



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA BRONKOALVEOLER
LAVAJ VE BRONKOALVEOLER LAVAJ GALAKTOMANNANININ
ZAMANLAMASININ İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYON TANISI ÜZERİNE
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Müge KARACAKAYALILAR

UZMANLIK TEZİ

Bursa-2020



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ BİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA BRONKOALVEOLER
LAVAJ VE BRONKOALVEOLER LAVAJ GALAKTOMANNANININ
ZAMANLAMASININ İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYON TANISI ÜZERİNE
ETKİSİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

Dr. Müge KARACAKAYALILAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ

Bursa-2020

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	ii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
BULGULAR.....	22
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
KAYNAKÇA.....	38
TEŞEKKÜR.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	44

KISALTMALAR

ABL1: Abelson geni

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AML: Akut miyeloid lösemi

ATS: Amerikan Torasik Birliği

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BCR: Breakpoint cluster region

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

EDTA: Etilendiamin tetraasetik asit

EIA: Enzim immun assay

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

EORTC / MSG : European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group

GM: Galaktomannan antijeni

HIV: Human immunodeficiency virus / insan bağışıklık yetmezliği virüsü

HL: Hodgkin lenfoma

HRCT: Yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi

İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon

İPA: İnvaziv pulmoner aspergillus

KLL: Kronik lenfoid lösemi

KML: Kronik miyeloid lösemi

MDS: Miyelodisplastik sendrom

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

NK: Natural killer (doğal öldürücü)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

ÖZET

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) immunsupresif tedavi altındaki hematolojik maligniteli hastalarda mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Tanıda radyolojik, mikroskopik, kültürel, serolojik yöntemler kullanılabilir. Bronkoalveoler lavaj sıvısında galaktomannan (BAL GM) tanıda kullanılan önemli bir belirteçdir. BAL GM sonucunu etkileyen faktörlerden bazıları belirsizliğini korumaktadır. Bunlardan bir tanesi antifungal tedavinin BAL öncesi ve sonrası yapılmasının BAL GM sonuçları üzerine etkisidir.

BAL GM zamanlamasının İFE tanısı üzerine etkisini araştırmak için 2015 - 2018 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalında hematolojik malignite tanısı alan ve immunsupresif tedavi altında olan, İFE düşünülerek BAL yapılan 100 hasta ve bu hastalara ait 127 BAL epizotu incelenmiştir.

Hastalar öncelikli olarak akut miyeloid lösemili hastalardır, bunu akut lenfoblastik lösemili ve diğer hematolojik maligniteli hastalar izlemiştir. Antifungal profilaksi 73 epizotta BAL öncesi uygulanmış, 54 epizotta BAL örneği öncesi uygulanmamıştır. Antifungal profilaksi kullanmayanlarda BAL GM pozitifliği görülme oranı antifungal profilaksi kullananlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0.004$).

İFE düşünülerek tedavi başlanmasında öncelikle buzlu cam, konsolidasyon olarak görülen bilgisayarlı tomografi bulguları esas alınmıştır. Seksen sekiz epizotta BAL öncesi tedavi başlanmış, bu epizotların 41'inde BAL GM pozitif saptanmıştır. Otuz dokuz epizotta ise BAL öncesi antifungal tedavi başlanmamıştır, bu epizotların 25'inde BAL GM pozitif saptanmıştır. Epizotlar arasında bu açıdan anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Sonuç olarak profilaksinin BAL GM üzerine negatif etkisi tespit edilmiştir; fakat küf aktif antifungal tedavinin BAL GM üzerine anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir. BAL öncesi tedavi için geçen süre ile de anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgular bize gerekli koşullar sağlanana kadar gerekli

durumlarda teŖhis için BAL'ın ertelenebileceğini dŖndrtmŖtr. Antifungal tedavi baŖlamıŖ olmak BAL'ın tanı değerini dŖrmez BAL yine de yapılabilir.

Anahtar Kelimeler: İnvaziv fungal enfeksiyon, bronkoalveoler lavaj, galaktomannan, hematolojik malignite.

SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF THE EFFECT OF TIMING OF BRONCHOALVEOLER LAVAGE AND BRONCHOALVEOLER LAVAGE GALACTOMANNAN ON THE DIAGNOSIS OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

Invasive fungal infections (IFE) are one of the most important causes of mortality in hematologic malignancies under immunosuppressive therapy. Radiological, microscopic, cultural and serological methods can be used in diagnosis. Bronchoalveolar lavage galactomannan (BAL GM) is an important marker for diagnosis. Some of the factors affecting the results of BAL GM remain unclear. One of them is the effect of antifungal treatment before and after BAL on BAL GM results.

In order to investigate the effect of GM timing on the diagnosis of IFE, we investigated 100 patients diagnosed with hematologic malignancy under immunosuppressive therapy who underwent BAL at Uludag University Faculty of Medicine Hematology Department between 2015 - 2018, and 127 BAL samples of these patients were evaluated.

Patients were primarily patients with acute myeloid leukemia, followed by patients with acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies. Antifungal prophylaxis was performed before BAL in 73 cases and not performed before 54 cases. The incidence of BAL GM positivity in those who did not use antifungal prophylaxis was significantly higher than those who used antifungal prophylaxis ($p=0.004$).

Computed tomography findings which were seen as ground-glass infiltrates and consolidation were taken as the basis for the initiation of treatment considering IFE. Pre-BAL treatment was initiated in 88 cases, and 41 of these cases had a positive BAL GM. Thirty nine cases did not start antifungal treatment before BAL, and 25 of these cases were found to be

BAL GM positive. There was no significant difference between the groups in this respect.

As a result, the negative effect of prophylaxis on BAL GM was determined; however, no significant effect of mold active antifungal treatment on BAL GM was detected. There was no significant relationship between the duration of pre-BAL treatment. It made us think that BAL may be postponed for diagnosis until necessary conditions are provided. Starting antifungal treatment does not decrease the diagnostic value of BAL, BAL can still be performed.

Keywords: Invasive fungal infection, bronchoalveolar lavage, galactomannan, hematologic malignancy.

GİRİŞ VE AMAÇ:

Başlıca aspergillus türlerinden kaynaklanan invaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) yüksek riskli hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Bu enfeksiyonlar temel olarak immunsupresif hastalarda ortaya çıkmaktadır. Mevcut kanıtlar, antifungal tedavinin mümkün olduğunca erken başlanması gerektiğini göstermektedir. Bu sebeplerle açıklanamayan pulmoner lezyonları olan hastaların değerlendirilmesinde bronkoalveolar lavaj (BAL) yaygın olarak kullanılır (1).

İFE açısından immunsupresif hastalarda BAL sıvısında galaktomannan (GM) saptamasının faydasını araştıran çalışmalar yüksek duyarlılık ve özgüllük bildirmiştir. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC / MSG) tanı ölçütlerine göre, pozitif bir BAL GM testi, konak ve klinik veya radyolojik bulgular ile ilişkili olarak invaziv aspergillusun mikolojik bir kriteridir (1-3).

Kılavuzlarda genel olarak aspergillusun erken teşhisi ve tercihen antifungal tedaviye başlanmadan önce tespit edilmesi gerektiği savunulmaktadır. Klinik uygulamada ise aspergillus tedavisi sıklıkla bronkoskopi yapılmadan önce başlatılır. Bronkoskopinin gecikme nedenleri entübasyon ihtiyacı, trombosit transfüzyon gerekliliği gibi hasta ile ilişkili faktörleri içerebilir. İşlem aynı zamanda personel, kaynak ve zaman gerektirmektedir. Araştırmacılar antifungal tedavinin başlanmasından sonra GM testinin yararını değerlendirmek için geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (4).

Bu çalışmanın amacı BAL yapılan hematolojik maligniteli erişkin hastaların değerlendirilmesi, BAL GM nin zamanlamasının İFE tanısı üzerine etkisinin retrospektif incelenmesidir (4).

Bu çalışmaya 2015 - 2018 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı Polikliniğinde ve Kliniğinde hematolojik

malignite tanısı ile immunsupresif tedavi alan klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ile İFE düşünülerek BAL yapılan hastalar alınmıştır. Bu hastaların tomografi sonuçları, bronkoskopi sonuçları ve aldıkları antifungal tedavi ile BAL GM sonuçları arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiştir. Belirlenen hasta grubu Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı arşivinden hasta dosyaları taranarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 100 hasta ve 127 BAL epizodu dahil edilmiştir.

GENEL BİLGİLER:

1. Hematolojik Maligniteler:

1.A Akut Lösemiler:

Hematopoyetik kök hücrelerin olgunlaşması esnasında meydana gelen hastalık grubudur. Bu hücreler kontrolsüz şekilde çoğalıp kemik iliğinde ve kanda birikerek klinik tabloya yol açar. Organ infiltrasyonu da oluşturabilen akut lösemiler tedavi edilmezse hızla fatal seyreder (5).

1.A.a Akut Miyeloid Lösemi:

Akut miyeloid lösemi (AML), miyeloid blastların periferik kan, kemik iliği ve / veya diğer dokularda klonal çoğalması ile karakterize heterojen bir hematolojik malignitedir. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi çeşididir (6). Teşhis kan ve kemik iliğinin mikroskopik değerlendirmesi, immunfenotipik, sitogenetik ve moleküler araştırmalarla konur. Genç hastalarda tedavi daunorubicin, idarubicin, sitozin arabinozid bazlı kemoterapilerle yapılır. Remisyon sonrası tedavi konsolidasyon tedavisi ile devam eder; bir sonraki tedavi verilmeden 4-6 haftalık bekleme süresi ile kan tablosunun düzelmesi beklenmelidir. Bazı hasta alt gruplarının tedavisinde allojenik kök hücre transplantasyonu yararlıdır (7).

En önemli ölüm nedenleri enfeksiyonlar, kanama, lökostatiz ve tümör lizis sendromudur (7).

1.A.b Akut Lenfoblastik Lösemi:

Akut lenfoblastik lösemi (ALL), kemik iliğinde, kanda ve ekstramedüller bölgelerde lenfoid progenitör hücrelerin malign transformasyonu ve çoğalmasıdır. Erişkinlerde en sık görülen ikinci akut lösemidir (8,9).

ALL'ye lenfoid prekürsör hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonunda rol oynayan kromozomal anormallikler ve genetik değişiklikler sebep olur. Erişkinlerde olguların %75'i B-hücre öncüllerinden gelişirken geri kalan vakalar malign T-hücrelerinden oluşur. ALL insidansı, ilk piki çocuklukta ve

ikinci piki 50 yaş civarında meydana gelen iki modlu bir dağılım izler. Klinik tablo kemik iliği yetmezliğine ait belirtiler (anemi, enfeksiyon, kanama), doku infiltrasyonu, kemik ağrısı, lenfadenomegali ve bazen meninks ve testis tutulumu şeklindedir. Tedavi genellikle remisyon indüksiyonu, konsolidasyon, santral sinir sistemine yönelik tedavi ve idame tedavi şeklindedir (8,9).

1.B Kronik Lösemiler:

Kemik iliğindeki olgun hücrelerin kontrolsüz çoğalması sonucu oluşan malignitelerdir.

1.B.a Kronik Miyeloid Lösemi:

Kronik Miyeloid Lösemi (KML), insidansı 100000 de 1-2 olan miyeloproliferatif bir neoplazmdır. Erişkinlerde yeni tanı alan lösemi olgularının yaklaşık %15'ini oluşturur (10). KML kromozom 9q34 teki Abelson geninin (ABL1) 22q11.2 deki breakpoint cluster region (BCR) geniyle dengeli translokasyonu ile karakterizedir (11); bu Philadelphia kromozomu olarak bilinir. KML de kronik, akselere, blastik olmak üzere 3 evre izlenir. Periferik kanda myelositler ve bazofiller ile belirgin bir nötrofili bulunur. Klinik tabloda anemi, kanama ve splenomegali görülebilir (5).

1.B.b Kronik Lenfoid Lösemi:

Kronik lenfoid lösemi (KLL), periferik kan, kemik iliği ve lenfoid dokularda, belirgin bir immunofenotip (yani CD5, CD19, CD20, CD23, Smlg) içeren monoklonal lenfositlerin progresif olarak birikmesi ile karakterize edilir. Erişkinlerde en sık görülen lösemi tipi olup tüm lösemilerin %25'ini oluşturur. Hastalık ilerledikçe lenfadenomegali, splenomegali, hepatomegali görülebilir. Otoimmün hemolitik anemi gelişebilir. Kronik lenfoid lösemisinin diğer nadir tipleri prolenfositik lösemi, tüylü hücreli lösemi, ve T hücre hastalıklarını (iri granüllü lenfositik lösemi, T hücreli prolenfositik lösemi) içerir (12).

1.C Lenfomalar:

Lenfomalar lenfositler (T/B) veya NK (doğal öldürücü) hücrelerden köken alan lenf bezlerinin büyümesi ile seyreden tümoral oluşumlardır. %90 B hücre kökenlidir. Lenfomalar, kaynaklandıkları hücrenin farklılaşma düzeyine göre değişik morfolojik, immünolojik ve klinik özellikler gösterirler (5).

Günümüzde en sık kullanılan sınıflama Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation) tarafından düzenlenen ve hematopoietik lenfoid dokuları tüm özelliklerini dikkate alarak sınıflandıran sistemdir (13).

Tablo-1: Hodgkin lenfoma (HL) sınıflaması (13)

A-Klasik hodgin lenfoma (%95)	B-Nodüler lenfosit predominant (%5)
1-Nodüler sklerozan	
2-Lenfositten zengin	
3-Miks selüler	
4-Lenfositten fakir	

Tablo-2: Matür B ve T hücre neoplazm sınıflaması (14)

B hücreli neoplazmlar	T hücreli neoplazmlar
-Kronik lenfoid lösemi -Küçük lenfositik lenfoma -Splenic marjinal zon lenfoma -Tüylü hücreli lösemi -Lenfoplazmositik lenfoma -Waldenström makroglobulinemi -Ağır zincir hastalıkları -Plazma hücreli myelom -Plazmositom -Mukoza ilişkili ektranodal marjinal zon (MALT lenfoma) -Folikular Lenfoma -Mantle hücreli lenfoma -Difüz büyük B hücreli lenfoma -Burkitt lenfoma	-T hücreli prolenfositik lösemi -T hücreli iri granüllü lenfositik lösemi -Adult T hücreli lösemi/lenfoma -Ekstranodal NK/T hücreli lenfoma nazal tip -Enteropati ilişkili T hücreli lenfoma -Mikozis fungoides -Sézary sendromu -Periferik T hücreli lenfoma -Anji-immunoblastik T hücreli lenfoma

Olguların %85'ini B hücreli non-hodgin lenfomalar, %15'ini T ve NK hücreli lenfomalar oluşturmaktadır.

1.D Multipl Miyelom:

Multipl miyelom (MM), hematolojik malignitelerin yaklaşık %10'unu ve tüm malignitelerin %1'ini oluşturur. MM, kemik iliğinde plazma hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasıyla karakterizedir. Teşhis laboratuvar ve radyografik bulgulara dayanmaktadır: %10'dan fazla plazma hücresi içeren kemik iliği, düz film radyografisinde jeneralize osteopeni ve / veya litik kemik lezyonları, kan serum ve / veya idrarda monoklonal protein (paraprotein), anemi, hiperkalsemi.

Tüm MM vakalarının yaklaşık %75'inde paraprotein (M proteini) bir tip immunoglobulin ile oluşur. Olguların yaklaşık %60'ında, Bence-Jones proteini olarak bilinen anormal bir protein de idrarda bulunabilir. Kanda veya idrarda paraprotein miktarının ölçülmesi, miyelom tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde değerlidir (15,16).

2. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar (İFE):

Fungal enfeksiyon sıklığı son yıllarda değişim göstermiştir. Yaygın antibiyotik kullanımı ve candida albicans için uygulanan yaygın flukonazol profilaksisi ile filamentöz fungal enfeksiyon sıklığı artış göstermiştir (17). İFE, hematolojik maligniteli hastalar ve transplantasyon alıcıları gibi immun sistemi baskılanmış hastalarda, sıklıkla kandidemi ve invaziv aspergillus şeklinde görülmektedir; morbidite ve mortalitesi yüksektir (18).

İFE'nin başlıca risk faktörleri arasında,10 günden daha uzun süre nötropeni (<500 nötrofil/ μ l), hematolojik maligniteler, kemik iliği nakli, kortikosteroidlerle uzun süreli (>4 hafta) tedavi, uzun süreli (>7 gün) yoğun bakımda kalma, kemoterapi ve diğer yeni immunsupresif ajanlar, human immunodeficiency virus / insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) enfeksiyonu bulunur. Diğer risk faktörleri; malnutrisyon, solid organ nakli, ve majör cerrahi gibi durumlardır (19).

İFE'lerin tanısının konulması ve tedavi edilmesi zordur (20). Mikrobiyolojik, serolojik, moleküler ve radyolojik tetkiklerin doğru ve zamanında yapılması gerekir. Aspergillus, mukormikoz gibi enfeksiyonlar için tedavide amfoterisin B veya vorikonazol gibi ajanlar, kandidemi için ekinokandinler veya flukonazol tercih edilir (21). Profilaktik, ampirik ve önleyici tedavi yaklaşımları ile antifungal ajanlara hastalar uzun süre maruz kalmaktadır ve bu direnç gelişimi açısından önemlidir (22). İFE'de sebep olan etkenin belirlenmesi de tür düzeyinde direnç gelişimi açısından önemlidir.

2.A İFE Mikrobiyoloji ve Epidemiyoloji:

İmmun sistemi baskılanmış hastalarda, ortamda bulunan herhangi bir mantar potansiyel olarak patojen olabilir. Aspergillus ve candida türleri en sık izole edilen organizmalardır. Diğer sıklıkla görülen İFE etkenleri, maya olarak cryptococcus, küf olarak fusarium, scedosporium ve rhizopus türleridir. Candida albicans kandidalar içinde en sık görülendir. Non-albicans candida ve non-fumigatus Aspergillus sıklığı son yıllarda artmıştır (23). Dünyada en yaygın bulunan mantarlar Aspergillus türleridir. Başta Aspergillus fumigatus

olmak üzere, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* veya *Aspergillus terreus* yüzde 40 ila 90 arasında mortaliteye sebep olarak İFE'nin büyük çoğunluğundan sorumludur (24).

2.B Hematolojik Hastalarda İFE Epidemiyolojisi

Hematolojik malignitesi olan hastalarda son yıllarda invaziv aspergillus görülme oranı artmış, invaziv kandidiyaz oranı azalmıştır. Bu değişikliğin sebebi flukonazol profilaksisinin kullanımı olarak düşünülmektedir. İnvaziv aspergillus hematolojik malignite ve hematopoietik kök hücre alıcılarında en sık görülen İFE'dir (25).

2.C İFE Risk Faktörleri:

Risk taşıyan hastalar; AML ve miyelodisplastik sendrom tanısıyla remisyona indüksiyon kemoterapisi alan hastalar başta olmak üzere, akut veya kronik lenfoid lösemi, KML, Hodgkin veya non-Hodgkin lenfomalar, MM gibi hematolojik maligniteli immünyüpresif hastalardır. Kemik iliği nakil hastaları da önemli risk grubunu oluşturur.

Uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı mikrobiyal florada bozulma, sitotoksik kemoterapiye bağlı mukozal hasar, solid organ transplantasyonu, nötropeni, santral venöz veya arteriyel kateterler, üriner kateterler, nazogastrik kateterler, total parenteral nutrisyon, mekanik ventilasyon, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz, splenektomi, ve uzun süreli olarak yoğun bakım ünitesinde kalma diğer risk faktörlerindedir (26,27).

Ana risk faktörü ise uzamış ve derin nötropenidir. (nötrofil sayısı $<500/\mu\text{l}$, 10 gün ve üzeri) (26). İFE sıklığı, altta yatan hastalık ve kemoterapi rejimine göre değişen nötropeni süresi ile değişir. Solid tümör, MM ve lenfoma için standart tedavi alan hastalarda nötropeni süresinin kısa olması nedeniyle fungal enfeksiyonlar daha düşük oranda görülmektedir. Otolog kemik iliği nakil alıcılarında da allojenik kemik iliği alıcılarına göre daha düşük risk bildirilmiştir. Kemik iliği transplantasyonu sonrası invaziv pulmoner aspergillus gelişimi için en önemli risk faktörü nötropeni ve 'Graft versus host' hastalığıdır (28).

2.D İFE Klinik Formları:

Kandida türleri, gastrointestinal ve üriner kandidiyazis, karaciğer apsesi, akciğer ve merkezi sinir sistemi tutulumu, endoftalmit, endokardit, tromboflebit, kandidemi oluşturan invaziv klinik tablolar şeklinde ortaya çıkabilir (29).

İnvaziv aspergillus öncelikle alt solunum yollarını tutar. Aspergillus akciğerde kaviteasyon olan hastalarda aspergilloma şeklinde, immun sistemi baskılanmış hastalarda kronik nekrotizan aspergillus şeklinde, yine immun sistemi baskılanmış hastalarda mortal seyreden invaziv pulmoner aspergillus şeklinde, astım hastalarında allerjik pulmoner aspergillus şeklinde ortaya çıkar (30). Öksürük, dispne, ral, belirgin plörotik göğüs ağrısı şeklinde semptom verir. Geniş spektrumlu antibiyotiklere yanıtız ateş görülür. Pnömotraks, plevral efüzyon görülebilir, hemoptizi nötrofil engrafmanından sonraki geç dönemde görülebilir. Bulgular spesifik değildir ve baskılanmış kalabilir. Burun tıkanıklığı, paraorbital şişlik ile seyreden paranazal sinüs tutulumu, ülserasyonlarla seyreden kutanöz tutulum, nörolojik bulgularla seyreden merkezi sinir sistemi tutulumu diğer klinik formlardır (31).

Cryptococcus neoformans primer tutulumu akciğer olmak üzere, merkezi sinir sistemi tutulumu, menenjit, meningoensefalit oluşturur. Deri, deri ile birlikte mukoza, kemik tutulumu yapabilir.

Mukormikoz sıklıkla burun tıkanıklığı, periorbital ağrı ve ateşle seyreden rinosinüzit şeklinde görülür. Pulmoner ve yumuşak doku tutulumu da görülebilir (31).

2.E İFE Tanısı:

İFE tanısında; steril örneklerden mikroskopik inceleme ve mantar kültürü, mantar kültürü uzun zaman alacağı için direkt incelemede mantar elemanlarının görülmesi, kesin tanı koyduran biyopsi ile histopatolojik inceleme, X-ray ve HRCT (yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografi) gibi radyolojik inceleme, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), galaktomannan antijeni testi (GM) ve β -D-glukan testi kullanılır (3).

2.E.a İnvaziv Pulmoner Aspergillus Tanısında Radyoloji:

Postero-anterior akciğer grafisi ve HRCT tanı araçlarıdır. İnvaziv aspergillusun en sık tutulum yeri akciğerdir. Akciğer grafisi normal görünüp tanı için yeterli bilgi vermeyebilir. Pulmoner tutulum, santral sinir sistemi tutulumu, sinüs tutulumu düşünüldüğünde bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MR) ile ileri görüntüleme en erken şekilde yapılmalıdır.

İnvaziv pulmoner aspergillusun HRCT bulguları, kavitasyon içeren veya içermeyen tek, multipl, sentrilobüller nodüller, enfeksiyonun erken döneminde (genellikle ilk haftada) nütropenik hastalarda görülen pulmoner nodül ve çevresinde kanama alanına bağlı olarak ortaya çıkan, nodülden daha az yoğunlukta buzlu cam alanı olarak tanımlanan halo işaretidir. Konsolidasyon ve buzlu cam dansiteleri, dens düzgün sınırlı lezyonlar görülebilir. Budanmış ağaç manzarası görülen veya görülmeyen peribronşial infiltratlar saptanabilir. Plevral efüzyon görülebilir (32).

Geç dönemde (erken dönem bulgularından bir iki hafta sonra) görülen diğer radyolojik belirtiler primer nodülde nekroza bağlı ortaya çıkan hilal şeklinde bir açıklık olarak görülen hava hilal işareti ve kavitasyondur. Hava hilal işareti nütropeniden çıkış dönemindeki artmış inflamatuvar yanıtla beraberdir (33).

Her iki işaret de invaziv pulmoner aspergillus için duyarlı ve patognomonik değildir. Halo işareti metastaz, bronkoalveoler karsinom, bronşiolitis obliterans organize pnömoni, diğer mantar hastalıkları gibi durumlarda da görülebilir (32-34).

2.E.b Galaktomannan Antijeni Testi:

GM aspergillus türlerinin hücre duvarlarında bulunan bir polisakkarit antijenidir. Aspergillus enfeksiyonunun erken evrelerinde bile GM kan ve diğer vücut sıvılarına salınabilir ve bu antijenin varlığı 1 ila 8 hafta sürdürülebilir. Erken tanıda önemlidir. Sıklıkla serum ve BAL sıvısında bakılmaktadır.

Serum GM; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) kılavuzuna göre nütropenik hastalarda mantar enfeksiyonu için mikrobiyolojik bir tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. Serumda eşik değeri genel olarak 0.5 kabul edilir (3).

Son zamanlarda, nütropenik hastalarda yüksek kalitede kanıt sağlayan bir test olarak BAL GM tespiti de şiddetle önerilmektedir (35).

2.E.b.i BAL da GM Antijeni Kullanımı:

Aspergillus türlerinden kaynaklanan invaziv filamentöz mantar enfeksiyonları, hematolojik bozukluğu olan hastalarda ve allojenik kök hücre nakli alıcılarında önemli morbidite ve mortalite nedenleri olarak ortaya çıkmıştır. İnvaziv aspergillus prevalansı %1 ila %15 arasında değişmektedir ve mortalite %90'ı geçebilmektedir. Yüksek ölüm oranı kısmen erken tanı koymadaki zorluklardan (spesifik olmayan klinik bulgular, gecikmiş radyolojik bulgular ve yetersiz kültür gibi) kaynaklanmaktadır (36).

BAL örneğinde GM taranması testi hematolojik maligniteli hastalarda invaziv fungal aspergillus tanısında esas alınan tanı yöntemidir. Radyolojik bulgular spesifik ve sensitif bir mikrobiyolojik test ile tamamlanmalıdır. Test kültürde mantar üremesinin saptanmasından ziyade aspergillusun hücre duvarı bileşenlerinin saptanmasını esas almaktadır (12).

Guo ve arkadaşlarının yaptığı spesifik popülasyona odaklanmayan BAL GM ile ilgili çalışmada ortalama sensitivite 0.90 spesifite 0.94 olarak bulunmuştur. Eşik değeri 0.5 kabul edildiğinde sensitivite 0.86 spesifite 0.89, eşik değeri 1 değerinde ise sensitivite 0.85 spesifite 0.94 olarak tespit edilmiştir (36).

D'Haese ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BAL GM eşik değeri 0.8 kabul edildiğinde kanıtlanmış ve muhtemel invaziv pulmoner aspergillus (İPA) tanısında duyarlılık %86.4, özgüllük %90.7 bulunmuştur. Pozitif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %81 ve %93.6 saptanmıştır. Eşik değeri 3 olarak kabul edildiğinde spesifite %100 e ulaşmıştır. Fakat tersi bir ilişki ile eşik değeri arttığında sensitivitede düşüş saptanmıştır. Eşik

değerin <0.5 olmasının hastalığı yüksek hassasiyetle dışladığı tespit edilmiştir (37).

İPA riski altındaki hastaların BAL örneklerinde GM saptanması, sonuçların klinik ve radyolojik bulgular ile paralel olarak yorumlanması koşuluyla iyi bir teşhis doğruluğuna sahiptir. BAL GM testinin, serum GM ve BAL sitoloji ve kültüründen daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir.

Zou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre invaziv aspergilloz tanısında eşik değer 1 değeri ile BAL GM testi, PCR ve serum GM testine kıyasla daha yüksek sensitivite değerine sahip olarak bulunmuştur. Kanıtlanmış ve muhtemel invaziv aspergillus tanısında yararlı bir yardımcıdır. Eşik değer 0.5 değerinde sensitivite 0.86 spesifite 0.89, eşik değer 1 değerinde ise sensitivite 0.86 spesifite 0.95 olarak tespit edilmiştir (38).

Heng ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı hematolojik hastaları kapsayan bir çalışmada eşik değer 1.5 alındığında sensitivite 0.92 spesifite 0.98 saptanmıştır. Eşik değer 1 kabul edildiğinde sırasıyla 0.82-0.92, eşik değer 0.5 kabul edildiğinde ise 0.85-0.94 olarak saptanmıştır. Eşik değer 1,5 olarak Kabul edilmesinin, klinik ve radyolojik bulgularla beraber değerlendirildiğinde çok iyi bir duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu belirtilmiştir (39).

De Heer K ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise immun sistemi baskılanmış hastalarda BAL GM çalışmalarının bir meta-analizinde, 0.5'lik bir eşik değer 0.88'lik bir duyarlılığa ve 0.81'lik özgüllüğe, 1.0'lik bir eşik değer ise 0.78'lik bir duyarlılığa ve 0.93'lük bir özgüllüğe sahip olarak bulunmuştur (40).

Mevcut kanıtlar, antifungal tedavinin sonucu iyileştirmek için mümkün olduğunca erken başlanması gerektiğini göstermektedir. Tedaviye, uygun bir dozda en uygun ilaç (yani mantarlara karşı klinik olarak kanıtlanmış aktivitesi olan bir ilaç) ile başlanmalıdır. Mantar kültürü zaman alıcıdır ve bu da antifungal tedavinin başlatılmasında önemli bir gecikmeye neden olur. BAL GM sensitivitesi yüksek, mikrobiyolojik ve radyolojik kriterlere yardımcı olacak değerli bir tanı aracıdır (1).

Antifungal ajanların profilaktik, ampirik ve / veya pre-emptif uygulamasının, BAL sıvısındaki tahlilin performansı üzerindeki etkisi, daha fazla değerlendirme gerektirmektedir. Ek olarak, negatif bir BAL GM değeri aspergillus olmayan mantar hastalıklarını dışlamaz (26).

2.F İFE Tedavisi:

Tedavi, bu grup hastalarda preemtif, ampirik ve etkene yönelik olarak uygulanmaktadır. Bu amaçla günümüzde üç grup antifungal kullanılmaktadır: Bunlar; azol, ekinokandin ve amfoterisin B olarak bulunmaktadır.

Ampirik tedavi: Nötropenik hastalarda 3-5 gün antibiyotik kullanımında ateş cevabı alınmadığında uygulanan tedavidir. Kalıcı veya tekrarlayan ateşi olan nötropeni süresi >7 gün olan, yüksek riskli nötropenik hastalarda 4-7 gün sonra ampirik bir antifungal ajan eklenmelidir (41). Bu yaklaşımın nedeni, uzun süreli nötropeni sırasında ölen birçok hastada tanı konmamış mantar enfeksiyonunun erken çalışmalarda bulunmasıdır (42).

Preemtif tedavi: İyi tanımlanmış teşhise götürecekt klinik, radyolojik, mikrobiyolojik sonuçların desteği ile tedavi başlanmasıdır. Laboratuvar testleri örneğin, aspergillus GM antijeni, beta-D-glukan) ve görüntüleme testleri (HRCT) bu tedavinin başlanmasında kullanılır (43).

Primer profilaksi: Ciddi risk faktörlerinin eşlik ettiği durumlarda koruyucu amaçla yapılan tedavidir.

AML veya miyelodisplastik sendrom (MDS) için indüksiyon kemoterapisi alan hastalar ve allojenik hematopoietik kök hücre naklinden sonra greft versus-host hastalığı için immunosüpresif tedavi alan hastalar için aspergillus enfeksiyonuna karşı posakonazol ile profilaksi önerilmektedir (44). İnvaziv aspergillusun ampirik tedavisinde klasik ve lipozomal amfoterisin b, kaspofungin tedavi seçeneği olarak kullanılır. Tanı konulduktan sonra vorikonazol tercih edilen tedavi seçeneği olmalıdır. Amfoterisin B deoksikolat ve lipit türevleri, vorikonazol uygulanmadığında aspergillus enfeksiyonlarının başlangıç ve kurtarma tedavisi için uygun seçeneklerdir. Ekinokandinler, invaziv aspergillus karşı kurtarma tedavisinde (tek başına veya kombinasyon halinde) etkilidir, ancak primer tedavi için rutin kullanımları

monoterapi olarak önerilmemektedir. İnvaziv aspergillus en az 6-12 haftalık tedavi süresi gerektirmektedir (45).

Kılavuzlarda genellikle aspergillusun antifungal tedaviye başlanmadan önce erken teşhis edilmesi gerektiği savunulsa da bu bazen hasta kaynaklı faktörler ve eşlik eden kaynak, zaman, personel kaynaklı diğer faktörler nedeniyle ertelenebilmektedir. Küf aktif tedavinin BAL GM değeri üzerine etkisi tartışmalı konulardandır.

Bizim çalışmamızın amacı invaziv aspergillus teşhisinde kullanılan BAL GM değerinin zamanlamasının hematolojik maligniteli erişkin hastalarda invaziv fungal enfeksiyon tanısı üzerine etkisinin retrospektif incelenmesidir (4).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Helsinki Bildirgesi kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak planlandı. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 25.03.2019 tarih ve 2019-6/38 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlandı.

1-Çalışma Dizaynı

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı Ocak 2015-Aralık 2018 tarihleri arasında hematolojik malignite tanısı alarak immunsupresif tedavi alan ateş ile başvuran, klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları ile invaziv fungal enfeksiyon düşünülen 100 hasta ve hastalara ait 127 bronkoalveolar lavaj epizodu dahil edildi. Hastaların klinik ve poliklinik takipleri retrospektif olarak incelendi. Hematolojik malignite tanısı alarak immunsupresif tedavi almayan, bronkoalveolar lavaj yapılmayan ve 18 yaş altı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların bronkoalveolar lavaj yapılan dönemine ait yatan hasta servis izlem kayıtları ve poliklinik izlem kayıtları incelendi.

Hastalar yaş, cinsiyet, tanı aldıkları primer hematolojik malignite, kemik iliği transplantasyonu yapılmış olması, kemik iliği transplantasyonu hazırlık aşaması, bronkoalveolar lavaj döneminde nötropenik olması veya olmaması, invaziv fungal enfeksiyon açısından bronkoalveolar lavaj örneği öncesi gönderilen serum galaktomannan düzeyi, bilgisayarlı tomografi bulguları (konsolidasyon, infiltrasyon, kavitasyonun eşlik ettiği veya etmediği nodüler lezyonlar) bulguların tek taraflı / bilateral olması açısından incelendi.

Temel olarak hastaların bronkoalveolar lavaj öncesi tedavi alıp almadığı ve aldıkları tedavinin hangi antifungal tedaviyi kapsadığı, öncesinde antifungal profilaksi uygulanıp uygulanmadığı açısından incelenmesi ele alındı. Bronkoalveolar lavajın tedavi öncesi yapıldığı ya da tedavi sonrası kaçınıcı günde yapıldığı belirlendi. İFE düşünülen hastalarda tanıya gidış açısından hastaların bronkoalveolar lavajda galaktomannan sonucu pozitifliği

tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere değerlendirildi. Hastalar bronkoalveolar lavaj sonrası tedavi değişimi, tedavi süresi ve gönderilen kültür sonucuna göre invaziv fungal enfeksiyon tanısı açısından değerlendirildi. İnvaziv fungal enfeksiyonlar açısından (EORTC / MSG) tanı ölçütlerine göre sınıflama belirlendi (Tablo-3,4,5,6). İnvaziv fungal enfeksiyon açısından değerlendirilen hastaların remisyon, nüks ve mortalite oranı belirlendi.

Çalışmada esas olarak bronkoalveolar lavaj öncesi ve sonrası tedavi alan ve tedavi almayan hastaların GM pozitif ve negatiflik oranı değerlendirilerek BAL yapılma zamanının önemi ve BAL sonrası tedavi değişimi oranı incelendi.

2-Bronkoskopi ve BAL:

İFE ön tanısıyla refrakter hipoksemisi olmayan trombosit değeri 20000/mm³ ve üzeri olan tüm hastalara Amerikan Torasik Birliği (ATS) klinik pratik kılavuzuna göre fiberoptik bronkoskopi ile BAL yapıldı. BAL işlemi için aydınlatılmış onam formu alındı. Hastalara bronkoskopi öncesinde işlem için 6 saat açlık şart koşuldu. Tüm hastalara %1'lik lidokoin ile topikal hava yolu anestezisi uygulandı. İşlem sırasında hastaların pulse oksimetre ile nabız ve oksijen takibi yapıldı. Nazal kanülle 2- 3 litre/dakikadan oksijen uygulandı. Bronkoskopi giriş yolu olarak oral yol kullanıldı. Tüm hava yolu inspeksiyonu ardından işlem sırasında BT ile lokalize edilen lezyon ve ya infiltrasyon olan bronş/segmentten bronkoalveoler lavaj yapıldı. BAL 20 mililitrelik porsiyonlar halinde hazırlanmış oda havasındaki steril salinin (maksimum 100-200 mililitre) seçilmiş bronkopulmoner segmente kama pozisyonunda yerleştirilmiş bronkoskopi aracılığı ile verilmesi ve her porsiyonda ayrı şırınga kullanılarak, nazikçe negatif basınç uygulanarak aspire edilmesi ile toplandı. Mikrobiyolojik inceleme için hızlıca laboratuvara gönderildi (46).

3-Galaktomannan Antijeni Çalışılması

Serum ve BAL örneklerinde galaktomannan antijeni Platelia Aspergillus (BioRad) kiti ile tek basamaklı sandviç enzim immün assay (EIA) tekniği ile araştırıldı. İlk olarak immün kompleksleri ayırmak için steril mikrosantrifüj tüpüne 300 µl örnek konularak 100 µl %4 etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ile karıştırıldı. Üç dakika 100°C ile inkübe edildi, 10000 devirde 10 dakika santrifüjlendi ve üstteki bölüm çalışıldı. Peroksidaz işaretli anti-galaktomannan monoklonal antikor konjugatından 50'şer µl ve hazırlanmış örneklerden 50'şer µl sıçanlardan elde edilmiş EBA-2 anti galaktomannan antikorları ile kaplı Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) plağı çukurlarına eklendi. Doksan dakikada 37°C ile inkübe edildi, sonra beş kez yıkama işlemi yapıldı. Plakların içine substrat kromojen solüsyonundan 200 µl eklendi ve oda ısısında 30 dakika bekletildi. Her plağa eşit zamanlı olarak 100 µl reaksiyon durdurma solüsyonundan eklendi. Son olarak da reaksiyon durdurulduktan sonra 450 nm (referans aralığı 620 nm) dalga boyunda optik okuyucuda sonuçlar okundu. Her çalışmada pozitif, negatif ve eşik değer (cut-off) kontroller kullanıldı. Galaktomannan indeks değerleri, örneklerin optik indeks dansitesinin eşik değer (cut-off) optik indeks dansitesine bölünmesi ile hesaplandı. Pozitif sonuçlar için $\geq 1.0-1.5$ indeks değeri kabul edildi. İlk 24 saat içinde sonuçlandırıldı (47).

Tablo-3: Endemik Mikozyolar Hariç Kanıtlanmış İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri (3)

	Küf	Maya
Mikroskopik analiz	İğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen bir numunenin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik muayenesi, içinde doku hasarının olduğu alanlarda hif veya melanize maya benzeri formlarının saptanması	Steril bir bölgeden (mukoza zarları hariç) iğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen örneğin, sitopatolojik, histopatolojik veya direkt mikroskopik muayenesi ile maya hücrelerinin (Cryptococcus için kapsül antijeni, kandida için pseudohif veya gerçek hifaların varlığı)
Kültür (steril materyal)	Normalde steril olan; klinik veya radyolojik olarak anormal alanlardan steril şekilde alınan örneklerde küf formlarının gözlemlenmesi (BAL, kraniyal sinus kavitesi ve idrar örneği hariç)	Normalde steril olan; klinik veya radyolojik olarak anormal alanlardan steril şekilde alınan örneklerde maya formlarının gözlemlenmesi
Kan	Kan kültüründe küf üremesi (Fusarium türleri)	Kan kültüründe maya (örneğin, cryptococcus veya kandida türleri) veya maya benzeri mantarlar (örneğin, trichosporon türleri) üremesi
Serolojik analiz	Uygun değil	BOS cryptococcus antijeni

Tablo-4: Konak Faktörleri (3)

1. Nötropeni; 10 günden uzun süre ile nötrofil sayısı<500/mm ³
2. Allojenik kök hücre transplantasyonu
3. Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (>3 hafta boyunca ortalama minimum 0.3 mg/kg/gün prednison eşdeğeri dozda kortikosteroidlerin uzun süre kullanımı) (alerjik bronkopulmoner aspergilluslu hastalar arasında hariç)
4. Son 90 gün içinde siklosporin, TNF-alfa blokerleri, spesifik monoklonal antikorlar (alemtuzumab gibi) veya nükleozid analogları gibi diğer tanınmış T hücresi immünsupresanları ile tedavi
5. Kalıtsal ciddi immün yetmezlik (kronik granüloamatöz hastalığı veya ciddi kombine immün yetmezlik gibi)

Tablo-5: Klinik faktörler (3)

Alt solunum yolu hastalığı (BT'de 3 bulgudan birinin varlığı)	a- Halo işareti ile birlikte veya değil dens iyi sınırlı lezyon b- Hava-hilal işareti c- Kavite
Trakeobronşit	Bronkoskopik analizde; ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar görülmesi
Sinonazal enfeksiyon (sinüzit ile beraber 3 bulgudan birinin varlığı)	a- Akut lokalize ağrı b- Siyah eskar ile birlikte nazal ülser c- Paranasal sinüslerin kemik bariyere doğru uzanması, orbitaya yayılım
Santral sinir sistemi enfeksiyonu (2 bulgudan 1 tanesi)	a. Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı b. BT, MR'de meningeal tutulum
Dissemine kandidiazis (Kandidemi epizotundan 2 hafta öncesinde 2 bulgudan birisinin olması)	a. Dalak veya karaciğerde küçük apse benzeri lezyonlar (boğa gözü lezyonları) b. Oftalmolojik muayenede retinal eksudalar

Tablo-6: Mikolojik kriterler (3)

<p>1. Direkt test (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür); Küf için balgam, BAL sıvısı, bronşial fırça veya sinüs aspirat örneklemesinden birinde; a. Küfe ait fungal elementlerin varlığı b. Kültürde küf üremesi (örneğin; Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes veya Scedosporium türleri)</p>
<p>2. İndirekt test (antijen veya hücre duvar yapılarının tespiti) Aspergillus galaktomannan antijeninin tespiti: plazma, serum, BAL ve beyin omurilik sıvısında (BOS) Cryptococcus ve zygomycosis dışında oluşan invaziv fungal hastalıklarda; serumda β-D-glucan varlığı</p>

Not: Muhtemel İFE, bir konakçı faktörün, klinik bir kriterin ve mikolojik bir kriterin varlığını gerektirir. Konak faktör için kriterleri karşılayan ve klinik kriterleri karşılayan ancak mikolojik kriterlerin bulunmadığı durumlar olası İFE olarak kabul edilir.

4- İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmada yaş değişkeninin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Yaş değişkeni belirteci istatistik olarak medyan (minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma değerleriyle ifade edilmiştir. Antifungal tedaviyi BAL öncesi ve BAL sonrası alan gruplar arasında bağımsız çift örneklem t-testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Kategorik değişkenler ise çalışmada n (%) olarak ifade edilmiş olup çalışma grupları arasında ki-kare testi, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. BAL GM düzeyi ile BAL zamanı serum GM düzeyi ve antifungal tedavinin verildiği gün arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelenmiş olup Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalında 2015-2018 yılları arasında hematolojik malignite tanısıyla immunsupresif tedavi alan, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla İFE düşünülen, 100 hasta ve bu hastalara ait 127 BAL epizotu çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilen 100 hastanın 31'i kadın 69'u erkek idi. BAL öncesi tedavi alan grubun 21'i (%31) kadın 46'sı (%69) erkek iken tedavi almayan grubun 10'u (%30) kadın 23'ü (%70) erkek olarak tespit edildi (Tablo 7).

BAL öncesi tedavi alan grubun ortalama yaşı 52 (21:75) (47.15 ± 14.55) tedavi almayan grubun ortalama yaşı 50 (19:86) (45.88 ± 18.57) olarak saptandı (Tablo 7).

Değerlendirilen 100 hastanın 14'ünün eski kemik iliği transplantasyon (KİT) öyküsü mevcutken 3 hasta KİT için yatırıldığı dönemde İFE için tetkik edilmiş 83 hastada ise KİT öyküsü alınmamıştır. Tedaviyi BAL öncesi alan grupta 54 (%80.6) hastada KİT öyküsü alınmamış, 3 (%4.5) hasta KİT için yatırıldığı dönemde tetkik edilmiş 10 (%14.9) hastada ise eski KİT öyküsü saptanmıştır. BAL öncesi tedavi almayan grupta 29 (%87.9) hastanın KİT öyküsü yoktur, KİT yapıldığı dönemde İFE açısından değerlendirilen hasta yoktur. Dört (%12.1) hastada eski döneme ait KİT öyküsü saptanmıştır. (Tablo 7).

Tablo-7: BAL öncesi ve sonrası antifungal tedavi alanların cinsiyet, yaş ve KİT öyküsüne göre dağılımı

	Antifungal Tedavi		p-değeri
	BAL Öncesi (n=67)	BAL Sonrası (n=33)	
Cinsiyet			
Kadın	21(%31)	10(%30)	0.916 ^a
Erkek	46(%69)	23(%70)	
Yaş	52(21:75) (47.15±14.55)	50(19:86) (45.88±18.57)	0.647 ^b
KİT Öyküsü			
Yok	54(%80.6)	29(%87.9)	0.578 ^c
Yeni	3(%4.5)	0	
Eski	10(%14.9)	4(%12.1)	

Veriler n(%), medyan (minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir

a:Pearson Ki-kare Testi, b:Mann Whitney U Testi, c:Fisher-Freeman-Halton Testi

Yüz yirmi dört BAL epizotunda nötropeni açısından verilere ulaşılmış ve değerlendirilmiş, %72.58 oranında nötropeni saptanmış %27.42 oranında saptanmamıştır. Tedaviyi BAL öncesi alan gruptaki örneklerden 64'ü (% 73.6) nötropenik olarak değerlendirilmiştir, 23'ü (%26.4) ise nötropenik olarak değerlendirilmemiştir. BAL öncesi tedavi almayan grupta 26 (%70.3) olgu nötropenik olarak değerlendirilmiştir, 11 (%29.7) olgu ise nötropenik olarak değerlendirilmemiştir. Bu değişkenler açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Üç örneğin BAL öncesi nötrofil düzeyine ulaşılammıştır (Tablo 8).

Tablo-8: BAL öncesi ve sonrası antifungal tedavi alanların nötropenik olup olmamalarına göre dağılımı

	Antifungal Tedavi		p-değeri
	BAL Öncesi var (n=87)	BAL Öncesi yok (n=37)	
Nötropeni			
Var	64(%73.6)	26(%70.3)	0.707 ^a
Yok	23(%26.4)	11(%29.7)	

Veriler n(%), medyan (minimum:maksimum) ve ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir

a:Pearson Ki-kare Testi

Yüz hasta hematolojik tanıları açısından değerlendirildiğinde 49 hasta akut miyeloid lösemi (AML) tanısı almıştır; BAL öncesi tedavi alan grupta 32 (%47.8) hasta, tedavi almayan grupta 17 (%51.5) hasta saptanmıştır. Akut lenfoid lösemi tanısı alan 28 hasta mevcuttur; BAL öncesi tedavi alan grupta 22 (%32.8) hasta, tedavi almayan grupta 6 (%18.2) hasta saptanmıştır. Kronik lenfoid lösemi (KLL) 2 hastada mevcuttur; bu hastalardan 1 (%1.5) tanesi öncesinde tedavi alan gruba, diğeri de (%3) tedavi almayan gruba aittir. Non-hodkjin lenfoma (NHL) 11 hastada saptanmıştır; BAL öncesi tedavi alan grupta 6 (%9) hasta, tedavi almayan grupta 5 (%15.2) hasta saptanmıştır. Hodgkin lenfoma (HL) 2 hastada mevcuttur; bu hastalardan 1 (%1.5) tanesi öncesinde tedavi alan gruba, diğeri de (%3) tedavi almayan gruba aittir. Multipl miyelom (MM) 5 hastada saptanmıştır; BAL öncesi tedavi alan grupta 3 (%4.5) hasta, tedavi almayan grupta 2 (%6.1) hasta saptanmıştır. İki hasta bifenotipik lösemi tanısı almıştır; BAL öncesi tedavi alan grupta 1 (%1.5) hasta, tedavi almayan grupta 1 (%3) hasta saptanmıştır. Hairy cell lösemi (HCL) 1 (%1.5) saptanmıştır; bu hasta antifungal tedaviyi BAL öncesi alan gruptadır (Tablo 9).

Tablo-9: BAL öncesi ve sonrası antifungal tedavi alanların hematolojik malignite tanılarına göre dağılımı.

	BAL Öncesi Tedavi Mevcut (n=67)	BAL Öncesi Tedavi Mevcut Değil (n=33)
Tanı		
AML	32(%47.8)	17(%51.5)
ALL	22(%32.8)	6(%18.2)
KLL	1(%1.5)	1(%3)
NHL	6(%9)	5(%15.2)
HL	1(%1.5)	1(%3)
Multipl miyelom	3(%4.5)	2(%6.1)
Bifenotipik lösemi	1(%1.5)	1(%3)
HCL	1(%1.5)	0

AML: Akut miyeloid lösemi ALL: Akut lenfoid lösemi KLL: Kronik lenfositik lösemi
NHL: Non hodgin lenfoma HL: Hodgkin lenfoma HCL: Hairy cell lösemi

İPA açısından hastalar HRCT bulguları ile değerlendirilmiştir; 122 (%96.06) epizotta bulgu saptanırken, 5 (%3.94) epizotta saptanmamıştır. BAL öncesi tedavi alan grubun tümünde şüpheli HRCT bulgusu saptanırken (n=88) tedavi almayan grubun 34'ünde (%87.2) HRCT bulgusu mevcut, 5'inde (%12.8) ise HRCT bulgusu mevcut değildi. BAL öncesi tedavi alan grupta saptanan HRCT bulguları tedavi başlanmayan gruba göre anlamlı oranda (p=0.002) yüksektir bu tedaviye başlama kararında HRCT bulgularının önemi ortaya koymaktadır (Tablo 10).

Tablo-10: BAL öncesi ve sonrası antifungal tedavi alanların HRCT bulgularına göre dağılımı.

	Antifungal Tedavi		p- değeri
	BAL Öncesi Tedavi Mevcut (n=88)	BAL Öncesi Tedavi Mevcut Değil (n=39)	
HRCT Bulgusu			
Var	88(%100)	34(%87.2)	0.002^d
Yok	0	5(%12.8)	
HRCT Bulgusu			
Mikronodül	34(%38.64)	10(%25.64)	
Makronodül	17(%19.32)	5(%12.82)	
Halo	6(%6.82)	1(%2.56)	
Hava hilal işareti	1(%1.14)	0	
Buzlu cam	80(%90.91)	32(%82.05)	
Konsolidasyon	84(%94.95)	30(%76.92)	
Kavitasyon	12(%13.64)	1(%2.56)	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

d:Fisher'in Kesin Ki-kare Testi

Yüz yirmi yedi farklı BAL öncesi HRCT bulgusu incelenmiş, mikronodül 44 HRCT örneğinde (%34.64), makronodül 22 örnekte (%17.32), kavitasyon 13 örnekte (%10.23) halo 7 örnekte (%5.51), hava-hilal işareti 1 örnekte (%0.78) saptanmıştır. HRCT bulgusu olarak en çok konsolidasyon (114 örnek, %89.76) ve buzlu cama (112 örnek, %88.18) rastlanmıştır.

HRCT bulguları 88 örnekte bilateral (%69.3), 34 örnekte tek taraflı (%26.8) saptanmış, 5 örnekte ise HRCT bulgusu saptanmamıştır (%3.9).

Serum GM 27 epizotta (%21.26) pozitif saptanmış ve 100 epizotta (%78.74) negatif saptanmıştır. BAL GM ile BAL zamanı serum GM düzeyi arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p=0.003).

BAL öncesi tüm hastaların antibiyoterapi altında olduğu belirlenmiştir. Antifungal profilaksi 73 (%57.48) epizotta BAL öncesi uygulanmış, 54 (%42.52) epizotta uygulanmamıştır. Uygulanan profilaksi 44

olguda posakonazol (%34.6), 28 olguda flukonazol (%22), 2 olguda vorikonazol (%1.6), 3 olguda klasik amfoterisin B (%2.4) şeklinde olmuştur. Antifungal profilaksi kullananların (n=73) %41.1'inde (n=30) BAL GM pozitif olarak gözlenirken, %58.9'unda (n=43) negatif olarak gözlenmiştir; buna karşın antifungal profilaksi kullanmayanlarda (n=54) BAL GM pozitif olarak gözlenenlerin oranı %66.7 (n=36) ve negatif olarak gözlenenlerin oranı %33.3 (n=18) olarak belirlenmiş olup antifungal profilaksi kullanmayanlarda BAL GM pozitifliği görülme oranı antifungal profilaksi kullananlara göre daha yüksektir (p=0.004).

Çalışmamızda öncelikli olarak BAL galaktomannan ölçümü açısından zamanlamanın önemini anlamak için BAL öncesi mortaliteyi önlemek adına ampirik, preemtif, etkene yönelik tedavi alan ve almayan hastalar değerlendirildi. Bazı hastaların BAL öncesi antifungal tedavilerinde 2 ya da 3 farklı antifungal ajan kullanılmıştı. Seksen sekiz (%69.3) BAL epizotu öncesi tedavi başlanmış, 39 (%30.7) epizot öncesi ise başlanmamıştı. Tedavide % 39.4 oranında klasik amfoterisin B, %34.6 oranında lipozomal amfoterisin B, %15.7 oranında vorikonazol, %6.3 oranında flukonazol, %6.3 oranında ise kaspofunginden oluşmaktaydı (Tablo 11).

Tablo-11: Antifungal tedavilerin dağılımı

Antifungal Tedavi	
Klasikamfoterisinb	50(%39.4)
Lipozomalamfoterisib	44(%34.6)
vorikonazol	20(%15.7)
flukonazol	8(%6.3)
kaspofungin	8(%6.3)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir

BAL öncesi tedavi alan grubun 41'inde (%46.6) BAL GM pozitif saptanmış, 47'sinde (%53.4) negatif saptanmıştır. Tedavi almayan grupta 25 olguda (%64.1) BAL GM pozitif, 14 olguda (%23) negatif olarak saptanmıştır. BAL GM pozitiflik gözlenme oranı antifungal tedaviyi BAL öncesi alan ve antifungal tedaviyi BAL sonrası alan epizotlar arasında farklılık göstermemiştir (Tablo 12).

Tablo-12: BAL öncesi ve sonrası antifungal tedavi alanların BAL GM sonuçlarına göre dağılımı.

	Antifungal Tedavi		p-değeri
	BAL Öncesi Tedavi Mevcut (n=88)	BAL Öncesi Tedavi Mevcut Değil (n=39)	
BAL GM			
Negatif	47(%77)	14(%23)	0.068 ^a
Pozitif	41(%62.1)	25(%37.9)	

a:Pearson Ki-kare Testi

BAL öncesi tedavi alan hastalarda BAL, tedavi sonrası 1 ila 100 gün arası değişen aralıklarda yapılmıştır. BAL öncesi tedavi alan hastalarda BAL GM düzeyi ile BAL yapılanaya kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r_s=0.09$; $p=0.388$).

BAL'ın antifungal tedavi başlanması veya başlanmış olan hastalarda değiştirilmesine etkisi incelendiğinde, BAL öncesinde tedavi alan örneklerin 43'ünde (%59.7) antifungal değiştirildiği gözlenirken, tedavi almayanların 29'unda (%40.3) ise tedaviye başlandığı şeklinde gözlenmiştir. Yüz yirmi yedi BAL'ın 72'sinde (%56.7) tedavi değişimi olmuş, 55'inde (%43.3) olmamıştır. Tedavi değişimi genel olarak kullanılan tedavinin vorikonazole modifiye edilmesi ya da var olan tedavinin kesilmesi olarak gözlenmiştir. BAL sonrası tedavi değişimi gözlenme oranı, antifungal tedaviyi BAL öncesi alan grupta daha yüksek saptanmıştır ($p=0.007$) (Tablo 13).

Tablo-13: BAL öncesi antifungal tedavi alan ve almayan hastalarda BAL sonrası tedavi değişimi/ başlanması oranları

		Antifungal Tedavi		p-değeri
		BAL Öncesi Tedavi Mevcut (n=88)	BAL Öncesi Tedavi Mevcut Değil (n=39)	
BAL Sonrası Tedavi değişimi/başlama				
Var	43(%59.7)	29(%40.3)	0.007^a	
Yok	45(%81.8)	10(%18.2)		

a:Pearson Ki-kare Testi

BAL öncesi 127 epizot EORTC / MSG tanı ölçütlerine göre İFİ açısından sınıflandırılmışlardır; 48'i (%37.8) olası, 64'ü (%50.4) yüksek olası, 15'i (%11,8) ise kanıtlanmış olarak değerlendirilmiştir.

On iki BAL örneğinde İFE açısından pozitif kültür sonuçlarına ulaşılmıştır; 10 *Aspergillus fumigatus*, 7 *Aspergillus flavus*, 1 *Aspergillus species*, 1 *Aspergillus terreus* üremesi saptanmıştır. Üç BAL pnömosistis pnömonisi açısından pozitif saptanmıştır. Altı BAL örneğinde ise kandida (*c. albicans*, *c. glabrata*, *c. crusei*) üremeleri gözlenmiştir.

Bir hastada skrotum biyopsisi ile *fusariuma* bağlı nekrotizan hemorojik fungal enfeksiyon tanısı konulmuştur; 2 örnekte burun mukozasından alınan biyopside *mukor* saptanmış, 1 örnekte oral mukozadan alınan biyopsi ile *fusarium* üremesi tespit edilmiştir. Bunun haricindeki histopatolojik olarak kanıtlanmış örnekler, akciğer dokusundan alınan, oral mukozadan alınan ve burun dokusundan alınan invaziv mantar enfeksiyonu, *aspergillus* üremesi şeklinde sonuçlanmıştır. Bir hastanın kan kültüründe *fusarium* üremesi tespit edilmiştir.

Çalışmada İFE açısından 31 (%24.4) epizotta HRCT ve klinik özelliklerine göre kür sağlanmış; 19 (%15) epizotta belirgin regresyon

görülmüş, 25'inde kısmi yanıt alınmış (%19.7), 52 (%40.9) epizot ise yanıtız kalmıştır.

Sonuç olarak 100 hastanın 38'inde remisyon gözlenirken, 8 hasta yoğun bakıma sevk edilmiştir; 17 hastada hastalık stabil seyretmiştir ve 37 hastada ölüm gerçekleşmiştir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

İnvaziv aspergillus hematolojik maligniteli immunsupresif hastalarda, özellikle akut lösemili hastalarda ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) yapılanlarda ortaya çıkan en sık invaziv fungal enfeksiyondur. İnvaziv aspergillus hematolojik malignitesi olan immun sistemi baskılanmış hastalar arasında İFE lerin %30-50'sini oluşturur. Aspergillus fumigatus aspergillozise neden olan en yaygın türdür, ancak A. flavus, A. terreus ve A. niger, aspergillus enfeksiyonunun oldukça yaygın formlarıdır. Akciğer, aspergillus türlerinin enfeksiyonlarından en çok etkilenen organdır ve yeni antifungal ajanların kullanılmasına rağmen immün sistemi baskılanmış hastalarda ölüm ve morbidite oranı yüksektir (48).

İFE yıkıcı bir prognoz taşır (49). Bu nedenle, erken ve doğru teşhisi, gerçekten tedaviye ihtiyacı olan hastaları belirlemek ve gereksiz toksisite ve maliyetleri önlemek için çok önemlidir (50,51).

İFE tanısı zordur ve klinik faktörlerin, konak faktörlerinin ve mikrobiyolojik kriterlerin kombinasyonuna dayanır (52). Akciğer tutulumlu İFE tanısı için altın standart doğrudan akciğer dokusunun incelenmesi ve kültürüdür. Ne yazık ki, transbronşiyal veya açık akciğer biyopsisi yoluyla rutin histoloji, hematoloji hastalarında trombositopeninin eşlik etmesi sebebi ile engellenebilmektedir (53). İFE'lerle ilişkili yüksek ölüm oranı nonspesifik klinik özelliklere, mikroskopi, histolojik inceleme, konvansiyonel radyoloji ve risk altındaki hastalardan elde edilen kültür örneklerindeki düşük sensitiviteye bağlıdır (54).

Bununla birlikte, antifungal tedavinin daha erken başlatılmasıyla iyileşmiş sağkalım elde edilebilir. İFE lerin erken teşhisi için geleneksel mikrobiyolojik, histopatolojik ve radyolojik tetkiklere ek olarak kültüre dayanmayan yeni mikrobiyolojik tetkikler de gerekmektedir.

GM antijeni aspergillus türleri tarafından salgılanan bir polisakkarit hücre duvarı bileşenidir. EORTC/MSG raporunda serum ve BAL gibi vücut sıvılarında GM tespiti nonsteril bir dokudan mikroskopi yoluyla hiflerin

tespitiyle ya da aspergillusun izolasyonunuyla eş değer bir mikrobiyolojik kriter olarak yer almıştır (55).

GM testi immunsupresif hastalarda İFE teşhisi için yararlı bir yardımcıdır. Bu özellikle hematolojik maligniteli ve hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda önemlidir. Nötropenik hastalarda yüksek kalitede kanıt sağlayan bir test olarak BAL GM tespiti önerilmektedir (35). BAL GM sensitivitesi yüksek, mikrobiyolojik ve radyolojik kriterlere yardımcı olacak değerli bir tanı aracıdır (1).

Bu testle ilgili araştırılması gereken pek çok alan mevcuttur. Bunlar antifungal profilaksinin, mantar hücre duvarı bileşeni inhibitörleri ile tedavinin bu test üzerine etkisi ve yanlış pozitif ve negatif sonuçlara yol açabilecek diğer durumlar gibi ilişkili konulardır (55). Kılavuzlarda genel olarak aspergillusun erken teşhisi, tercihen antifungal tedaviye başlanmadan önce tespit edilmesi gerektiği savunulmaktadır. Klinik uygulamada ise aspergillus tedavisi sıklıkla bronkoskopi yapılmadan önce başlatılır. Bronkoskopi gecikme nedenleri entübasyon ihtiyacı, trombosit transfüzyon gerekliliği gibi hasta ile ilişkili faktörleri içerebilir aynı zamanda personel, kaynak ve zaman gerektirmektedir. Araştırmacılar antifungal tedavinin başlanmasından sonra GM testinin yararını değerlendirmek için geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamışlardır (4). Bazı çalışmalarda antifungal tedavinin BAL GM sensitivitesi üstüne negatif etkisi olduğu gösterilirken, bazı çalışmalarda belirgin bir fark bulunamamış bazı çalışmalarda ise artmış sensitiviteye doğru bir eğilim gözlenmiştir (39).

Becker ve arkadaşlarının yaptığı 20 hasta ve 31 BAL incelendiği bir çalışmada amfoterisin bazlı tedaviyi 2 günden fazla süreyle alan hastalarda GM negatifleştiği saptanmış ve BAL ın erken dönemde BT den hemen sonra antifungal tedavi öncesi yapılması gerektiği belirtilmiştir (56).

Park ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hematolojik hastalarda BAL GM de eski çalışmalara göre daha düşük duyarlılık tespit edilmiş bu da fungal yükü azaltmak için serum ve BAL GM testlerinin duyarlılığını potansiyel olarak azaltabilecek olan antifungal ajanların kullanımına bağlanabilir denmiştir (57).

Racil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BAL GM duyarlılığının antifungal tedaviyi 2 gün ve daha erken bir dönemde alan hastalarda artış gösterdiği, iki günden uzun süreli tedavi alanlarda ise azalış gösterdiği belirtilmiştir (58).

Marr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma küf aktif antifungal tedavi uygulamasının BAL GM duyarlılığını azalttığını belirtmiştir (59).

Heng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çoğu hastanın aldığı antifungal tedavinin aspergillus testlerinin hassasiyetinde azaltmaya katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (60), invaziv aspergillus ile enfekte tavşanları kapsayan bir deneyde BAL sıvısındaki GM seviyeleri triazololler veya polenler tarafından bastırıldığı, ancak ekinokandinler kullanıldığında yüksek kaldığı belirtilmiştir (61).

Fraella ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada konakçı risk faktörleri nedenli BAL uygulanmadan önce antifungal tedavi başlanan hematolojik hastalar incelenmiştir. İncelenen hastaların BAL öncesi toplam tedavi süreleri 0 ila 67 gün arasında değişmiştir. Tedavi süresi GM açısından negatif ve pozitif gruplar arasında karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmada BAL öncesi antifungal tedavi süresinin GM sonuçları üzerine anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. Bu çalışmadaki anlamlı ilişki bulunamaması durumu İFE den sorumlu suşun klinik direncine ve hasta sayısının azlığına bağlanmıştır (62).

Nguyen ve arkadaşları BAL GM'in performansının kısa süreli antifungal ajanlardan etkilenmediğini yaptıkları çalışmada belirtmişlerdir (63).

Bergeron ve arkadaşlarının bir çalışmasında antifungal tedavinin İPA teşhisinde BAL GM sonuçları üzerine etkisinin tartışmalı olduğu söylenmiş, İPA ve pozitif BAL GM olan 19 hastanın 14'ünün BAL zamanında çeşitli antifungal tedavi aldığı belirtilmiş antifungal tedavinin serum GM negatifleştirirken BAL GM sonuçları üzerinde fazla etkiye sahip olmadığı söylenmiştir (64).

Musher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tedavi alan hastalarda duyarlılıkta artma eğilimi tespit edilmiş, bu hastaların %75'inin

tedavi alıyor oluşuna ve tedavi alan hastalardaki yüksek fungal yüke bağlanmıştır (65).

Husain ve arkadaşlarının bir çalışmasında aspergillus ile kolonize tanısal BAL ve diğer örneklerin küf aktif tedavi alan hastalarda daha sık pozitif görüldüğü belirtilmiştir. Bunun sebebi net bilinmemektedir. Bu pozitiflik tedavinin yüksek oranda invaziv fungal enfeksiyon düşünülen hastalarda başlanmasına bağlanmıştır (66).

Affolter ve arkadaşlarının BAL GM tanısal önemini araştırdığı hematolojik hastaları içeren bir çalışmasında bronkoskopi sırasında ampirik antifungal tedavinin BAL GM sonuçlarının pozitifliğini azaltmıyor gibi görüldüğü söylenmiş, BAL GM nin IFE nin teşhisi ve dışlanmasında sınırlı klinik yararlılığa sahip gibi görüldüğü belirtilmiştir . Özellikle 48 saatten az süreyle antifungal alan hastaların daha yaygın pozitif BAL GM ve daha yüksek medyan BAL GM seviyeleri olduğu tespit edilmiştir (48).

Martijn D. de Kruif ve arkadaşları antifungal tedavi başladıktan sonra BAL GM tespitinin kullanılabilirliğini anlamak için araştırmacıların daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğunu söylediklerini fakat bu alanda belirgin bir verinin olmadığını belirtmişlerdir. Bundan yola çıkarak ateş ile hastaneye başvuran, BT bulguları ile pulmoner enfeksiyon belirtisi gösteren, immunsupresif tedavi altındaki 48 hematolojik maligniteli hastayı ve bu hastalara ait 62 BAL örneğini antifungal tedaviyi BAL öncesi ve sonrası alan olgular olarak karşılaştırmışlardır.

Antifungal tedavi 45 BAL örneği öncesi başlanmış, 17 BAL örneği öncesi ise başlanmamıştır ve bu hastalar arasında BAL GM pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (4). Tedaviye başladıktan sonra yapılan lavajlarda BAL GM sonuçlarının önceki antifungal tedaviden olumsuz etkilenmediği belirtilmiştir. Aksine pozitif bir korelasyon bulunmuştur ve bu durum tedaviye dirençli fungal enfeksiyona bağlanmıştır. Doksan altı gün süreli antifungal tedaviden sonra bile bazı GM sonuçları pozitif saptanmıştır. Aspergillus kültürleri ise 4 olguda pozitif bulunmuş bunların 3'ünün tedavi altında olduğu belirlenmiştir. 1 hasta ise histopatolojik verilerle aspergillus enfeksiyonu tanısı almıştır. On bir hastada ikinci ve

üçüncü kez BAL yapılmış ve yapıma aralığı 21 ile 169 gün arasında değişmiştir. İlk BAL ve takip eden BAL sonuçları arasında GM pozitifliği açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. İkinci ve üçüncü kez değerlendirilen BAL sonuçlarının hepsinde olgu antifungal tedavi altında olarak belirlenmiştir. Serum GM'nin sadece 8 hastada bulunduğu ve hepsinin tedaviden sonra belirlendiği belirtilmiştir, sonuç 4 hastada pozitif bulunmuştur. BAL GM sonuçları ile serum sonuçları bağlantılı bulunmuştur (4).

Sonuç olarak, bu çalışmada, BAL GM'nin önceki antifungal tedaviden negatif olarak etkilenmediği belirtilmiş, ek olarak az sayıdaki pozitif aspergillus kültürlerinin de gruplar arasında değişmediği belirtilmiş, gerektiğinde, tüm koşullar yerine getirilene kadar, tedavinin başlamasından sonra aspergillus tespiti için tanısal bir lavajın ertelenmesi makul görülmüştür (4).

Bizim çalışmamızda da bu makaleden yola çıkarak klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular ile İFE düşünülen hastalar ele alınmıştır. BAL öncesi tüm hastaların antibiyoterapi altında olduğu belirlenmiştir. Antifungal profilaksi 73 (%57.48) epizotta BAL öncesi uygulanmış, 54 (%42.52) epizotta BAL örneği öncesi uygulanmamıştır. Uygulanan profilaksi 44 olguda posakonazol (%34.6), 28 olguda flukonazol (%22), 2 olguda vorikonazol (%1.6), 3 olguda klasik amfoterisin B (%2.4) şeklinde olmuştur. Antifungal profilaksi kullananların (n=73) %41.1'inde (n=30) BAL GM pozitif olarak gözlenirken %58.9'unda (n=43) negatif olarak gözlenmiştir; buna karşın antifungal profilaksi kullanmayanlarda (n=54) BAL GM pozitif olarak gözlenenlerin oranı %66.7 (n=36) ve negatif olarak gözlenenlerin oranı %33.3 (n=18) olarak belirlenmiş olup antifungal profilaksi kullanmayanlarda BAL GM pozitifliği görülme oranı antifungal profilaksi kullananlara göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.004). Bu değer istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve antifungal profilaksinin BAL GM sonuçları üzerine negatif bir etkisi olduğu gözlenmiştir.

Buna karşılık antifungal profilaksi alan ve almayan hastalar içinden bir kısmına BAL öncesi antifungal tedavi başlanmış bir kısmına ise BAL

sonrası antifungal tedavi başlanmış ve bu hastalar BAL GM pozitifliği açısından değerlendirilmiştir. BAL öncesi tedavi alan grubun 41'inde (%46.6) BAL GM pozitif saptanmış, 47'sinde (%53.4) negatif saptanmıştır. Tedavi almayan grupta 25 olguda (%64.1) BAL GM pozitif, 14 olguda (%23) negatif olarak saptanmıştır. BAL GM pozitiflik gözlenme oranı antifungal tedaviyi BAL öncesi alan ve antifungal tedaviyi BAL sonrası alan grup arasında farklılık göstermemiştir. BAL öncesi tedavi alan hastalarda BAL, tedavi sonrası 1 ila 100 gün arası değişen aralıklarda yapılmıştır. BAL öncesi tedavi alan hastalarda BAL GM düzeyi ile BAL yapılanaya kadar geçen süre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu Martijn D. de Kruif ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemiştir (4).

Çalışmamızda İFE sıklıklı AML tanısıyla remisyon indüksiyon kemoterapisi alan hastalarda gözlenmiş, BAL öncesi tedavi alan grubun tümünde şüpheli HRCT bulgusu saptanmış, tedaviye başlama kararında HRCT bulguları ön planlı değerlendirilmiştir. Serum GM 27 epizotta pozitif saptanmış, BAL GM ve BAL zamanı serum GM arasında aynı yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. On iki BAL örneğinde İFE açısından pozitif kültür sonuçlarına ulaşılmış, 10 örnek tedavi altında olarak belirlenmiştir.

BAL in antifungal tedavi başlanması veya başlanmış olan hastalarda değiştirilmesine etkisi incelendiğinde, tedavi değişimi genel olarak kullanılan tedavinin vorikonazole modifiye edilmesi ya da var olan tedavinin kesilmesi olarak gözlenmiştir. BAL sonrası tedavi değişimi gözlenme oranı, antifungal tedaviyi BAL öncesi alan grupta daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda seçilmiş hastalarda uzun dönemli profilaksinin BAL GM sonuçları üzerine negatif etkisi tespit edilmiştir; fakat BAL öncesi antifungal tedavi alan hastalar ile almayan hastalar arasında GM sonuçları üzerine anlamlı bir etki bulunmamıştır, üstelik bu tedavi sonrası geçen süre ile de ilişkilendirilememiştir. Çalışmamız antifungal tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark bulmayan çalışma gruplarını ve Martijn D.de Kruif ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemiştir. Zaman, kaynak ve personel yetersizliği nedeniyle gerektiğinde diğer koşullar sağlanana kadar teşhis amaçlı

yapılan BAL'ın tedavi başladıktan sonrasına ertelenebileceği görüşünü desteklemiştir.

KAYNAKÇA

1. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, et al. Bronchoalveolar Lavage Fluid Galactomannan for the Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Patients with Hematologic Diseases. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1688-93.
2. Taghizadeh-Armaki M, Hedayati MT, Moqarabzadeh V, et al. Effect of involved Aspergillus species on galactomannan in bronchoalveolar lavage of patients with invasive aspergillosis. *J Med Microbiol*. 2017;66(7):898-904.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/ MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21.
4. De Kruif MD, Gerritsen MG, van Haren EH, et al. Timing of bronchoalveolar lavage for galactomannan testing in hematological oncology patients. *Clin Respir J*. 2017;11(4):534-6.
5. Sönmez HM. Hematolojik maligniteler, İç Hastalıkları Özet Kitabı 1st ed. Ankara Güneş tıp kitap evleri, 2017 p 641-47.
6. Prada-Arismendy J, Arroyave JC, Röthlisberger S. Molecular biomarkers in acute myeloid leukemia. *Blood Rev*. 2017;31(1):63-76.
7. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statics, 2019*. CA Cancer J Clin 2019; 69(1):7-34.
8. T Terwilliger, M Abdul-Hay. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer J* 2017;7(6): e577.
9. Paul S, Kantarjian H, Jabbour EJ. Adult Acute Lymphoblastic Leuk. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1645–66.
10. Rüdiger Hehlmann, Andreas Hochhaus MB. Chronic myeloid leukaemia *Lancet* 2007;342-50.
11. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic Myeloid Leukemia: 2016 uptades diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* 2016;91(2):252-65.
12. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008;111(12):5446-56.
13. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
14. Hoffbrand A. Victor, Moss Paul AH. Hoffbrand's Essent Haematolgy 7th Ed. Wiley-Blackwell p: 208-14
15. Kumar Shaji K.,Callander Natalie S, Jens Hillengass, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma
16. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a

- report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol*. 2003;121(5):749-57.
17. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, et al. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection*. 2014;42(1):141-51.
 18. Grossi PA, Gasperina DD, Barchiesi F, et al. Italian guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011; 43(6):2463-71.
 19. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. In: *Medical Mycology*; 2011.
 20. Ben-Ami R, Halaburda K, Klyasova G, et al. Multidisciplinary team approach to the management of patients with suspected or diagnosed invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68:25-33
 21. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: Adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012;18:53-67
 22. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Sipsas NV. Invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: Emergence of resistant pathogens and new antifungal therapies. *Turkish J Hematol*. 2018;35(1):1-11.
 23. Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: Concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*. 2004;42(10):4419-31.
 24. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001;32(3):358-66.
 25. Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis*. 2001;33(10):1692-96.
 26. Rüping MJGT, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs*. 2008;68(14): 1941-62.
 27. Mühlemann K, Wenger C, Zenhäusern R, Täuber MG. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia*. 2005;19(4):545-50.
 28. Wiederhold NP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive Aspergillosis in Patients with Hematologic Malignancies. *Pharmacotherapy*. 2003;23(12 I):1592-1610.
 29. Badiie P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: Diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res*. 2014;139:195-204.
 30. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002;121(6):1988-99.
 31. Schwartz S, Thiel E. Clinical presentation of invasive aspergillosis. *Mycoses*. 1997;40 Suppl 2:21-24.
 32. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold

- infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2011;52(9):1144-55.
33. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey. *Clin Infect Dis*. 2006;43(5):577-84.
 34. Gaeta M, Blandino A, Scribano E, et al. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value. *J Thorac Imaging* 1999; 14:109–13.
 35. Zhou W, Li H, Zhang Y, et al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):2153-61.
 36. Guo YL, Chen YQ, Wang K, et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: A bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest*. 2010;138(4):817-24.
 37. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: Analytical and clinical validity. *J Clin Microbiol*. 2012;50(4):1258-63.
 38. Zou M, Tang L, Zhao S, et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *PLoS One*. 2012;7(8):e43347.
 39. Heng SC, Morrissey O, Chen SCA, et al. Utility of bronchoalveolar lavage fluid galactomannan alone or in combination with PCR for the diagnosis of invasive aspergillosis in adult hematology patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Microbiol*. 2015;41(1): 124-34.
 40. De Heer K, Gerritsen MG, Visser CE, Leeflang MM. Galactomannan detection in broncho-alveolar lavage fluid for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane database Syst Rev*. 2019;5: CD012399.
 41. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(4).
 42. Wingard JR, Leather HL. Empiric antifungal therapy for the neutropenic patient. *Oncology (Williston Park)*. 2001;15(3):351-63.
 43. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-60
 44. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-59.
 45. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4): e1-60.

46. Keith C. Meyer, Ganesh Raghu, Robert P. Baughman, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Clinical Utility of Bronchoalveolar Lavage Cellular Analysis in Interstitial Lung Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 185(9):1004–14.
47. Stynen D, Goris A, Sarfati J, et al. A New Sensitive Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay To Detect Galactofuran in Patients with Invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 1995;33(2):497-500.
48. Affolter K, Tamm M, Jahn K, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage for diagnosing invasive fungal disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):309-17.
49. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-75.
50. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):1176-84.
51. Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(4):385-93.
52. Schwarzinger M, Sagaon-Teyssier L, Cabaret O, et al. Performance of serum biomarkers for the early detection of invasive aspergillosis in febrile, neutropenic patients: a multi-state model. *PLoS One*. 2013;8(6):e65776.
53. Ascioğlu S, Rex JH, de 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(1):7-14.
54. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(10):609-22.
55. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: Still a way to go. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(6):551-6.
56. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, et al. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol*. 2003;121(3):448-57.
57. Park SY, Lee S-O, Choi S-H, et al. Aspergillus galactomannan antigen assay in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect*. 2010;61(6):492-8.
58. Racil Z, Kocmanova I, Toskova M, et al. Galactomannan detection in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological diseases-the role of factors affecting assay performance. *Int J Infect Dis*. 2011;15(12).
59. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal Therapy Decreases Sensitivity of the Aspergillus Galactomannan Enzyme Immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1762-9.

60. Heng S-C, Chen SC-A, Morrissey CO, et al. Clinical utility of Aspergillus galactomannan and PCR in bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2014;79(3):322-7.
61. Francesconi A, Kasai M, Petraitiene R, et al. Characterization and comparison of galactomannan enzyme immunoassay and quantitative real-time PCR assay for detection of Aspergillus fumigatus in bronchoalveolar lavage fluid from experimental invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2006;44(7):2475-80.
62. Fréal E, Decrucq K, Botterel F, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis using bronchoalveolar lavage in haematology patients: Influence of bronchoalveolar lavage human DNA content on real-time PCR performance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28(3):223-32.
63. Nguyen MH, Leather H, Clancy CJ, et al. Galactomannan testing in bronchoalveolar lavage fluid facilitates the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies and stem cell transplant Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(7):1043-50.
64. Bergeron A, Belle A, Sulahian A, et al. Contribution of galactomannan antigen detection in BAL to the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Chest.* 2010;137(2):410-5.
65. Musher B, Fredricks D, Leisenring W, Balajee SA, Smith C, Marr KA. Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay and quantitative PCR for diagnosis of invasive aspergillosis with bronchoalveolar lavage fluid. *J Clin Microbiol.* 2004;42(12):5517-22.
66. Husain S, Clancy CJ, Nguyen MH, et al. Performance characteristics of the platelia Aspergillus enzyme immunoassay for detection of Aspergillus galactomannan antigen in bronchoalveolar lavage fluid. *Clin Vaccine Immunol.* 2008;15(12):1760-63.

TEŞEKKÜR

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları bölümünde eğitimimi yaparken, tezimi yazmamda öncülük eden ve her konuda yardımcı olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş hocama, diğer öğretim üyesi hocalarımıza bana her konuda yardımcı oldukları, sabır gösterdikleri ve eğitimim için her zaman yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Tez sürecimde bana destek veren Prof. Dr. Beyza Ener hocama, Dr. Öğretim üyesi Ezgi Demirdöğen'e, istatistik kısmında yardımcı olan Doç. Dr. Gökhan Ocakoğlu'na, başta Münevver İrem Kök, Vijdan Serin ve Fatma Doğan İpek olmak üzere birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimiz ve bütün personel arkadaşlarıma, ağabeylerime, ablalarım bana yardımcı ve destek oldukları için çok teşekkür ederim.

Bütün eğitim hayatım boyunca beni destekleyen, maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen babam Mümin Karacakayalılar'a, annem Melike Karacakayalılar'a, kardeşim Meltem Karacakayalılar'a çok teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

01 Ocak 1991 tarihinde Bursa'da doğdum. Özel İnal Ertekin Okulunda ilköğretim eğitimimi tamamladım. Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesinde lise eğitimimi 2005-2009 yılları arasında tamamladım. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimimi 2009-2015 yılları arasında aldım. Mezuniyet sonrasında İnegöl Devlet Hastanesi Acil Servisinde 6 ay mecburi hizmet yaptım. Sonbahar dönemi 2015 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünü kazandım ve bu bölümde araştırma görevlisi doktor olarak uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.