
 121. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;15:2192-203.
 122. Akan H. Fungal İnfeksiyonlarda EORTC Tanımları. *Ankem Derg* 2009;23(Ek 2):130-134.

123. Zaragoza R, Pemán J, Salavert M, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? *Ther Clin Risk Manag* 2008;6:1261-80.
124. Jarque I, Salavert M, Roma E, et al. Hospital Universitario La Fe Guide to the prophylaxis and treatment of fungal infections in immunodepressed patients or in patients requiring special care. *Rev Esp Quimioter* 2004;17:357-89.
125. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood* 2004;103:1527-33.
126. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, et al. Results of a randomized, double-blind trial of fluconazole vs. voriconazole for the prevention of invasive fungal infections in 600 allogeneic blood and marrow transplant patients. *Blood* 2007;110:163.
127. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
128. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:764-71.
129. Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2004;39:797–802.
130. Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: A randomized pilot study (Combistrat trial). *Cancer* 2007;110:2740-6.
131. 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;35:359-66.
132. Barrett JP, Vardulaki KA, Conlon C, et al. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* 2003;25:1295-320.
133. Roden MM, Nelson LD, Knudsen TA, et al. Triad of acute infusion-related reactions associated with liposomal amphotericin B: Analysis of clinical and epidemiological characteristics. *Clin Infect Dis* 2003;36:1213-20.
134. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* 2000;31:1155-63.
135. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.

136. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-145.
137. Kofla G, Ruhnke M. Voriconazole: Review of a broad spectrum triazole antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1215-29.
138. Peman J, Salavert M, Canton E, et al. Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2:129-58.
139. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
140. Imbof A, Schaer DF, Schwarz U, Schanz U. Neurological adverse events to voriconazole: Evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006;136:739-42.
141. Aksoy F, Akdoğan E, Aydın K, et al. Voriconazol-Induced Neuropathy. *Chemotherapy* 2008;54:224-227.
142. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2009;5:1-7.
143. 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;39:1563-71.

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları asistanlık eğitimimiz boyunca bize sundukları eğitim, verdikleri destek ve hoşgörölü davranışları için tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Hematoloji Bilim Dalının kuruluşu, gelişimi için yıllarca emek veren, hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, teşekkürün daha da ötesinde övgülere layık olan değerli hocalarım Prof.Dr. Ahmet Tunalı, Prof.Dr. Rıdvan Ali, Prof.Dr. Fahir Özkalemkaş, Doç.Dr. Vildan Özkocaman, Yrd.Doç.Dr. Tülay Özçelik'e teşekkürü bir borç bilirim.

Hematolojinin cam üstündeki gizemini anlamama yardımcı olan, enerjisi tükenmeyen Yrd.Doç.Dr. Tülay Özçelik'e, en yorgun ve yoğun zamanlarında bile bana vakit ayıran, sabırla dinleyen, merakımı ve hevesimi kıracak en ufak bir söz duymadığım ve güvenine layık olmak için elimden geldiğince çok çalışarak sabahladığım, hocam, Doç.Dr. Vildan Özkocaman'a ayrıca teşekkür ediyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca bana çok güzel anılar yaşatan Dr. İbrahim Hayek, Dr. Gökhan Çolpan, Dr. Serkan Şahin, Dr. Ünsal Akçalı, tezimde ve çalışmalarımnda her zaman destek gördüğüm Dr. Hakan Yorulmaz'a, desteğini esirgemeyen Serkan Kurbal'a, adları ve yaptıkları sayfalara sığmayacak tüm arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Tüm eğitimim boyunca hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve desteğini hep yanımda hissettiğim canım aileme, varlığından mutluluk duyduğum, sevgisi ve anlayışı ile sorunsuz bir döneme imza attığımız nişanlım Reyhan Günevi'ne teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Bursa'nın Mustafakemalpaşa (MKP) ilçesinde 1980 yılında doğdum. İlk okulu MKP Züferbey İlkokulu'nda, orta ve lise eğitimimi MKP Sedat Karan Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Ekim 1998'de Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2004 yılında Tıp Doktoru ünvanı alarak mezun oldum.

Kasım 2004 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AnaBilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak ihtisasa başladım. Halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.