



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

**Yeni tanı almış Akut Myeloid Lösemi (AML) hastalarında
başvuru esnasında ve kemoterapi sonrası İnvaziv Fungal
Enfeksiyon insidansı**

DR. İREM NİDA AKKOYUN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2022



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

**Yeni tanı almış Akut Myeloid Lösemi (AML) hastalarında
başvuru esnasında ve kemoterapi sonrası İnvaziv Fungal
Enfeksiyon insidansı**

DR. İREM NİDA AKKOYUN

İSTANBUL-2022

ÖNSÖZ

Tez ve asistanlık sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan değerli tez hocam Dr. Öğr. Üyesi Buket Ertürk Şengel'e

Asistanlık ve tez sürecim boyunca her konuda ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. Zekaver Odabaşı'na

Uzmanlık hayatım boyunca bana yol gösterecek olan değerli bilgi ve birikimlerini esirgemeyen ve öğrencisi olmaktan mutluluk duyduğum Sayın Prof. Dr. Volkan Korten'e, Sayın Prof. Dr. Lutfiye Mülazımoğlu Durmuşoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Uluhan Sili'ye, Sayın Doç. Dr. Elif Tükenmez Tigen'e, Sayın Doç. Dr. Dilek Yağcı Çağlayık'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Bilgin'e ve uzmanlarımıza, tezime vaka katkısında bulunan hocalarım Doç. Dr. Fehmi Hindilerden'e Dr. Öğr. Üyesi Ant Uzun'a,

Asistanlık süresi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteklerini her daim hissettiğim ve güzel anılar biriktirdiğim başta Dr. Özlem Alhan Güncü'ye, Dr. Fatmanur Karataş'a, Dr. Yusuf Oluç'a, Dr. Tuğçe Başarı'ya, Dr. Elifnur Yılmaztürk'e, Dr. Marisa Marku'ya, Dr. Ahmet Alacüçük'e, Dr. Ayten Seydaliyeva'ya, Dr. Melis Çolak'a, Dr. Narkıza Ismagulova'ya ve aramıza yeni katılan Dr. Benan Atak'a, Dr. Rasima Mammadova'ya, Dr. Yunus Emre Kökkaya'ya, Dr. Diana Zakaradze'ye, Dr. Lena Bakar'a, asistanlığa birlikte başladığımız eşkıdemlerime, Dahiliye Anabilim Dalı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, aile gibi olduğumuz tüm hemşire, sekreter ve personellerimize,

Her zaman olduğu gibi bu süreçte de yanımda olan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili aileme, tez ve asistanlık sürecim boyunca yanımda olan Dr. Feyza Nur Yücel ve Dr. Şahika Yıldız'a, hayatıma girdiği andan itibaren desteğini her daim hissettiğim sevgili eşim Muhammed Akkoyun'a çok teşekkürlerim sunarım.

ÖZET

Amaç: Hematolojik maligniteli hastalarda artan invaziv fungal enfeksiyon (İFE) riski beraberinde mortalite ve morbiditenin de artmasına neden olmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile bunu azaltmak mümkün olabilir. Bu çalışmada yeni tanı akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında kemoterapi (KT) almadan ve aldıktan sonra İFE gelişme insidansını, risk faktörlerini ve bazal toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Ocak 2020-Şubat 2022 tarihleri arasında üç merkezin dahil edildiği çalışmada 18 yaş ve üzeri, ilk başvuruda toraks BT çekilmiş yeni tanı AML hastaları restrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik, klinik özellikleri, laboratuvar sonuçları ve BT bulguları hastane otomasyon sistemi üzerinden kaydedildi ve İFE tanısı EORTC/MSG kriterlerine göre değerlendirildi. Hastaların KT öncesi ve sonrası İFE insidansı, bazal BT bulguları ve risk faktörleri karşılaştırıldı. İstatistiksel analizlerde SPSS versiyon 25.0 programı kullanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 36 kadın, 64 erkek toplam 100 hasta alındı (yaş ortalaması $51,20 \pm 16,28$ yıl). Çalışma süresince KT öncesi 14 (%70), KT sonrası 6 (%30) olmak üzere toplamda 20 (%20) hastaya İFE tanısı koyuldu. EORTC/MSG kriterlerine göre, KT öncesi 10 hasta (%71,4) *possible*, 3 hasta (%21,4) *probable* invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) ve 1 hasta (%7,1) *proven* mukormikoz olarak değerlendirildi. KT sonrası ise sadece 6 hastada *possible* İPA saptandı. KT öncesi İFE saptanan grupta diabetes mellitus, solunum semptomları ve ateş İFE saptanmayan gruba göre anlamlı olarak fazla ve C-reaktif protein (CRP) değerleri yüksek bulundu. KT öncesi İFE grubunda, BT'de %85 nodül, %42 konsolidasyon, %14 halo, %14 hava hilal bulgusu saptandı. İFE tanısı koyulan hastalar karşılaştırıldığında KT öncesi grupta öksürük, BT'de multipl nodül ve CRP değerleri KT sonrasına göre anlamlı derecede yüksek bulundu.

Sonuç: Bu çalışma İFE'lerin yeni tanı AML hastalarında ilk başvuruda azımsanmayacak sayıda olduğunu göstermiştir. Özellikle solunum semptomları da olan hastalarda bazal toraks BT çekilmesi erken tanı ve tedavi açısından çok önemlidir. Ancak bunun mortaliteye etkisini değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut myeloid lösemi, invaziv pulmoner aspergilloz, toraks bilgisayarlı tomografi



İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Objective: The increased risk of invasive fungal infection (IFI) in patients with hematological malignancies leads to increased mortality and morbidity. It may be possible to reduce this with early diagnosis and treatment. For this purpose, we aimed to evaluate the incidence of IFI development, risk factors and basal thorax computerized tomography (CT) findings in newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients before and after chemotherapy.

Material and Method: In the study, in which three centers were included between January 2020 and February 2022, patients aged 18 years and older, newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML) patients, who had undergone thoracic CT at the first admission, were retrospectively screened. Demographic, clinical characteristics, laboratory findings and CT findings of the patients were recorded via the hospital automation system, and the diagnosis of IFI was evaluated according to the EORTC/MSG criteria. The incidence of IFI, baseline CT findings and risk factors were compared before and after chemotherapy. SPSS version 25.0 program was used for statistical analysis. Cases where the p value was below 0.05 were considered as statistically significant results.

Results: A total of 100 patients, 36 female and 64 male, were included in the study. The mean age is 51.20 ± 16.28 years. A total of 20 (20%) patients were diagnosed with IFI, 14 of them (70%) before chemotherapy and 6 (30%) after chemotherapy. 10 patients (71.4%) diagnosed with IFI before chemotherapy were diagnosed with probable invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in 3 patients (21.4%), and proven mucormycosis was diagnosed in 1 patient (7.1%). After chemotherapy, possible IPA was detected in 6 patients. Diabetes mellitus, respiratory symptoms and fever were found to be significantly higher and C-reactive protein (CRP) values were higher in the pre-chemotherapy group than in the non-IFI group. In the pre-chemotherapy IFI group, 85% nodules, 42% consolidation, 14% halo and 14% air crescent findings were detected on CT. Cough, multiple nodules on CT and CRP values were found to be significantly higher in the IFI group before chemotherapy than in the IFI group after chemotherapy.

Conclusion: IFI can be seen at a substantial rate in patients with newly diagnosed AML at the first application. It emphasizes the importance of basal thorax CT for early

diagnosis and treatment, especially in patients with respiratory symptoms. However, further studies are needed to evaluate its effect on mortality.

Key words: Acute myeloid leukemia, invasive pulmonary aspergillosis, thorax computed tomography



İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 <i>Aspergillus</i> türleri ve özellikler	3
2.1.1 Tanım ve Mikrobiyoloji.....	3
2.1.2 Patogenez	4
2.1.3 Epidemiyoloji.....	5
2.1.4 Klinik	6
2.1.4.1 Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz	6
2.1.4.2 Kronik Pulmoner Aspergilloz	7
2.1.4.3 İnvaziv Pulmoner Aspergilloz (İPA)	9
2.1.5 Tanı Yöntemleri	10
2.1.5.1 Radyolojik Yöntemler.....	10
2.1.5.2 Kültüre Dayalı Yöntemler	11
2.1.5.3 Serolojik Yöntemler.....	12
2.1.5.3.1 Galaktomannan	12
2.1.5.3.2 (1,3)- β - d- Glukan	13
2.1.5.4 Moleküler Yöntem.....	13
2.1.6 İnvaziv Pulmoner Aspergilloz Tedavisi	14
2.1.6.1 Vorikonazol	16
2.1.6.2 İzavukonazol.....	16
2.1.6.3 Lipozomal Amfoterisin B	17
2.1.6.4 Diğer Azoller.....	17
2.1.6.5 Ekinokandinler.....	17
2.1.9 Önleme ve Profilaksi	18
2.2 Mukormikoz	20
2.2.1 Tanım ve Tarihçe	20
2.2.2 Epidemiyoloji ve Patogenez	21
2.2.3 Klinik	21
2.2.3.1 Rinoserebral Mukormikoz	22
2.2.3.2 Pulmoner Mukormikoz	23

2.2.4 Tanı	24
2.2.5 Tedavi	24
2.3 Akut myeloid Lösemi	25
2.3.1 Tanım	25
2.3.2 Etiyoloji	26
2.3.3 Tanı ve Sınıflandırma	27
2.3.4 Klinik	27
2.3.5 Tedavi	28
3. GEREÇ YÖNTEM	29
3.1 Hasta Seçimi	29
3.2 Hastaların Değerlendirilmesi	29
3.2.1 Verilerin Toplanması	29
3.2.2 EORTC/MSG Kriterleri	30
3.2.3 Hastalarda İFE Değerlendirmesi	33
3.3 İstatiksel Analiz	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR	45
8. EKLER	56
8.1 Etik Kurul Onay Formu (EK-1)	56
8.2 Hasta Bilgilendirme Formu (EK-2)	57
8.3 Hasta Onam Formu (EK-3)	58
8.4 Gönüllü Onam Formu (EK-4)	60
8.5 Hasta İzlem Formu (EK-5)	61

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABPA	: Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
ALL	: Akut lenfoblastik lösemili
AML	: Akut Myeloid Lösemi
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
ECIL	: European Conference on Infections in Leukemia
ECMM	: European Confederation of Medical Mycology
EORTC/MSG	: European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group Education
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
GM	: Galaktomannan
GVHD	: Graft-versus-host-hastalığı
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü
IDSÄ	: Infectious Diseases Society of America
İFE	: İnvaziv fungal enfeksiyon
İPA	: İnvaziv pulmoner aspergilloz
KİT	: Kemik iliğı nakli
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KT	: Kemoterapi
KVS	: Kardiyovasküler sistem
MDS	: Myelodisplastik Sendrom
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
TBC	: Tüberküloz

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. ECIL Kanıt Kalitesi ve Öneri Düzeyi

Tablo 2. Pulmoner Aspergillozda ECIL tedavi önerileri

Tablo 3. Kanıtlanmış İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 5. KT öncesi İFE olan ve olmayan hastaların özellikleri

Tablo 6. KT öncesi İFE olan ve olmayan hastaların bazal toraks BT bulguları

Tablo 7. KT öncesi İFE olan hastaların özellikleri

Tablo 8. KT sonrası İFE olan ve olmayan hastaların özellikleri

Tablo 9. KT öncesi İFE olan ve KT sonrası İFE olan hastaların özellikleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) hematolojik maligniteli hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenleri arasında yer almaktadırlar. Sıklık sırasına göre başta *Aspergillus spp* olmak üzere göre ardından *Candida spp*, *Mucor spp*, *Pneumocystis jirovecii pneumonia*, *Cryptococcus spp* ve endemik mantar türleri gelmektedir (1). *Aspergillus spp* ise Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA), Allerjik Fungal Sinüzit, kronik pulmoner aspergilloz ve İnvaziv Pulmoner Aspergilloza (İPA) neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlardan İPA, özellikle immün yetmezliği olan hastalarda en sık görülen invaziv mantar enfeksiyonlarından biridir ve yüksek mortaliteye sahiptir (2, 3). İnvaziv aspergilloz risk faktörleri arasında, allojenik kemik iliği transplantı (KİT) ve bu hastalarda gelişen Graft-versus-host-hastalığı (GVHD), hematolojik malignitelerden özellikle Akut Myeloid Lösemi (AML) ve Myelodisplastik Sendrom (MDS) nedeni ile indüksiyon tedavisi alan veya refrakter/relaps lösemi hastaları, uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı (>1-2 mg/kg/gün), akciğer ve kalp transplantasyonu, kronik granülomatöz hastalık yer almaktadır (3, 4). İndüksiyon kemoterapisi alan AML hastaları ve allojenik KİT olup da GVHD gelişen hastalar İPA için en yüksek riske sahiptirler. AML hastalarında kemik iliğinin lösemik hücreler tarafından işgali ile nötropeni gelişir ve zaten az sayıda olan bu nötrofillerin fonksiyonları da bozuktur. Son zamanlarda yapılan bir araştırma normal kontrollerle karşılaştırıldığında, displastik nötrofillerin mayalara ve muhtemelen küflere karşı daha düşük bir fungisidal aktivite sergilediğini göstermiştir (5). Bitterman ve arkadaşları tarafından hematolojik maligniteli hastalarda İPA gelişimini değerlendiren bir çalışmada; yeni tanı almış 107 AML hastasının %18.7 'sinde (20/107) kemoterapi (KT) öncesi ve sonrası dönemde İPA geliştiği gösterilmiştir (6). Bu çalışmada ortaya çıkan en önemli bulgu ise toplamda İPA tespit edilen 20 hastaların 11'inde (%55) henüz daha indüksiyon kemoterapisi almadan tanı konulması ve bu sayede erken antifungal tedavi başlanmasıdır. Bu çalışma pulmoner enfeksiyon semptom ve bulguları ile gelen yeni tanı AML hastalarında sadece bakteriyel etkenler göz önünde bulundurularak ampirik tedavi başlanmasının yeterli olup olmadığı endişesini gündeme getirmektedir. Biz de çalışmamızda yeni tanı AML hastalarında gerek

başvuru esnasında gerekse indüksiyon kemoterapisi aldığı süre boyunca İFE insidansı ve risk faktörlerini değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 *Aspergillus* türleri ve özellikler

2.1.1 Tanım ve Mikrobiyoloji

Aspergillus cinsi ilk olarak 1729'da Florenca'da yaşayan İtalyan rahip ve biyolog olan Pier Antoni Micheli tarafından tanımlandı. Micheli, *Aspergillus* mantarının şekli hristiyan ayinlerinde kutsal su serpmeye yarayan aspergillum kabına benzediği için mantara bu ismi vermiştir (7). *Aspergillus* türleri; *Aspergillus fumigatus* (en sık), *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* ve *A. nidulans*'dır.

Mantarlar, hücre duvarına sahip olan ve doğada yaygın olarak bulunan ökaryotik organizmalardır. Küf formu (çok hücreli) ve maya formu (tek hücreli) olmak üzere iki morfolojik yapısı bulunmaktadır. Dış ortamda küf, insan vücudunda maya olarak bulunabilen mantarlar dimorfik mantar olarak tanımlanır (8). *Aspergillus* cinsi, *Trichocomaceae* familyasının bir üyesidir ve en sık karşılaşılan küf mantarıdır. *Aspergillus* cinsi, dünyaya yayılmış yaklaşık 250 mantar türünden oluşmaktadır (9). Aerobik solunum yapar ve çoğu oksijenli ortamda bulunurlar. Birçok bitki ve ağaç üzerinde, yüzeylerde olarak büyüyebilirler. *Aspergillus* hifleri PAS veya gümüş boyalarla boyanmaktadır. Patolojik örneklerden kolaylıkla kültüre ekilebilmekte ve çeşitli besiyerlerinde 24-72 saatte büyüebilmektedirler. Kan kültürlerinde üreme nadiren olur ve bu üreme invaziv hastalıktan ziyade kontaminasyonu gösterir (10). Patojen *Aspergillus* spp'nin ayırt edici bir özelliği 37°C'de yaşayabilmesidir.

A. fumigatus ise 50°C'de yaşayabilir, bu özellik laboratuarda *A. fumigatus* türünün tanımlanmasında kullanılabilir (9) *Aspergillus*, aseksüel olarak sporları (konidia) ile çoğalır. *Aspergillus* hastalığı (aspergilloz) ise, havadaki sporların solunması ile alınır ve daha sonra sporlar konakçı dokuyu istila eden mantar hiflerine dönüşür. Birçok insan gün içinde bu sporlara maruz kalmaktadır. İmmünkompetan kişiler tarafından solunduklarında fagositik hücreler tarafından etkisiz hale getirilebilirler, ancak virülans faktörleri olan proteaz, elastaz, katalaz, süperoksit dismutaz, fosfolipaz ve hidrofobin ile fagositozdan kaçabilirler (11). İnvaziv enfeksiyonda en

sık *Aspergillus fumigatus* görülür ve %50-67 oranında bir prevalans tarif edilmiştir (12). *Aspergillus fumigatus* kolonileri tipik olarak pamuksu dokuya sahip gri-yeşildir. Konidiası 2-3.5 µm çapında olup pürüzsüz veya hafif pürüzlüdür. *Aspergillus*'un diğer türleri gibi hifleri de hiyalindir (hafif pigmentlidir). *Aspergillus* septalı olması ve genellikle 45 derecelik açılarda dallanması ile mukordan ayrılır.

Aspergillus flavus ise sinüzit, deri ve diğer invaziv enfeksiyonlarda karşımıza çıkan bir izolatdır. Kolonileri yeşil renklidir ve hızlı büyürler. *A. flavus* belirgin şekilde pürüzlü konidioforlara ve pürüzsüz konidiaya (3-6 µm) sahiptir. Aflatoksin üreten bu tür toprakta ve çürüyen bitki örtüsünde bulunur (13).

Aspergillus terreus, bağışıklığı baskılanmış konaklarda invaziv enfeksiyonda giderek daha fazla rapor edilen bir izolatdır (14). *A. terreus* konidiası küçük (2.0–2.5 µm) olup tarçın benzeri renge sahiptir. Amfoterisin B dahil olmak üzere antifungallere karşı direnci nedeniyle bu türün tanımlanması giderek daha önemli hale gelmektedir ancak daha yeni azollere karşı duyarlılığın arttığı bildirilmiştir (15-17).

Aspergillus niger toprakta, bitkilerde ve biber gibi çeşnilerde bulunur. Koloniler başlangıçta beyazdır ancak pigmentli meyve veren yapıların üretimi ile hızla siyah hale gelir. Konidyumlar kahverengi veya siyah olup çok pürüzlüdür (4-5 µm). Yaygın kolonize bir izolatdır ve otitis eksterna gibi yüzeysel enfeksiyonlara neden olabilmektedir (10, 18).

2.1.2 Patogenez

İPA genellikle *Aspergillus* konidiasının solunması ile gerçekleşir. *Aspergillus*'a karşı ilk savunma mekanizması, organizmanın hava yollarından siliyer aktivite ile temizlenmesidir. Ayrıca *Aspergillus* konidialarının boyutu nedeniyle alveollere erişimlerinin zor olması da korunmayı sağlamaktadır. Bu özellik, diğer *Aspergillus* türleri ile karşılaştırıldığında *A. fumigatus*'un artan patojenitesinin bir nedenidir (19). T-yardımcı (Th) sitokinlerin *Aspergillus*'a karşı doğuştan gelen ve adaptif savunmada hayati rolleri vardır. Toll benzeri reseptörler (TLR'ler) ve dektin-1 dahil olmak üzere patojen tanıma reseptörleri de *A. fumigatus*'a karşı savunmaya aracılık ederler (20, 21). Nötrofil ve makrofaj aracılı konak savunması da invaziv hastalıktan korunmada büyük rol oynamaktadır. Küflerin solunarak alınması sonucu

hifal büyüme ve doku invazyonu süreci başlar. Daha sonra invaziv aspergillozun ayırt edici özelliği olan vasküler invazyon ve pulmoner enfarktüs meydana gelir.

İnvaziv Aspergilloz'a yol açan yetersiz konak yanıtının aksine, Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA) ve Allerjik Fungal Sinüzitin patogenezi, organizmaya karşı anormal inflamatuvar konak yanıtlarıyla ilgilidir (22).

2.1.3 Epidemiyoloji

Aspergillus toprakta, suda, gıdalarda ve havada; dünyanın her yerinde bulunur. Özellikle çürüyen bitki örtüsünde yaygındır. Normal pulmoner konak savunmasına sahip konakçılar normal günlük yaşamlarında *Aspergillus* konidiasına maruz kalmalarına rağmen nadiren hastalık geliştirirler. Konak immünitesi değişmiş hastalarda, özellikle nötropenide ve pulmoner makrofajların inhibisyonuna yol açan kortikosteroid kullanımlarında konak bağışıklığı azaldığı için *Aspergillus*'a karşı artmış duyarlılık mevcuttur (23). Uzun süreli ve derin nötropenisi olan hastalar invaziv aspergilloz için yüksek risk altındadırlar ancak büyüme faktörlerinin kullanımı ve kemoterapide değişen tedavi modelleri kalıcı nötropenik hasta sayısını azaltmaktadır (24, 25). Ancak her hematolojik malignite İPA açısından eşit riske sahip değildir, önemli ölçüde bir risk heterojenitesi mevcuttur (26, 27). AML hastalarında, invaziv aspergilloz insidansının ya %1-2 kadar düşük ya da %25-28 kadar yüksek oranlar arasında değiştiği ve çoğu seride ortalama insidansın %4 ile arasında %7 olduğu bildirilmiştir (28-30). Çoğu vaka birincil indüksiyon kemoterapisinden sonraki nötropeni döneminde ortaya çıkmaktadır (26, 27).

Akut lenfoblastik lösemili (ALL) erişkin hastaları ise İPA açısından genellikle orta derecede riske sahip oldukları kabul edilir. Hodgkin dışı ve Hodgkin lenfoma, kronik miyeloid lösemi veya multipl miyelom gibi kronik lenfoproliferatif hastalıkları olan hastalar ise düşük risk grubundadırlar (<%2 insidans). Bununla birlikte, yüksek doz kortikosteroidlerden oluşan yoğun kemoterapi rejimlerini takiben otolog kök hücre nakli olan ve yoğun şekilde tedavi edilen lenfoma hastalarının seçilmiş alt grupları sıklıkla uzun süreli nötropeni yaşarlar ve indüksiyon kemoterapisi alan AML hastalarına benzer İPA riskine sahiptirler (31). KİT yapılan hastalarda İPA insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir (25, 32). Ancak allojenik kök hücre alıcıları

yüksek riske sahipken otolog kök hücre alıcıları daha düşük riske sahiptir. Allojenik KİT sonrası akut veya kronik GVHD ortaya çıkabilir ve bu durum *Aspergillus* enfeksiyonu riskini artırır (24, 25, 32, 33). Solid organ transplantasyonu da (özellikle akciğer nakli) invaziv aspergilloz için risk teşkil etmektedir (34, 35).

Diğer risk faktörleri arasında infliximab, etanercept, adalimumab ve ibrutinib ve diğer TNF- α antagonistleri dahil olmak üzere kortikosteroid veya biyolojik ajanları kullanımı, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAH), edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), kronik granülomatöz hastalık ve diğer kalıtsal immün yetmezlik sendromları sayılabilir (23, 36). Ayrıca yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalarda geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak İPA ortaya çıkabilir. Ancak invaziv aspergillozun bu popülasyondaki genel etkisi belirsizdir (37, 38).

İnşaat ve diğer çevresel risklere bağlı olarak *Aspergillus* sporlarına maruz kalan hastalarda invaziv aspergilloz salgınları meydana gelmiştir (39-42). Aspergilloz, önceki enfeksiyon veya kolonizasyondan kaynaklanan endojen reaktivasyon olarak da ortaya çıkabilir. Bu nedenle hastane ortamında çevresel maruziyetleri azaltarak tüm vakaları önlemek mümkün olmayabilir (43).

2.1.4 Klinik

Aspergillus, allerjik, saprofitik (invaziv olmayan), kronik veya invaziv olmak üzere çok farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. İmmün yetmezliği olan konaklar invaziv hastalık için risk altında olmasına rağmen, immünokompetan atopik konaklar ise allerjik hastalık geliştirme eğilimindedir.

2.1.4.1 Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz

ABPA, bronşların mukoid tıkanması, eozinofilik pnömoni ve atelektaziye bağlı geçici pulmoner infiltratlarla karakterize *Aspergillus'a* karşı uzun süreli alerjik bir yanıttır . Bazı hastalarda hastalıktan birkaç yıl sonra santral bronşektazi ortaya çıkar (22). Kalıcı astımı olan hastalarda ABPA insidansının %1-2 arasında olduğu, kistik fibrozlu hastalarda ise yaklaşık %7 olduğu tahmin edilmektedir (19, 22, 44).

ABPA tanısı predispozan faktör, zorunlu kriterler ve en az 2 destekleyici kriterin olması ile konulmaktadır (45).

Tanı kriterleri

1-Predispozan faktör (olması gerekli)

- Astım veya kistik fibrozis

2-Zorunlu kriterler (aşağıdaki iki kriterin de olması gerekli)

- Toplam serum immünoglobulin E (IgE) konsantrasyonu >1000 ng/mL,
- *A. fumigatus* deri testi pozitifliği ya da *A. fumigatus* spesifik IgE yüksekliği,

3-Destekleyici Kriterler (aşağıdakilerden en az ikisi)

- *A. fumigatus*'a karşı yüksek serum antikorları ,
- Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) santral bronşektazi, kalıcı veya geçici infiltratlar,
- Periferik kan eozinofilisi

ABPA tipik olarak bir dizi remisyon ve alevlenme yoluyla ilerler, ancak sonunda pulmoner fibrozise ve uzun vadeli kötü bir prognozla ilişkili olan kronik pulmoner aspergilloza yol açar (44, 46, 47). ABPA'nın yönetimi, akut astım semptomlarını azaltmaya ve son dönem fibrozisinden kaçınmaya yöneliktir. Kortikosteroid tedavisi için birkaç randomize çalışma yapılmış olmasına rağmen alevlenmelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (48).

Antifungal tedavinin rolü, 16 hafta boyunca 200 mg/gün itrakonazolün, günlük kortikosteroid kullanımını önemli ölçüde azalttığı, IgE düzeylerini düşürdüğü ve egzersiz toleransını ve solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilen randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile gösterilmiştir (49). Şiddetli astımı ve mantar duyarlılığı olan hastaların dahil edildiği başka bir çalışmada itrakonazol tedavisi ile yaklaşık %60 oranında önemli klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (50).

2.1.4.2 Kronik Pulmoner Aspergilloz

Kronik pulmoner aspergilloz tipik olarak altta yatan akciğer hastalığı olan bağışıklığı yeterli bireylerde karşımıza çıkar. En sık kaviter lezyonlara sebep olan tüberküloz veya tüberküloz dışı mikobakteri öyküsü olan hastalarda daha az sıklıkla kronik obstrüktif akciğer hastalığı, sarkoidoz, pnömokonyoz, akciğer kanseri olan hastalarda görülmektedir (51). Hastalar genellikle öksürük yorgunluk, istemsiz kilo kaybı, gece

terlemeleri, nefes darlığı ve ateş gibi spesifik olmayan semptomlarla başvururlar. Hastaların %50'sinde hemoptizi gelişebilir ve bu durum hayatı tehdit edici olabilir (52).

Kronik pulmoner aspergilloz hastalıkları şunlardır:

- *Aspergillus* Nodülü
- Aspergilloma
- Kronik Kaviter Pulmoner Aspergilloz
- Kronik Fibrozan Pulmoner Aspergilloz
- Subakut İnvaziv Pulmoner Aspergilloz

Aspergillus nodülü, kavitasyon olmaksızın boyutu 3 cm'den küçük olan bir veya daha fazla nodül olarak tanımlanır. Aspergilloma ise önceden var olan bir boşlukta oluşan bir hif kütesidir. Balgam kültürlerinde *Aspergillus*'un saptanması veya *Aspergillus* antikorlarının yüksek titrelerinin saptanması, radyografik bulguların *Aspergillus*'a bağlı mantar topunun teşhisi ile tutarlı olduğunun bir başka kanıtıdır. Bu nedenle tanı için altta yatan akciğer hastalığını teşhis etmek dışında bir biyopsi genellikle gerekli değildir (53).

Kronik kaviter pulmoner aspergilloz kronik pulmoner aspergillozun en sık görülen klinik şeklidir. Radyolojik olarak BT'de yaygın kavite bulunur ve bu durum zamanla hacim kaybına yol açar. Tedavi edilmezse bir veya birden fazla akciğer lobunu içeren pulmoner fibroze ilerler ve sonunda kronik fibrozan pulmoner aspergilloza meydana gelir (54). Subakut invaziv aspergilloz genellikle üst loblarda tek bir konsolidasyon alanı olarak ortaya çıkar ve hızla ince duvarlı kavitelere doğru ilerler.

Kronik pulmoner aspergilloz tanısı için aşağıdaki kriterlerden hepsi olmalı (54)

Tanı kriterleri

- Mantar topu veya nodül içermesi zorunlu olmayan 1 veya daha fazla kaviteyi içeren hastalıkla uyumlu toraks BT radyolojik bulguları
- *Aspergillus* enfeksiyonunun doğrudan kanıtı (mikroskopi veya biyopsiden alınan kültür) veya yüksek serum *Aspergillus* IgG, pozitif serum veya bronkoalveolar lavaj (BAL) galaktomannan (GM) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) pozitifliği

- Alternatif tanıların dışlanması
- En az 3 ay boyunca semptomların veya radyolojik değişikliklerin sürmesi

Kronik pulmoner aspergilloz tedavisi yaşam kalitesini iyileştirmeyi, hemoptizi önlemeyi veya azaltmayı ve hastalığın pulmoner fibroza ilerlemesini önlemeyi amaçlar. Beş yıllık ölüm oranları %50 ile %60 arasındadır (55). Hastalık klinik spektruma göre farklı şekillerde yönetilir. Örneğin aspergillus nodülleri diğer tanılar ekarte edildikten sonra tekrarlanan toraks BT taramalarıyla takip edilir. Birçok hastada *Aspergillus*'a bağlı mantar topu asemptomatik seyreder, ancak hemoptizi meydana geldiğinde ölümcül olabilmektedir. Cerrahi rezeksiyon tek başına kesin tedavi olarak kabul edilir. Kronik kaviter pulmoner aspergilloz ve kronik fibrozan pulmoner aspergilloz ise antifungal tedavi gerektirir. Birinci basamak tedaviler günde iki kez 200 mg itrakonazol veya günde iki kez 150-200 mg vorikonazoldür. Her iki ilaç da terapötik ilaç seviyesinin izlenmesini gerektirir (55-57). Kronik pulmoner aspergilloz için tedavi süresi konusunda net bir fikir birliği yoktur, ancak öneri 4-6 ay antifungal tedavi sonrasında tedavisiz izlemdir (54, 56). Yüksek nüks oranları (vakaların yaklaşık üçte biri) nedeniyle birçok hastada bu süre birkaç yıla kadar uzatılabilmektedir (58). Antifungal tedavinin başarısız olduğu kronik kaviter pulmoner aspergillozlu hastalarda cerrahi düşünülebilir.

Subakut invaziv aspergilloz, kronik pulmoner aspergilloz spektrumunun bir parçası olarak kabul edilse de, hızlı ilerleyen doğası nedeniyle invaziv pulmoner aspergilloza benzer şekilde tedavi edilir.

2.1.4.3 İnvaziv Pulmoner Aspergilloz (İPA)

Aspergillus hiflerinin akciğer dokusunu invazyonu ile karakterize İPA bağışıklığı ciddi derecede baskılanmış konaklarda görülmektedir. Ayrıca *aspergillus* hifleri pulmoner arteriyolları istila ederek iskemik nekroz, intravasküler tromboz ve hızlı hifal büyüme nedeniyle hemorajik pulmoner enfarktüse yol açabilir (59). Enfeksiyon kan damarları yoluyla diğer organlara da yayılabilir. Artan immünosupresan kullanımı, artan sayıda kemik iliği ve solid organ nakli ve hematolojik maligniteler için daha agresif kemoterapi rejimleri verilmesi nedeniyle İPA insidansı her geçen gün artmaktadır (60).

KİT yapılan ve bu nedenle şiddetli immünosupresyonu olan hastalarda santral sinir sistemi, karaciğer, dalak, böbrek, kemik, kalp ve deri dahil diğer organlara hematojen yayılım sık görülmektedir ve kötü bir prognoz habercisidir (12). İnvaziv aspergilloz hava yolu invaziv ve anjio-invaziv olmak üzere 2 alt gruba ayrılır: anjio-invaziv form daha çok lösemi hastalarında, hava yolu invaziv form ise ilik nakli hastalarında görülmektedir.

İPA'nın semptomları arasında ilerleyici öksürük, dispne, plöritik göğüs ağrısı, geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen ateş bulunur. Semptomlar derin nötropenik hastalarda inflamatuvar yanıt oluşturulamaması nedeniyle açığa çıkmayabilir. Ateş sık görülen bir semptom olmasına rağmen yüksek doz kortikosteroid alanlar hastalarda görülmeyebilir (61). Diğer semptomlar hemoptizi, plevral efüzyon ve pnömotorakstır. Bu bulgular spesifik değildir ve hastalık sürecinin önemli ölçüde gerisinde kalabilir. Klinik şikayetler organizmanın anjiyoinvaziv doğasını yansıtan plöritik göğüs ağrısı, hemoptizi ve dispne olduğunda pulmoner emboliye benzeyebilir.

2.1.5 Tanı Yöntemleri

İPA şüphesinde erken tanı ve tedavinin mortalite üzerinde ciddi derecede olumlu etki gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle erken tanı önem çok önemlidir (62). Tanıda mikrobiyolojik, serolojik ve radyolojik testler bir arada kullanılmaktadır.

2.1.5.1 Radyolojik Yöntemler

Radyolojik görüntüler invaziv pulmoner aspergilloz tanısına yardımcı olmak için kullanılır. Toraks BT pulmoner enfeksiyonların tespitinde düz grafilere daha hassastır. Ayrıca şüpheli lezyon varlığında biyopsiye rehberlik etmesi için de kullanılabilir.

İPA'da en sık görülen toraks BT bulgusu nodüllerdir. Özellikle erken dönemde görülen, nodül çevresinde buzlu cam opasitesi olarak tanımlanan "halo işareti" pulmoner aspergillozu desteklemektedir, fakat erken dönemde kaybolmasından dolayı duyarlılığı %30-60'lar arasında kalmaktadır. Anjiyoinvazyona sekonder olarak görülmektedir (63) ve erken antifungal tedavi başlamak için bir belirteç olarak kullanılmaktadır (64-66).

Bir diğery radyolojik bulgu, genellikle hastalığın başlangıcından 1-2 hafta sonra görülen “hava hilal işaretidir”. Nodüler opasite içinde enfarktöslü akciğery temsil eden hilal şeklinde bir radyolusens vardır (63). Pulmoner konsolidasyon aspergilloza spesifik olmasa da sık görölmektedir ve çalışmalarda radyolojik bulgular arasında görölme yüzdesi artmaktadır. klasik plevral tabanlı, kama şeklindeki dansite yaygın olarak saptanmazken, kaviter lezyonlar ise enfeksiyon seyrinin sonlarında bulunur (65, 67). Plevral efüzyonlar daha önce düşünöldüğünden daha yaygındır (65).

Yaygın enfeksiyonda toraks BT'de çoklu diffüz nodüler pulmoner infiltratlar kolaylıkla görölür ve bu kötü prognozla ilişkilidir (65, 68).

Anjio-invaziv formun radyolojisinde erken safhada halo bulgusu, geç safhada hava-hilal işareti görölabilirken; hava yolu invaziv formda endobronşiyal tüberküloz yayılımına benzeyen tomurcuklanmış ağaç (tree in-bud) görünümü ile yama tarzında sentriloböler nodöller görölbilmektedir (69).

BT bulguları yüksek riskli nötropenik ve KİT alıcılarında doğrulanmıştır, ancak solid organ nakli alıcıları ve yoğun bakım ünitesinde yatan geleneksel risk faktörü olmayan hastalarda net olarak tanımlanmamıştır.

2.1.5.2 Kültüre Dayalı Yöntemler

Kanıtlanmış bir invaziv aspergilloz tanısı için steril doku biyopsisinde septalı, dar açılı (45 derece) ile dallanan hifleri göstermek veya steril doku biyopsi kültüründe *Aspergillus spp.* üretmek gerekir (70). *Aspergillus* hifleri Gomori metenamin gümüş veya PAS gibi yaygın mantar lekelerinde kolayca görölbilse de, potansiyel riskler nedeniyle doku biyopsileri mümkün olmayabilir. *Aspergillus* hifleri hiyalin bölmeli, dar açılı dallı (45 derece), eşit çaplı ve 3-6 µm genişliğindedir. Bu özellikler ile *Aspergillus* genellikle mukormikozdan ayrılrsa da, *Fusarium*, *Lomentospora* (eski adıyla *Scedosporium*) dahil olmak üzere bir dizi fırsatçı küftenayırddedilemez. Tanıyı doğrulamak için pozitif kültüre ihtiyaç duyulur (71).

Yüksek riskli hastalarda solunum örneklerinde *Aspergillus* kültürleri, özellikle bronkoalveolar lavaj (BAL) yoluyla alınmışsa, kesin tanı koydurmamakla birlikte olası İPA tanısını destekleyebilir (70). *Aspergillus*, belirgin bir klinik hastalığı

olmayan hastalarda da üreyebilir. Bu nedenle düşük riskli hastalarda pozitif kültürler dikkatle yorumlanmalıdır.

2.1.5.3 Serolojik Yöntemler

İPA'nın hızlı teşhisini sağlamak için kültüre dayalı olmayan serolojik yöntemler kullanılmıştır (72). Bu belirteçler, GM, (1,3)- β -D-glukan testidir. Antikor tespiti ise sınırlı fayda sağlar, çünkü bağışıklığı baskılanmış konakçılar, istilacı enfeksiyon ile bile bir antikor tepkisi oluşturamazlar (73). Bu biyobelirteçlerin performansı, referans sınır değerine ve altta yatan konakçı bağışıklık durumuna bağlıdır.

2.1.5.3.1 Galaktomannan

Galaktomannan büyüyen hifler tarafından salınan bir polisakkarit hücre duvarı bileşenidir. Günümüzde Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) yöntemiyle çalışılmaktadır (74). Bu testte eşik değer daha önce kullanılan yöntemlerden 10-15 kat daha düşüktür (0,5-1 ng/ml).

Bir çalışmada serum GM için 0,5 ng/ml eşik değeri kullanıldığında, testin duyarlılığı %82 ve özgüllüğü %81 olmuştur. Aynı çalışmada eşik değer 1 ng/ml olarak kullanıldığında ise duyarlılık %72 ve özgüllük %88 saptanmıştır (75). Küf önleyici profilaksi almayan yüksek riskli HSCT hastalarında yapılan bir çalışmada serum GM testinin duyarlılığı %89 ve özgüllüğü %92 olarak bulunmuştur (76). Benzer çalışmalarda antifungal tedavi veya profilaksi alan hematolojik maligniteli hastalarda ise serum GM duyarlılığı %40-50 olarak saptanmıştır (76-78). Düşük GM duyarlılığı, özellikle enfeksiyon olasılığı daha fazla olan yüksek riskli hastalarda, pozitif bir test sonucu için daha düşük bir eşik değer önerileriyle sonuçlanmıştır (76, 79). Piperasilin-tazobaktam ile tedavi gören bazı hastalarda, bazı yenidoğanlarda ve diyet alımına veya *Bifidobacterium* gibi bakterilerle çapraz reaksiyona giren antijenlerin varlığına bağlı olarak bazı çocuklarda serum GM yanlış pozitif olarak saptanabilir (77, 80). GM testi serum dışında BAL ve beyin omurilik sıvısı (BOS) gibi vücut sıvıları için de kullanılmıştır (77, 81). BOS'da GM ile ilgili fazla çalışma bulunmamakla beraber sınır değer olarak 0,5 kabul edilmesinin santral sinir sistemi aspergillozu lehine değerlendirilebileceği bildirilmiştir (82)

BAL GM değerleri serum GM değerlerine n kıyasla daha yüksek duyarlılık gösterir ve sonuçları antifungal tedaviden daha az etkilenebilir (83-85). BAL GM %79 duyarlılığa (%95 CI, 65-88) ve %84 özgüllüğe (%95 CI, 74-91) sahiptir (86, 87). Hematolojik maligniteli bazı hasta gruplarında uygulanan primer antifungal profilaksi, GM testinin İPA için duyarlılığını azaltmıştır. Negatif test sonucu İPA tanısını ekarte etmede faydalı olabilir (84). KOAH veya akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda aspergillus kolonizasyonu görülebilir ve buna bağlı GM pozitifliği saptanabilir ancak bu durum invaziv enfeksiyon kanıtı olmayabilir (88). Seri GM değerlendirmeleri hastanın klinik takibinde prognoz sunmaktadır. Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Derneği (ECIL-3) yoğun kemoterapi gören AML, MDS hastalarında ve allojenik KİT alıcılarında serum GM antijeninin yatıştan sonra her 3-4 günde bir tekrarlanmasını önermektedir (89, 90). Prospektif GM takibini içeren tanı odaklı bu strateji, BT, uygun klinik ve mikrobiyolojik değerlendirme ile birleştirilmelidir.

2.1.5.3.2 (1,3)- β - d- Glukan

(1,3)- β - d- Glukan *Cryptococcus* ve *Zygomycetes* dışında birçok mantarın hücre duvarında bulunan bir moleküldür ve tanısında kullanılabilmektedir (91, 92). Ancak *Aspergillus* türü için spesifik olmadığından Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü Enfeksiyon Hastalıkları Grubu ve Mikoz Çalışma Grubu'nun (EORTC/MSG) mikolojik tanı kriterleri arasında yer almamaktadır.

2.1.5.4 Moleküler Yöntem

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) non-invaziv tanı testlerinden biridir. *Aspergillus* PCR kan, BOS, idrar, BAL ve diğer doku örneklerinde bakılabilmektedir. Birkaç çalışma *Aspergillus* PCR'nin invaziv aspergilloz tanısı için diğer yöntemlerden daha duyarlı ve erken tanısal bir belirteç olarak göstermektedir (93). Bu testler standardize edilmemiştir ve bu nedenle teşhiste kullanılması tartışmalıdır (94, 95).

BAL'da *Aspergillus* PCR'in özgüllüğü BAL GM'dan daha yüksektir (96). BAL *Aspergillus* PCR'nin duyarlılığı ortalama %90,2 (%95 CI, 77.2-96.1) ve özgüllüğü ortalama %96.4 (%95 CI, 93.3-98.1)'tür. Serum *Aspergillus* PCR'nin duyarlılığı

ortalama %80.5 (%95 CI, 73.0-86.3) ve özgüllüğü ortalama %78.5 (%95 CI, 67.8-86.4)'dir (86, 87)

2.1.6 İnvaziv Pulmoner Aspergilloz Tedavisi

İPA şüphesinde antifungal tedaviye hemen başlanması hastalığın ilerlemesini önler ve mortaliteyi azaltır. İPA'da ampirik ve preemptif olmak üzere 2 tedavi stratejisi uygulanmaktadır.

Ampirik tedavi; geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateş yanıtı alınamayan yüksek riskli ve 7 günden uzun nötropeni beklenen hastalara ateşin 4-7. gününde antifungal tedavi başlanmasıdır (56). Ek diğer bulgular şüpheli bir invaziv mantar enfeksiyonuna işaret etmedikçe, kısa süreli nötropeni (nötropeni süresi <10 gün) beklenen hastalarda ampirik antifungal tedavi önerilmez.

Preemptif tedavi ise; yüksek riskli hastalara radyolojik ve mikrobiyolojik tetkiklerden faydalanılarak antifungal tedavi başlanmasıdır (56).

Antifungal tedaviye yanıt, konağın bağışıklık durumu ve tanı anında hastalığın tutulumu dahil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. En az 6-12 hafta antifungal tedavi önerilmesine rağmen (56). çoğu zaman bir yıla kadar tedavi gerekir. Sık klinik ve radyografik izleme çok önemlidir, ancak nötropenin düzelmesiyle BT bulguları artma eğiliminde olduğundan, tedavinin ilk günlerinde veya haftalarında BT tekrarı optimal olmayabilir. Başlangıçta yüksek olan GM düzeylerinin efektif tedavi ile normal düzeylere düşmesi beklenmektedir.

Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA), İPA tedavisinde A1 kanıt düzeyinde vorikonazol önermektedir. Lipozomal Amfoterisin B, izavukonazol veya Amfoterisin B'nin diğer lipid formülasyonları alternatif tedaviler arasında yer almaktadır. Ekinokandinler birincil tedavide tek başına önerilmezler ancak azol ve polien antifungallerin kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilirler. ECIL önerileri ortak bir derecelendirme sistemi üzerinden yapılmaktadır (Tablo 1). ECIL birincil tedavi önerileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Refrakter aspergillozda antifungal ajanın sınıfının değiştirilmesi, mümkün ise altta yatan immünosupresyonun azaltılması veya durdurulması ve seçilmiş vakalarda nekrotik lezyonların cerrahi rezeksiyonu gerekebilmektedir. Kurtarma tedavisi için mevcut tedaviye ek bir antifungal ajan eklenebilir veya başlangıç rejimindekiler

dışında farklı sınıflardan kombinasyon antifungal ilaçlar kullanılabilir. Kurtarma tedavisinde Amfoterisin B lipid formülasyonları, mikafungin, kaspofungin, posakonazol veya itraconazol kullanılabilir. Kurtarma tedavisinde triazol kullanımında önceki antifungal tedaviyi, konakçı faktörlerini, farmakokinetik faktörleri ve olası antifungal direnci dikkate almak gerekmektedir.

Tablo 1. ECIL Kanıt Kalitesi ve Öneri Düzeyi

Derece	Öneri düzeyi
A	Bir kullanım önerisini desteklemek için iyi kanıt
B	Bir kullanım önerisini desteklemek için orta düzeyde kanıt
C	Bir kullanım önerisini desteklemek için zayıf kanıt
Derece	Kanıt kalitesi
I	Çok sayıda randomize kontrollü çalışmadan elde edilen kanıtlar
II	Randomizasyon olmadan iyi planlanmış klinik çalışmalardan elde edilen kanıtlar
III	Klinik deneyime, uzman görüşlerinden elde edilen kanıtlar

Tablo 2 : Pulmoner Aspergillozda ECIL tedavi önerileri

	Grade
Vorikonazol	AI
İzavikonazol	AI
Lipozomal Amfoterisin B	BI
Amfoterisin B Lipid Kompleks	BII
Kaspofungin	CII
İtraconazol	CIII
Vorikonazol+Anidulafungin	CI
Diğer Kombinasyonlar	CIII

2.1.6.1 Vorikonazol

Vorikonazol İPA’da birincil tedavi olarak kabul edilen geniş spektrumlu, güçlü bir triazoldür (56). Oral veya intravenöz (IV) yolla verilebilir. Hematolojik maligniteli hastaların dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada vorikonazol ile amfoterisin B deoksikolat karşılaştırmış ve amfoterisin B deoksikolat kolunda tedavi başarısı %31 iken vorikonazol kolundabu oran %52 saptanmıştır (64).

Genellikle iyi tolere edilir ancak güçlü bir sitokrom P450 inhibitörü olması nedeniyle ciddi ilaç etkileşimleri vardır. En önemlileri; siklosporin, takrolimus ve sirolimus gibi immünosupresif ajanlarla olan etkileşimleridir. Vorikonazole bağlı en sık görülen yan etki bulanıklık, fotofobi ve renk ayrımının değişmesi şeklinde ortaya çıkan geçici anormal görmedir ve neredeyse hastaların dörtte birinde görülür (64). Deri döküntüsü, anormal karaciğer fonksiyon testleri, bulantı kusma daha az görülen yan etkilerdir. Uzun süreli vorikonazol kullanımı ile ilişkili diğer ciddi yan etkiler, ilacın kesilmesiyle düzelen alopesi, periotitis ve şiddetli periferik nöropatilerdir. Etkinliği artırmak için vorikonazolün terapötik ilaç izlemesi önerilir (97). Karaciğer toksisitesi ve halüsinasyon gibi yan etkiler vorikonazol serum seviyesi 6 µg/mL üzerinde görülürken, serum düzeyi 1 µg/ml altına indiğinde de ilacın etkinliği azalır (98).

2.1.6.2 İzavukonazol

İzavukonazol İPA tedavisinde alternatif birinci basamak ajan olarak kullanılan geniş spektrumlu bir triazoldür (56). Oral veya IV olarak verilebilir. Allojenik KİT hastaları dahil hematolojik maligniteli hastaları içeren bir faz 3 çalışmada izavukonazol ve vorikonazol karşılaştırılmış ve invaziv küf enfeksiyonunun birincil tedavisinde izavukonazolün vorikonazolden daha düşük olmadığını bulmuştur (99).

İzavukonazole bağlı yan etkiler genellikle iyi tolere edilir. Diğer küf aktif triazollere karşı toleransı iyi olmayan hastalarda avantaj sağlamaktadır (100). İlaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle CYP3A4 tarafından metabolize edilen ajanlarla birlikte kullanımında dikkatli olunması gerekir. Yan etki olarak %16 hepatotoksiste, %15 hipokalemi ve infüzyonla ilgili reaksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Serum ilaç seviyeleri ile etkinlik veya toksisite arasında bir ilişki bulunamamıştır (101) Bu

nedenle kullanım esnasında serum konsantrasyonlarının izlenmesi için herhangi bir tavsiye bulunmamaktadır.

2.1.6.3 Lipozomal Amfoterisin B

Lipozomal Amfoterisin B, vorikonazol kullanımı ile ilaç-ilaç etkileşimleri, karaciğer fonksiyon bozukluğu, intolerans veya diğer kontrendikasyon durumları varsa alternatif birincil tedavi olarak önerilmektedir (56). Lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolata göre daha az toksisiteye sahiptir ve daha yüksek dozlarda uygulanabilmektedir.

2.1.6.4 Diğer Azoller

İtrakonazol, aspergillozun kurtarma tedavisi için kullanım onayı almıştır, ancak olumsuz bir farmakokinetik ve tolere edilebilirlik profili olması nedeniyle invaziv enfeksiyonda kullanımı sınırlandırılmıştır.

Posakonazol aspergilloz dahil invaziv mantar enfeksiyonunun profilaksisi için onaylanmıştır ve kurtarma tedavisinde etkinlik göstermiştir (29, 102). Posakonazol, Maertens ve arkadaşları tarafından yapılan randomize, çift kör, faz 3 çalışmada İPA tedavisinde vorikonazole karşı non-inferior bulunmuştur (103). Posakonazol alan hastalarda önemli derecede daha az yan etki görülmüş olup daha iyi tolere edilmiştir. (103). Bu çalışma birinci basamak tedavi için posakonazol kullanımını desteklemektedir.

2.1.6.5 Ekinokandinler

Ekinokandinler *Aspergillus* aktivitesine sahip bir antifungal sınıftır (104, 105). İV olarak uygulanan bu ajanlar mantar hücre duvarlarında (1,3)- β - d- Glukan üretimi için gerekli olan glukan sentazı hedefler. Bu etki fungisidal değildir, ancak büyüyen mantar hücre duvarını önemli ölçüde değiştirir. Kaspofungin, İPA için standart tedavilere refrakter veya tolerans göstermeyen hastaları tedavi etmek için onaylanmıştır, ancak birincil tedavi için önerilmemektedir (104, 106).

Kaspofungin veya mikafungin gibi ekinokandinler İPA tedavisinde monoterapi olarak önerilmezler. Şiddetli veya refrakter invaziv pulmoner aspergillozlu hastalarda ekinokandinler diğer antifungallerle kombine edildiğinde daha iyi sonuçlar gözlenmektedir.

Mikafungin profilaksisi ile flukonazol profilaksisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, mikafungin *Aspergillus* enfeksiyonlarının sayısını azaltmıştır. Mikafungin İPA’da kurtarma tedavisinde aktiviteye sahiptir (107).

Anidulafungin, *Aspergillus* aktivitesine sahip başka bir ekinokandindir ve diğer ekinokandinler gibiolumlu bir toksisite profili sergiler. Destekleyici klinik çalışma verilerinin olmaması nedeniyle şu anda tüm hastalarda kombinasyon tedavisinin birincil kullanımı önerilmemektedir

2.1.9 Önleme ve Profilaksi

Yüksek riskli hastalarda invaziv aspergillozun önlenmesi zordur. Nozokomiyal aspergilloz salgınları inşaat, kontamine havalandırma sistemleri ve muhtemelen kontamine su ile ilişkilendirilmiştir (108). Allojenik KİT gibi yüksek riskli hastalar için, hastane ortamında maruziyeti sınırlamak amacıyla yüksek verimli partikül hava filtrelerinin kullanımı ve sık hava değişimleri önerilmiştir (40). İnşaat bariyerleri gibi enfeksiyon kontrol önlemleri, aerosollere maruz kalmayı sınırlayacaktır (109). Duşların ve su sistemlerinin rutin bakım ve temizliğine dikkat edilmesi riski daha da azaltabilir. Tüm bu önlemler alınsa bile konak faktörüne bağlı olarak enfeksiyon gelişebilmektedir.

Amfoterisin B deoksikolatın toksisitesi ve diğer oral ajanların *Aspergillus*’a karşı sınırlı aktivitesi nedeniyle antifungal profilaksinin etkinliği sınırlı olmuştur. Bu ortamda değerlendirilen ajanlar arasında düşük doz amfoterisin B deoksikolat, düşük dozlarda amfoterisin B lipid formülasyonları ve amfoterisin B’nin nazal ve aerosolize formları yer alır. Bunların hiçbirinin büyük bir randomize klinik çalışmada kesin olarak faydalı olduğu kanıtlanmamıştır. Lipid amfoterisin B’nin aerosol haline getirilmiş formülasyonları üzerine yapılan çalışmalar, akciğer nakil alıcılarında ve İPA için yüksek risk altında olan, uzamış nötroopenili hastalarda güvenliğini ve potansiyel etkinliği göstermiştir (110, 111).

İtrakonazolün küflerin önlenmesine karşı yararı olduğu öne sürülmüştür, ancak yüksek riskli hastalarda zayıf toleransı kullanımını sınırlamıştır (112). Kronik granümatöz hastalığı olan hastalarda uzun süreli bir mantar profilaksisi çalışmasında, itrakonazol, *Aspergillus'a* bağlı olanlar da dahil olmak üzere ciddi mantar enfeksiyonlarının insidansını azaltmıştır (113) .

İki randomize çalışma, yüksek riskli hastalarda posakonazolün güvenilirliğini ve etkinliğini ortaya koymuştur. Birincisi; GVHD ve allojenik KİT uygulanan hastaları dahil eden randomize, çift kör çalışmada posakonazol ile flukonazol karşılaştırılmış ve posakonazolün İPA dahil olmak üzere, birçok mantar enfeksiyonunu flukonazole göre önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (114). Diğer çalışmada ise AML veya MDS hastalarında posakonazol, flukonazol ve itrakonazol ile karşılaştırılmış olup posakonazolün flukonazol ve itrakonazole göre mantar enfeksiyonlarını daha fazla azalttığı ve sağkalımı önemli ölçüde artırdığı gösterilmiştir (115).

Posakonazol profilaksisi ile daha ciddi advers ilaç olayları meydana gelmektedir, bu nedenle posakonazol profilaksisi tercih edilirken risk-fayda analizi yapılmalıdır (28). Kılavuzlar İPA için yüksek riskli AML veya GVHD'li hastalarda posakonazol profilaksisinin kullanılmasını önermektedir (56, 116).

Vorikonazol profilaksisi iki randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Birinci çalışma AML'li hastalarda vorikonazol kolunda daha az *Aspergillus* enfeksiyonu ve daha uzun süre sağkalım görülmesine rağmen istatistiksel anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (117). Diğer çalışmada allojenik KİT hastalarında vorikonazol ile itrakonazolü karşılaştırılmıştır ve vorikonazol daha iyi tolere edilebildiği için profilakside kullanıma daha elverişli bulunmuştur (118).

Bir meta-analizde küf etkili antifungal profilaksi ile daha az invaziv aspergiloz görüldüğü ancak yan etkinin arttığı ve genel sağkalım üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (119). Yüksek riskli hastalarda küf önleyici profilaksi düşünülmelidir, ancak daha düşük riskli hastalarda dikkatli izleme ve preemtif tedavi yolu izlenebilir.

ECIL ve IDSA indüksiyon-remisyon kemoterapisi alacak olan AML hastalarına, yoğun AML benzeri indüksiyon-remisyon kemoterapisi alacak olan MDS hastalarına ve GVHD olan hastalara primer küf etkili antifungal primer profilaksi önermektedir. Verilecek antifungal ilaç önerisi de hastanın alacağı kemoterapi rejimine göre değişiklik göstermektedir.

İndüksiyon-remisyon kemoterapisi alacak AML hastalarına, AML benzeri yoğun indüksiyon-remisyon kemoterapisi alacak olan MDS hastalarına posakonazol (AI kanıt düzeyi), vorikonazol (BII kanıt düzeyi), ekinokandinler (CII kanıt düzeyi), itraconazol (BI kanıt düzeyi) önerilmektedir

GVHD'li allojenik KİT alıcılarına posakonazol ile profilaksi önerilmektedir (AI kanıt düzeyi). Diğer küf etkili azollerden vorikonazol (BI kanıt düzeyi) yaygın olarak yüksek riskli hastalarda İPA profilaksisinde önerilmektedir, ancak klinik çalışmalarda sağ kalım üzerine etkisi göstermemiştir. İtraconazol ile profilaksi, tolere edilebilirlik ve emilim nedeniyle sınırlanmaktadır (BI kanıt düzeyi). Ülkemizde itraconazol IV formu bulunmaması nedeniyle profilakside kullanılmamaktadır

Sekonder profilaksi ise önceden başarıyla tedavi edilmiş İPA hastalarının tekrar kemoterapi alacakları zaman küf etkili antifungal profilaksi almasıdır.

2.2 Mukormikoz

2.2.1 Tanım ve Tarihçe

Mukormikoz Mucorales takımına ait bulunan bir filamentli mantar grubudur. İnsanlarda özellikle bağışıklığı baskılanmış konaklarda yaşamı tehdit eden enfeksiyonlara neden olur. İnsan mukormikozisi ile ilgili ilk belgelenmiş rapor Paltauf'a aittir. Paltauf, 1885'te rinoserebral tutulumu olan bir hastada *Mycosis mucorina* olarak adlandırdığı, anjiyoinvaziv, şerit benzeri hiflerin neden olduğu bir mantar bildirmiştir. Mukormikoz etkenlerinin enfekte dokudan alınan kültürde üremesinin yetersiz olması nedeniyle, bu enfeksiyonun prevalansı ve etiyolojisine dair bilgi azdır. Ancak kültür negatif vakalarda moleküler tanı tekniklerinin (PCR) yaygın olarak kullanılması ile bu durumun önüne geçileceği öngörülmektedir. Bildirilen 900'den fazla mukormikoz vakasının incelemesinde, en sık kültürle doğrulanmış mukormikoz *Rhizopus* spp. (%47), ardından *Mucor* spp. (%18), *Cunninghamella bertholletiae* (%7), *Apophysomyces elegans* (%5), *Lichtheimia (Absidia)* spp. (%5), *Saksenaea* spp. (%5) ve *Rhizomucor pusillus* (%4) ve geriye kalan %8'ini diğer yaygın olmayan türler gelmektedirir (120).

2.2.2 Epidemiyoloji ve Patogenez

Mukormikoz etkeni olan mantarlar ekmek, meyve, bitki, toprak ve hayvan dışkısı dahil çürüyen organik substratlarda yaygın olarak bulunur. Mukormikozun birincil edinme yolu, sporların çevresel kaynaklardan solunmasıdır (121). Travma, penetran yaralar, yanıklar ve sporangiosporların doğrudan enjeksiyonu kutanöz veya perkütan yoldan enfeksiyona neden olabilir. Sağlıklı insanlar mukormikoza karşı güçlü bir doğal bağışıklığa sahiptir. Enfeksiyonun oluşması için sporların, makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından öldürülmeden anjiyoinvaziv form olan hif formuna dönüşmesi gerekir. Mukor grubu mantarların olağanüstü bir kan damarlarını invaze etme kapasitesi vardır, bu da damar duvarlarında nekroz ve mikotik trombus ile sonuçlanır. Damarların trombozu, enfarktüs ve hematojen yayılmaya yol açar. Mukormikoz ajanları, diğer fırsatçı küflere kıyasla daha geniş, daha heterojen bir insan konakçı popülasyonunu enfekte etme yetenekleri bakımından benzersizdir.

Mukormikoz riski en yüksek olan faktörler kötü kontrollü diyabetes mellitus, uzun süreli nötropeni, yüksek doz kortikosteroid tedavisi, transplantasyonla ilişkili immünosupresif tedavi ve mantar büyümesini artıran yüksek serbest demir düzeyidir (122-124). Yüksek riskli hematoloji hastalarının otopsi serilerinde mukormikoz, bildirilen tüm invaziv mantar enfeksiyonlarının %8-13'ünü oluşturmuştur (25, 35). Mukormikoz, hematolojik malignitesi olan hastalarda, allojenik KİT alıcılarında ve daha az sıklıkla solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda mantar enfeksiyonlarının önemli bir nedenidir.

Hemokromatozisin mukormikoz için predispozan bir risk faktörüdür (125). Mantarlar düşük moleküler ağırlıklı demir şelatörleri (sideroforlar) veya yüksek afiniteli demir permeazları kullanarak konakçıdan demir alabilirler (126). Diyabetik ketoasidozlu hastalar muhtemelen transferrinin 7.4'ten daha düşük bir pH'ta serbest demiri bağlama kapasitesinin azalması nedeniyle, mukormikozun rinoserebral formlarını geliştirmeye özellikle duyarlıdır (125, 127).

2.2.3 Klinik

Mukormikozun kliniği hastanın altta yatan bağışıklık durumuna ve komorbiditelerine bağlı olarak oldukça geniştir. Mukormikozun belirti ve semptomları spesifik değildir

ve duyarlı hasta popülasyonlarında yüksek şüphe önemlidir. Bağışıklığı baskılanmış konakçıda mukormikoz, sıklıkla ölümcül sonuçlarla yayılan fulminan bir anjiyoinvaziv enfeksiyon olarak ortaya çıkabilir.

2.2.3.1 Rinoserebral Mukormikoz

Enfeksiyon başlangıçta sporların solunmasını takiben paranazal sinüslerde lokalizedir. Ancak özellikle diyabetik ketoasidoz veya derin nötropenisi olan hastalarda hızla göze (rinoorbital) veya beyne (rinoserebral) ilerleyebilir. Rinoorbital formu kontrolsüz diyabeti olan hastalarda daha sık ortaya çıkarken, altta yatan lösemi veya lenfomalı hastalarda rinopulmoner enfeksiyon görülme olasılığı daha yüksektir. Rinoorbital mukormikoz bazen, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki hastalarda tanı konulmamış diabetes mellitusun ilk belirtisi olabilir. Sinüs ağrısı, baş ağrısı, ağız veya yüz ağrısı, otolojik semptomlar, hipozmi ve anozmi yaygın görülen semptomlardır. Tutulan dokular kırmızı olur ve sonradan tromboz ve doku nekrozu ile kararır. Burun boşluğunun nekrotik eskarları ve sert damaktaki ekzofitik veya nekrotik lezyonlar hızla ilerleyen enfeksiyonun belirtileridir. Lezyonların veya nekrotik eskarların olmaması, rinoserebral enfeksiyon olasılığını ortadan kaldırmaz çünkü nekrotik nazal veya damak lezyonları enfeksiyonun başlangıcından sonraki 3 gün içinde hastaların yalnızca % 50'sinde görülebilmektedir (128). Sinüs tutulumu öncelikle bitişik yapılara yayılır. Maksiller sinüs enfeksiyonu sert damak, burun boşluğu ve etmoid sinüse uzanır. Sfenoid hastalık, kavernoöz sinüsü, bitişik temporal lobu ve internal karotid arteri invaze eder. Karotis arterden frontal ve parietal loblara septik emboli oluşabilir. Etmoid sinüs hastalığı yüzü veya frontal lobu invaze edebilir (129). Frontal sinüs nadir görülen bir primer yerleşim yeridir. Doku istilasası tipik olarak tek taraflıdır. Periorbital ödem, pitozis, proptozis, kemozis ve preseptal ve orbital ödem, orbital genişlemenin erken belirtileridir. Ağrı ve bulanıklık görme veya görme kaybı genellikle küre veya optik sinirin invazyonuna işaret eder. Yaygın rino-orbital veya rino-serebral hastalığı olanlar kavernoöz sinüs invazyonu sonrasında trigeminal ve oküler motor sinir felci ile başvurabilirler. İntrakraniyal komplikasyonlar arasında epidural ve subdural apseler, kavernoöz ve sagittal sinüs trombozu bulunur (130).

Sinüs BT'de tipik olarak mukozal kalınlaşma, hava sıvı seviyeleri, kemik erozyonu görülür. Radyografik görüntülemenin sıklığı hastaya bağlıdır, ancak progresyon şüphesi olan hastalarda 2-3 günde bir gerekli olabilir. Bu nedenle rinoskopi veya nazal endoskopi doku iskemisini ve hastalığın derecesini teyit etmede önemlidir. Ekstraorbital kas kalınlaşması orbital tutulumun BT veya MRG'deki ilk belirtisidir. Sinüs ve orbitaların cerrahi eksplorasyonu veya biyopsisi yapılncaya kadar hızla ampirik antifungal tedaviye başlanmalıdır. Biyopsi ve nekrotik lezyonların kültürü ve frozen kesitlerinin hızlı histolojik değerlendirilmesi ile erken mukormikoz teşhisi için her türlü çaba gösterilmelidir.

2.2.3.2 Pulmoner Mukormikoz

Pulmoner mukormikoz en yaygın olarak uzamış nütropenisi olan hastalarda, solid organ veya hematopoietik KİT alıcılarında ve deferoksamin tedavisi alan hastalarda görülür. Enfeksiyon sıklıkla sinüs enfeksiyonu ile birlikte ortaya çıkar. Bununla birlikte enfeksiyonun klinik belirtileri daha yaygın olan invazif pulmoner aspergillozdan ayırt edilemez. Hastalar sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençli ateş, nonprodüktif öksürük, ilerleyici nefes darlığı ve plöritik göğüs ağrısı ile başvurur. Kan damarlarının invazyonu, kavitasyona veya potansiyel olarak ölümcül hemoptiziye yol açan nekroz ile sonuçlanır. Hematolojik malignitesi olan hastalarda pulmoner mukormikozu İPA'dan ayırt etmeye yönelik ipuçları arasında şiddetli sinüzit varlığı, aspergillozise karşı aktiviteye sahip olan ancak mukormikozu etkili olmayan antifungaller (vorikonazol veya ekinokandin) ile profilaksi alınmış olması ve serumda negatif aspergillus galaktomannan antijeni bulunur. Pulmoner mukormikozun radyografik bulguları spesifik olmayan infiltratların eşlik ettiği fokal konsolidasyonlar, kaviter lezyonlar ve diffüz opasiteler olabilir. Anjiyoinvazyonlu pulmoner damarların trombozu sıklıkla büyük kama şekilli infarktlara yol açar. BT taramasında en yaygın bulgu olan hava bronkogramı olmayan nodüler opasiteler aspergillozdan ayırt edilememesine rağmen çoklu nodüllerin (≥ 10), plevral efüzyonun veya her ikisinin varlığı pulmoner mukormikoz tanısını destekleyebilir (131). Pulmoner mukormikozlu lösemili hastalarda, pulmoner aspergilloza kıyasla halo ve hilal belirtilerine daha az rastlanır (131). Pulmoner mukormikoz hemen tedavi edilmezse karşı akciğere ve distal

organlara hızla yayılır. Pulmoner mukormikozlu hastalar genellikle solunum yetmezliği oluşmadan önce yaygın hastalıktan ölmekle birlikte, yayılma nadiren ölümden önce saptanır. Pulmoner mukormikozun genel mortalite oranı %50-70 arasında değişir ancak ekstratorasik yayılımı olan hastalarda %95'e kadar çıkabilir (132).

2.2.4 Tanı

Mukormikoza tanı için spesifik serolojik test bulunmamaktadır. *Aspergillus*'a özgü olan GM ve diğer mantar türleri için kullanılan 1-3 β -d-glukan testleri mukormikoz için yararlı değildir. Dokuda *Mucorales* hifleri genellikle geniş, boş, ince duvarlı, çoğunlukla septasız hifleriyle *Aspergillus* ve *Fusarium* gibi diğer yaygın fırsatçı küflerden ayırt edilebilir. Kesin tanı steril dokuda invazyon gösteren septasız hiflerin kültürde üretilmesi veya histopatolojik olarak gösterilmesi ile konur. Mantarın çevrede yaygın bulunması nedeniyle pozitif kültürler bazen gerçek enfeksiyondan ziyade kontaminasyonu yansıtabilir. Ancak bağışıklığı baskılanmış konaktan alınan örnekte mukora özgü mantar elemanlarının bulunması ve mantar invazyonunun histopatolojik olarak gösterilmesi önemli bir tanısal ipucudur (133). Bu patojenler anjiyoinvaziv doğasına rağmen kan kültüründe nadiren ürerler.

2.2.5 Tedavi

Mukormikozun başarılı tedavisi zamanında teşhise, altta yatan predispozan faktörlerin ortadan kaldırılmasına, enfekte dokunun erken cerrahi debridmanına ve etkili yüksek doz sistemik antifungal tedavinin hızla başlanmasına bağlıdır (134). Erken tanı mukormikoz için kritik öneme sahiptir. Çünkü küçük fokal lezyonlar kritik organları içerecek şekilde ilerlemeden cerrahi olarak rezeke edilebilir (135). Sistemik antifungal tedavinin gecikmesi enfeksiyonun mortalitesini artırır (136). Rinoserebral mukormikozdan şüphelenilen hastalar paranazal sinüs ve toraks BT'nin yanı sıra herhangi bir şüpheli lezyon veya nekrotik eskar biyopsisi ve nazal konkaların endoskopik muayenesi de dahil olmak üzere kapsamlı bir muayeneden ve "evrelemeden" geçirilmelidir. Hiperglisemi kontrolü, ketoasidozun düzeltilmesi ve

glukokortikoid tedavisinin hızla azaltılması gibi predispozan koşulların iyileştirilmesi mantar virölansını ve yayılmasını önlemede kritik öneme sahiptir(137).

Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları uzun süreli uygulama için güvenlidir ve mukormikoz için tercih edilen birinci basamak tedavidir (134). Mukormikozlu hastalarda lipozomal amfoterisin B için optimal doz yaklaşımı tartışmalıdır. 2019 yılında yayınlanan Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (ECMM) rehberinde mukormikoz için 5-10 mg/kg ancak santral sinir sistemi tutulumu varsa 10 mg/kg lipozomal amfoterisin B önerilmektedir (138). Santral sinir sistemi tutulumu varsa 10 mg/kg lipozomal amfoterisin B tedavisi önerilmektedir (138). Geniş spektrumlu bir triazol olan posakonazol de birkaç *Mucorales* türüne karşı klinik olarak yararlı aktiviteye sahiptir. Rehber lipozomal amfoterisin B'ye alternatif olarak posakonazolü önermektedir. 2015 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) invaziv mukormikoz tedavisi için izavukonazolü onayladı (139). İzavukonazol özellikle uzun süreli tedavide posakonazol veya lipozomal amfoterisin B'ye alternatif olabilir. Tedavinin etkinliğini etkileyen en önemli değişken başlama zamanıdır. Tedavi süresi bireyselleştirilmelidir. Pulmoner mukormikozlu hastalarda, sistemik antifungal tedavi ile birlikte cerrahi tedavinin tek başına antifungal tedaviye kıyasla sağkalımı önemli ölçüde iyileştirdiği gösterilmiştir (140, 141). Rinosinüzitte enfekte dokunun cerrahi debridmanı tedavinin çok önemli bir parçasıdır ve bitişik yapılara agresif yayılmayı sınırlamak için acilen yapılmalıdır. Hızla gelişen enfeksiyonun hayat kurtarıcı kontrolü için nekrotik dokunun tekrar tekrar çıkarılması veya radikal cerrahi rezeksiyon gerekebilir.

2.3 Akut myeloid Lösemi

2.3.1 Tanım

Akut lösemiler hematopoietik sistemin öncü hücrelerinin klonal ve neoplastik çoğalması ile ortaya çıkan bir hastalık grubudur (142). Hızla çoğalan immatür blast hücrelerin kemik iliğindeki normal hematopoetik hücrelerin yerini almasıyla normal hematopoezin baskılanır. Bunun sonucunda anemi, lökopeni ve trombositopeni meydana gelir.

Hastalık ateş, halsizlik, çabuk yorulma, tekrarlayan enfeksiyonlar veya diş eti kanaması, burun kanaması, ekimoz gibi hemorajik semptomlar şeklinde kendini gösterebilir. Bazen de hiç semptom vermeyebilir ve muayenede hiç bulgu olmayabilir. En sık görülen laboratuvar bulguları trombositopeni ve anemidir. Hastaların yaklaşık % 90'ında periferik yaymada klonal olarak çoğalmış blastlar saptanır. Tanıda altın standart kemik iliği biyopsisidir. Akut lösemiler tedavi edilmezse organ infiltrasyonu da yaparak daha hızlı bir şekilde mortaliteye sebep olmaktadır (143).

Akut lösemiler moleküler, immünofenotipik, biyolojik, morfolojik ve sitogenetik özelliklerine göre Akut Myeloid Lösemi (AML) ve Akut Lenfoid Lösemi (ALL) olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Genel olarak erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. ALL çocukluk döneminde, AML erişkin dönemde daha sıktır.

AML kemik iliğinde miyeloid öncül hücrelerin klonal olarak çoğalmasıdır. Miyeloblastlar miyeloid kan hücrelerinin olgunlaşmamış öncülleridirler. Normal bir myeloblast olgunlaşarak monosit, eozinofil, bazofil veya nötrofil gibi beyaz bir kan hücresine dönüşür, fakat AML'de myeloblastlar klonal olarak çoğalıp kemik iliğindeki normal hücrelerin yerini alırlar. AML erişkinlerde en sık görülen akut lösemi çeşididir. AML hastalığının insidansı 3-5/100.000 arasındadır. Tanı yaşı ortalama 65'dir (144).

2.3.2 Etiyoloji

AML için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında kimyasal maruziyetler, kronik myeloid lösemi gibi bazı kan hastalıkları, genetik faktörler, iyonlaştırıcı ve radyasyon sayılabilir (145). Kansere özgü kemoterapi ilaçlarına, özellikle alkilleyici olan ajanlara maruz kalmak, sonraki dönemde AML gelişme riskini arttırabilir. Topoizomeraaz II inhibitörleri, fludarabin ve diğer kemoterapi ilaçları da AML için risk faktörü olup çoğu zaman lösemik hücrelerde kromozomal anormalliklere neden olmaktadır. Benzen, kloramfenikol ve fenilbutazon maruziyeti AML gelişimi için risk faktörlerindendir.

Bazı kanser türlerini tedavi etmek için kullanılan radyoterapi ve yüksek miktarda iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalma, AML riskini arttırabilir. Önceden kemoterapi, radyoterapi, toksin maruziyeti veya hematolojik malignite öyküsü

biliniyorsa buna sekonder AML denir. Genetik bazı mutasyonlar AML riskini artırır, bunlar Down sendromu, Fanconi anemisi, Bloom sendromu ve Ataksi-telenjiyektazi sendromlarıdır. Bazı kan hastalıkları, özellikle MDS ve daha az olarak miyeloproliferatif maligniteler AML'ye dönüşebilir.

2.3.3 Tanı ve Sınıflandırma

Tanı için kemik iliği aspirasyonunun/biyopsisinin, sitolojik, genetik, flowsitometrik ve morfolojik incelemesi yapılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre, AML tanısı için t(8;21), inv(16), t(16;16) tekrarlayan genetik anormallikleri olan üç akut miyeloid lösemi formu dışında , kan ve/veya kemik iliğinde %20'den fazla lösemik myeloblast gösterilmelidir.

1976 yılında Fransız, Amerikan ve İngiliz bir grup hematolog doktor tarafından akut lösemiler için FAB sınıflaması oluşturulmuş olup bu sınıflama ile AML 8 alt tipe ayrılmıştır. FAB sınıflaması akut lösemilerin morfolojik ve sitokimyasal boyanma özelliklerine göre yapılmıştır. Ancak immünofenotipleme, elektron mikroskobu, sitogenetik, moleküler biyolojik tetkik yöntemlerini ve nadir lösemi tiplerini içermeyen bir sınıflamadır. Akut lösemide sitogenetik ve moleküler genetik anomalilerin prognostik açıdan önem arz etmesi ve FAB sınıflandırılmasının yeterli olmaması nedeniyle DSÖ tarafından 1999 yılında yeni bir sınıflama sistemi geliştirilmiştir

2.3.4 Klinik

Özellikle AML hastalarında, kemik iliğinin lösemik hücreler tarafından işgali ile nötropeni gelişir, aynı zamanda az sayıdaki nötrofillerin de fonksiyonları bozuktur. Bu durum hastayı her türlü enfeksiyon için riskli hale getirmektedir..

Birçok AML hastasında proliferen olan lösemik hücrelerin yüksek döngüsünden kaynaklanan çok çeşitli metabolik ve elektrolit anormallikleri olmaktadır. Örneğin tümör lizis sendromu; hiperfosfatemi, hipokalsemi, hiperürisemi ve/veya hiperkalemi ile kendini gösteren acil bir durumdur.

AML'de tam bir remisyon ve ardından hastalıksız sağkalım elde etme olasılığını etkileyebilecek klinik özellikler arasında yaş, performans durumu, tıbbi komorbiditeler, sitotoksik ajanlara veya radyasyona maruz kalma öyküsü ve önceden MDS veya miyeloproliferatif neoplazm öyküsü bulunmaktadır.

2.3.5 Tedavi

AML hastalarında ileri yaş (>60 yaş) değerlendirilmesi gereken ilk risk faktörüdür. Başlangıçta artmış lökosit sayısı (> 20.000/mm³) ve LDH, komorbidite varlığı prognozu etkileyen parametrelerdir Tedaviden önce AML alt tipi, karyotip verileri, genetik ve moleküler mutasyonlar belirlenmelidir. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durum değerlendirilmesi yapılmalıdır.

AML'nin birinci basamak tedavisi öncelikle kemoterapiden oluşur. Bu kemoterapi indüksiyon ve konsolidasyon olmak üzere iki aşamadan oluşur. İndüksiyon tedavisinin amacı; lösemik hücre sayısını saptanamayan bir düzeye indirerek tam bir remisyon sağlamaktır.

Remisyon, lösemik blastların kan ve kemik iliğinden kaybolması ve kemik iliğinin normal yapı ve fonksiyonunu kazanması demektir. Tam kan sayımı normaldir. Kemik iliğinde blast (lösemik hücre) sayısı %5 veya daha azdır. Vücudun herhangi bir yerinde lösemik tutulum bulgusu ve hastada lösemi belirtileri yoktur.

Konsolidasyon tedavisinin amacı, artık saptanamayan herhangi bir hastalığı ortadan kaldırmak ve nüksü engellemektir. Hematopoietik kök hücre nakli genellikle indüksiyon kemoterapisi başarısız olursa veya kişi nüksederse düşünülür. ancak transplantasyon bazen yüksek riskli hastalığı olan kişiler için ön basamak tedavisi olarak da kullanılır. AML'de tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamız çok merkezli, retrospektif gözlemsel bir çalışmadır. Şubat 2020 - Ocak 2022 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi, Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi Atakent Hastanesi ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniklerine başvuran yeni tanı AML hastaları dahil edilmiştir

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. ≥ 18 yaş hastalar
2. KT öncesi bazal BT çekilen yeni tanı AML hastaları

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. < 18 yaş hastalar
2. Başka herhangi aktif bir malignitesi olan hastalar
3. İmmünsüpresif tedavi alan hastalar (yüksek doz steroid, biyolojik ajanlar vb.)

Çalışmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (EK-1). Çalışmaya katılan kişilerden çalışma hakkında sözel ve yazılı olarak (EK-2) bilgilendirilerek onamları alındı (EK-3/4).

3.2 Hastaların Değerlendirilmesi

3.2.1 Verilerin Toplanması

Hastaların tanı anındaki demografik özellikleri, komorbiditeleri, anamnezleri, biyokimyasal (lökosit, nötrofil, crp, prokalsitonin) ve mikrobiyolojik tetkikleri, radyoloji ve patoloji raporları hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak tarandı ve kaydedildi (Ek-5). Komorbiditeler kardiyovasküler sistem hastalıkları (KVS), diabetes mellitus (DM), kronik akciğer hastalıkları (KOA), tüberküloz (TBC)

öyküsü, karaciğer (KC) hastalığı, kronik böbrek yetmezliği (KBY) başlıkları altında sınıflandırıldı. Hastaların indüksiyon kemoterapileri, KT ile başlanan ve nötropeniden çıkana kadar aldıkları profilaktik antifungal ilaçları kaydedildi.

İndüksiyon kemoterapisi almadan son 1 ay içinde çekilmiş olan toraks BT bulguları deneyimli enfeksiyon hastalıkları uzmanı ile değerlendirilip radyoloji raporları incelendi. Radyolojik bulgular tek nodül, multipl nodül, konsolidasyon, kavitasyon, halo işareti, ters halo işareti, hava hilal işareti, buzlu cam görünümü, tomurcuklanmış ağaç manzarası olarak kaydedildi.

Hastanın hastane bilgi yönetim sisteminden AML tanısı konulduğu sırada ve takibi boyunca İPA ilişkili solunum semptomları (öksürük, balgam, hemoptizi, ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı) olup olmadığı kaydedildi.

Çalışma merkezlerimizden Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi'nde AML tanısı konan ve hastaneye yatırılan hastalardan rutin olarak haftada 2 kez serum GM ve eğer bronkoskopi yapıldıysa BAL GM bakıldı. Bu değerler de kaydedildi.

3.2.2 EORTC/MSG Kriterleri

EORTC/MSG mikrobiyolojik, serolojik, radyolojik tanı testlerini ve konakçı faktörlerini değerlendirerek invaziv fungal enfeksiyon için yüksek riskli hastalarda uluslararası tanımlamalar yapmıştır (1). Bu kriterlere göre hastalar *proven* (kanıtlanmış), *probable* (mümkün) ve *possible* (olası) İFE olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamaya göre, olası/ mümkün invaziv fungal enfeksiyon tanımı sadece immünsüpresif hastalarda kullanılabilirken, kanıtlanmış invaziv fungal enfeksiyon tanımı konak faktörü aranmaksızın tüm hastalarda kullanılabilir. Çalışmamızda İFE tanıları EORTC/MSG kriterlerine göre sınıflandırılarak konuldu.

Tanımlar

***Proven* (kanıtlanmış) İnvaziv Fungal Enfeksiyon:** Steril olarak yapılan iğne aspirasyonu veya doku biyopsisi ile elde edilen bir örnekte hif veya maya benzeri formların histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik incelemede görülmedir (Tablo 3).

Tablo:3 Kanıtlanmış İnvaziv Fungal Enfeksiyon Kriterleri

Mantar	Mikroskopik Analiz; Steril materyal	Kültür; Steril materyal	Kan	Doku Nükleik Asit Tanısı
Küf	İğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde hif veya maya benzeri yapıların görülmesi ve ek olarak ilişkili doku hasarı	BAL sıvısı, paranazal veya mastoid sinüs örneği ve idrar dışında, normalde steril, klinik veya radyolojik olarak enfeksiyon süreciyle uyumlu anormallik gösteren vücut bölgesinden steril koşullarda alınan örnekte küf üremesi	Enfeksiyon hastalığı ile uyumlu süreçte kan kültüründe küf üremesi	Formolle sabitlenmiş parafine gömülü dokuda küf görüldüğünde fungal DNA'nın PCR ile çoğaltılması ve dizin analizi yapılması

Probable (olası) İnvaziv Fungal Enfeksiyon: En az 1 konak faktörü bulunan hastada, 1 klinik kriter ve 1 mikolojik kanıt olmasıdır.

Possible (mümkün) İnvaziv Fungal Enfeksiyon: Konak faktörlerinden en az 1 tane bulunan hastalarda, 1 klinik kritere sahipken mikolojik bir kanıtın olmamasıdır.

Konak Faktörleri

- Nötropeni (nötrofil sayısı <500 /mm³, 10 günden uzun süren)
- Hematolojik malignite (tedavi gören veya refrakter olanlar)
- Allojenik hematopoietik kök hücre nakli
- Solid organ nakli
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (ABPA dışında, son 2 ay içinde ≥ 3 hafta en az 0,3 mg/kg/gün dozunda)

- Son 3 ay içinde T hücre baskılayıcı ajan tedavisi (Kalsinörin inhibitörleri, TNF-alfa blokörleri, lenfosit spesifik monoklonal antikorlar, nükleozid analogları gibi)
- Bruton'un tirozin kinaz inhibitörleri, örneğin ibrutinib gibi tanınmış B hücresi immünosupresanları ile tedavi
- Kalıtsal ciddi immün yetmezlik (kronik granülomatöz hastalık, ciddi kombine immünyetmezlik gibi)
- Akut GVHD Evre III veya IV (bağırsak, akciğer veya karaciğer tutulumu ve steroid ile birinci basamak tedaviye refrakter)

Klinik kriterler:

Pulmoner aspergilloz (BT'de aşağıdakilerden en az biri)

- Halo işareti olan veya olmayan yoğun, iyi sınırlı nodül
- Hava-hilal bulgusu
- Kavite
- Kama şeklinde ve segmental veya lobar konsolidasyon

Diğer pulmoner küf hastalıkları

- BT bulgusu pulmoner aspergilloza benzemektedir, ek olarak ters halo işareti

Trakeobronşit

- Bronkoskopik incelemede trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar varlığı

Sinonazal enfeksiyon

- Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı da dahil)
- Siyah eskar içeren nazal ülser
- Paranazal sinüsten kemiğe ve orbitaya uzanım gösteren lezyon

Santral sinir sistemi enfeksiyonu

- Görüntülemede fokal lezyon varlığı veya meningeal tutulum

Mikolojik kriterler:

Direkt testler

- Kültürde küf üremesi; Balgam, BAL, bronşiyal fırça veya aspiratta küf olduğunu gösteren mantar elementlerinin mikroskopik tespiti

Serolojik Testler (aşağıdakilerden en az biri)

- Serum $\geq 1,0$

- BAL sıvısı $\geq 1,0$
- Serum $\geq 0,7$ ve BAL $\geq 0,8$
- BOS $\geq 1,0$

Aspergillus PCR(aşağıdakilerden en az biri)

- Plazma, serum veya tam kan 2 veya daha fazla ardışık PCR testi pozitif
- BAL'da 2 veya daha fazla PCR pozitifliği
- Plazma, serum veya tam kanda en az 1 PCR testi pozitif ve BAL'da 1 PCR testi pozitif

3.2.3 Hastalarda İFE Değerlendirmesi

Çalışmaya alınan yeni tanı AML hastaları değerlendirildikten sonra EORTC/MSG kriterlerine göre *proven, probable, possible* İFE olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların yatış sürecindeki klinik seyirlerinin ileriye dönük incelenerek İFE vakalarının takibi yapıldı. Bazal toraks BT'lerinde İFE kriterlerini karşılamayan hastaların da yatış sürecindeki klinik seyirleri İFE gelişimi açısından değerlendirilerek EORTC/MSG kriterlerine göre *proven, probable, possible* İFE olarak sınıflandırıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS versiyon 25.0 programı kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve Inter Quantile Range (IQR) değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız T Testi kullanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 36 kadın ve 64 erkek olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Yaş ortalaması $51,20 \pm 16,28$ yıldır. 28 hastada kardiyovasküler hastalık, 5 hastada kronik akciğer hastalığı, 2 hastada akciğer tüberkülozu öyküsü, 12 hastada diabetes mellitus, 4 hastada karaciğer hastalığı ve bir hastada kronik böbrek yetmezliği tespit edildi. En sık görülen semptom ateş (%24)'ti. Hastaların %24'ünde solunum semptomları görülmüştür (öksürük 8 (%8) hasta, nefes darlığı 9 (%9) hasta, göğüs ağrısı 3 (%3) hasta, hemoptizi ve balgam 2'şer (%2) hasta).

Çalışmaya alınan 97 hasta KT rejimi almış olup, 3 hasta almamıştır. Antifungal profilaksi kullanımı 96 hasta üzerinde değerlendirilmiş olup 1 hasta tanı esnasında öldüğü için, diğer 3 hasta da direkt antifungal tedavi aldığı için dahil edilmedi. Profilaksiye rağmen KT sonrası 6 hastada *possible* İPA gelişirken, 67 hastada İFE görülmemiştir. Antifungal profilaksi kullanımı hastaların %91'inde İFE gelişmesini önlemiştir. Verilen antifungal profilaksiler ve KT rejimleri Tablo 4'de özetlenmiştir. 16 hastada toraks BT bulgusu saptanmış olup bir hastada birden fazla bulgu olabilmektedir. Hastaların 10'unda multipl nodul olmak üzere sırasıyla 7'sinde buzlu cam, 6'sında konsolidasyon, 2'sinde halo, 2'sinde tree in bud, 2'sinde tek nodül ve 1'inde de hava hilal görüntüsü saptandı.

Toplamda 20 (%20) hastaya İFE tanısı kondu. Bu hastaların 14'ü (%70) KT öncesi, 6'sı (%30) KT sonrası tanı aldı. KT sonrası İFE olan hastalar 83 hasta üzerinden değerlendirilmiştir, öncesi İFE olan 14 hasta ve çalışma sırasında ölen 3 hasta dahil edilmemiştir. KT öncesi İFE tanısı alan hastaların 10'unda (%71,4) *possible* İPA, 3'ünde (%21,4) *probable* İPA ve 1 hastada (%7,1) da *proven* mukor saptanırken, KT sonrası tanı alan hastaların 6'sında *possible* İPA saptandı. KT öncesi İFE olan 2 *probable* ve 1 *proven* hasta son 1 ay içinde COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak, steroid tedavisi almıştır. Laboratuvar bulgularından prokalsitonin 75 hastada, serum GM 63 hastada, BAL GM ise 1 hasta da bakıldı. Bulgular Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Yaş (ort±s.s.)	51,20±16,28
Cinsiyet (n/%)	
Kadın	36 (36,00)
Erkek	64 (64,00)
Komorbiditeler (n/%)	
Kardiyovasküler hastalık	28 (28,00)
Kronik akciğer hastalığı	5 (5,00)
Akciğer tüberküloz öyküsü	2 (2,00)
Diabetes mellitus	12 (12,00)
Karaciğer hastalığı	4 (4,00)
Kronik böbrek yetmezliği	1 (1,00)
Solunum semptomları (n/%)	
Öksürük	8 (8,00)
Nefes darlığı	9 (9,00)
Göğüs ağrısı	3 (3,00)
Hemoptizi	2 (2,00)
Balgam	2 (2,00)
Ateş (n/%)	24 (24,00)
Laboratuvar (Medyan-IQR)	
Lökosit (x10 ³ /μL)	12,30 (2,25-60,31)
Nötrofil (x10 ³ /μL)	1,55 (0,30-7,48)
CRP (mg/L)	40,50 (15,50-88,50)
Prokalsitonin (ng/ml)	0,20 (0,11-0,40)
Serum galaktomannan	0,07 (0,04-0,13)
BAL galaktomannan	0,85 (0,85-0,85)
Antifungal profilaksi (n/%)	
Yok	12 (12,50)
Posakonazol	79 (82,29)
Vorikonazol	3 (3,12)
Mikafungin	2 (2,08)
KT rejimi (n/%)	
Sitarabin-İdarubisin	68 (70,10)
Azasitidin	10 (10,31)
Tretionin-İdarubisin	9 (9,28)
Venetoklaks+Vidaza	9 (9,28)
Desitabin	1 (1,03)
Toraks BT bulguları*(n/%)	
Tek nodül	2 (2,00)
Konsolidasyon	6 (6,00)
Multipl nodul	10 (10,00)
Kavite	0 (0,00)
Halo	2 (2,00)
Ters halo	0 (0,00)
Tree in bud	2 (2,00)
Hava hilal	1 (1,00)
Buzlu cam	7 (7,00)
KT öncesi İFE (n/%)	
Yok	86 (86,00)
Possible	10 (10,00)
Probable	3 (3,00)
Proven	1 (1,00)
KT sonrası İFE (n/%)	
Yok	77 (92,77)
Possible	6 (7,23)

*Bir hastada birden fazla toraks BT bulgusu vardır. KT:kemoterapi BT:Bilgisayarlı tomografi
İFE:invaziv fungal enfeksiyon

KT öncesi İFE tanısı konan ve İFE olmayan hastaların demografik özellikleri, semptomları ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı (Tablo 5). KT öncesi İFE tespit edilen grupta DM, öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı, balgam ve ateş İFE tespit edilmeyen gruba göre anlamlı olarak daha fazla ve CRP değerleri daha yüksek bulundu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. KT öncesi İFE olan ve olmayan hastaların özellikleri

	KT öncesi İFE Yok N:86	KT öncesi İFE Var N:14	p
Yaş (ort±s.s.)²	50,59±16,45	54,93±15,20	0,358
Cinsiyet (n/%)¹			0,981
Kadın	31 (36,05)	5 (35,71)	
Erkek	55 (63,95)	9 (64,29)	
Komorbiditeler (n/%)¹			
Kardiyovasküler hastalık	25 (29,07)	3 (21,43)	0,555
Kronik akciğer hastalığı	5 (5,81)	0 (0,00)	0,355
Akciğer tüberküloz öyküsü	1 (1,16)	1 (7,14)	0,138
Diabetes mellitus	8 (9,30)	4 (28,57)	0,040
Karaciğer hastalığı	4 (4,65)	0 (0,00)	0,410
Kronik böbrek yetmezliği	1 (1,16)	0 (0,00)	0,685
Solunum semptomları (n/%)¹			
Öksürük	1 (1,16)	7 (50,00)	<0,001
Nefes darlığı	3 (3,49)	6 (42,86)	<0,001
Göğüs ağrısı	1 (1,16)	2 (14,29)	0,008
Hemoptizi	1 (1,16)	1 (7,14)	0,138
Balgam	0 (0,00)	2 (14,29)	<0,001
Ateş (n/%)¹	15 (17,44)	9 (64,29)	<0,001
Laboratuvar (Medyan-IQR)³			
Lökosit (x10 ³ /μL)	11,17 (2,14-59,92)	15,00 (8,30-71,00)	0,175
Nötrofil (x10 ³ /μL)	1,55 (0,30-7,60)	2,35 (0,20-7,00)	0,862
CRP (mg/L)	38,00 (11,00-79,00)	104,00 (81,00-136,00)	<0,001
Prokalsitonin (ng/ml)	0,20 (0,10-0,30)	0,32 (0,14-0,82)	0,069
Serum galaktomannan	0,06 (0,04-0,13)	0,13 (0,05-0,16)	0,123

¹Ki-Kare Testi ²Bağımsız T Testi ³Mann Whitney U Testi

KT öncesi İFE ile toraks BT bulguları arasındaki ilişki incelendi. KT öncesi İFE olanlarda tek nodül, konsolidasyon, multipl nodul, halo, tree in bud, hava hilal ve buzlu cam oranları KT öncesi İFE olmayanlara göre istatistiksel olarak daha fazla bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. KT öncesi İFE olan ve olmayan hastaların bazal toraks BT bulguları

Toraks BT bulguları (n/%)	KT öncesi İFE Yok N:2	KT öncesi İFE Var N:14	p
Tek nodül	0 (0,00)	2 (14,29)	<0,001
Konsolidasyon	0 (0,00)	6 (42,86)	<0,001
Multipl nodul	0 (0,00)	10 (71,43)	<0,001
Kavite	0 (0,00)	0 (0,00)	***
Halo	0 (0,00)	2 (14,29)	<0,001
Ters halo	0 (0,00)	0 (0,00)	***
Tree in bud	0 (0,00)	2 (14,29)	<0,001
Hava hilal	0 (0,00)	1 (7,14)	0,013
Buzlu cam	2 (2,33)	5 (35,71)	<0,001

Ki-Kare Test

KT öncesi possible, probable ve proven İFE tespit edilen hastaların demografik özellikleri, semptomları ve toraks BT bulguları kıyaslandığında gruplar arası anlamlı fark olmadığı görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. KT öncesi İFE olan hastaların özellikleri

	Possible N:10	Probable N:3	Proven N:1	p
Cinsiyet (n/%)				0,725
Kadın	4 (40,00)	1 (33,33)	0 (0,00)	
Erkek	6 (60,00)	2 (66,67)	1 (100,00)	
Komorbiditeler (n/%)				
Kardiyovasküler hastalık	2 (20,00)	1 (33,33)	0 (0,00)	0,764
Kronik akciğer hastalığı	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	***
Akciğer tüberküloz öyküsü	0 (0,00)	1 (33,33)	0 (0,00)	0,139
Diabetes mellitus	3 (30,00)	1 (33,33)	0 (0,00)	0,801
Karaciğer hastalığı	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	***
Kronik böbrek yetmezliği	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	***
Solunum semptomları (n/%)				
Öksürük	6 (60,00)	1 (33,33)	0 (0,00)	0,420
Nefes darlığı	3 (30,00)	2 (66,67)	1 (100,00)	0,259
Göğüs ağrısı	1 (10,00)	1 (33,33)	0 (0,00)	0,547
Hemoptizi	1 (10,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,806
Balgam	2 (20,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,627
Ateş	7 (70,00)	2 (66,67)	0 (0,00)	0,377
Toraks BT bulguları (n/%)				
Tek nodül	2 (20,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,627
Konsolidasyon	5 (50,00)	1 (33,33)	0 (0,00)	0,586
Multipl nodul	6 (60,00)	3 (100,00)	1 (100,00)	0,326
Kavite	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	***
Halo	2 (20,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,627
Ters halo	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	***
Tree in bud	2 (20,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,627
Hava hilal	1 (10,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,806
Buzlu cam	5 (50,00)	0 (0,00)	0 (0,00)	0,211

Ki-Kare Testi

KT sonrası İFE gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri ve aldıkları KT rejimleri karşılaştırıldı. İFE gelişen grupta 1 hastada akciğer tüberkülozu öyküsü varken İFE gelişmeyen grupta yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. KT sonrası İFE olan ve olmayan hastaların özellikleri

	KT sonrası İFE Yok N:77	KT sonrası İFE Var N:6	p
Yaş (ort±s.s.)	50,12 ±16,53	53,67±17,21	0,615
Cinsiyet (n/%)			0,882
Kadın	28 (36,36)	2 (33,33)	
Erkek	49 (63,64)	4 (66,67)	
Komorbiditeler (n/%)			
Kardiyovasküler hastalık	25 (32,47)	0 (0,00)	0,095
Kronik akciğer hastalığı	5 (6,49)	0 (0,00)	0,520
Akciğer tüberküloz öyküsü	0 (0,00)	1 (16,67)	<0,001
Diabetes mellitus	8 (10,39)	0 (0,00)	0,406
Karaciğer hastalığı	3 (3,90)	1 (16,67)	0,159
Kronik böbrek yetmezliği	1 (1,30)	0 (0,00)	0,779
KT rejimi (n/%)			0,739
Sitarabin-İdarubisin	54 (70,13)	5 (83,33)	
Azasitidin	7 (9,09)	0 (0,00)	
Tretionin-İdarubisin	9 (11,69)	0 (0,00)	
Venetoklaks+Vidaza	6 (7,79)	1 (16,67)	
Desitabin	1 (1,30)	0 (0,00)	

Ki-Kare Testi

KT öncesi ve sonrası İFE tanısı konan hastalar demografik özellikleri, semptomlar, toraks BT bulguları ve laboratuvar sonuçları açısından karşılaştırıldığında KT öncesi İFE saptanan hastalarda öksürük, multipl nodul ve CRP değerleri KT sonrası İFE saptanan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. KT öncesi İFE olan ve KT sonrası İFE olan hastaların özellikleri

	KT öncesi İFE N:14	KT sonrası İFE N:6	p
Yaş (ort±s.s.)²	54,93±15,20	53,67±17,21	0,164
Cinsiyet (n/%)¹			0,919
Kadın	5 (35,71)	2 (33,33)	
Erkek	9 (64,29)	4 (66,67)	
Komorbiditeler (n/%)¹			
Kardiyovasküler hastalık	3 (21,43)	0 (,00)	0,219
Kronik akciğer hastalığı	0 (,00)	0 (,00)	
Akciğer tüberküloz öyküsü	1 (7,14)	1 (16,67)	0,515
Diabetes mellitus	4 (28,57)	0 (,00)	0,143
Karaciğer hastalığı	0 (,00)	1 (16,67)	0,117
Kronik böbrek yetmezliği	0 (,00)	0 (,00)	
Solunum semptomları (n/%)¹			
Öksürük	7 (50,00)	0 (,00)	0,032
Nefes darlığı	6 (42,86)	0 (,00)	0,055
Göğüs ağrısı	2 (14,29)	0 (,00)	0,329
Hemoptizi	1 (7,14)	0 (,00)	0,502
Balgam	2 (14,29)	0 (,00)	0,329
Ateş (n/%)¹	9 (64,29)	2 (33,33)	0,202
Toraks BT bulguları (n/%)¹			
Tek nodül	2 (14,29)	0 (,00)	0,329
Konsolidasyon	6 (42,86)	0 (,00)	0,055
Multipl nodul	10 (71,43)	0 (,00)	0,003
Kavite	0 (,00)	0 (,00)	
Halo	2 (14,29)	0 (,00)	0,329
Ters halo	0 (,00)	0 (,00)	
Tree in bud	2 (14,29)	0 (,00)	0,329
Hava hilal	1 (7,14)	0 (,00)	0,502
Buzlu cam	5 (35,71)	2 (33,33)	0,919
Laboratuvar (Medyan-IQR)³			
Lökosit (x10 ³ /μL)	15,00 (8,30-71,00)	13,40 (6,51-56,30)	0,564
Nötrofil (x10 ³ /μL)	2,35 (0,20-7,00)	2,09 (0,60-2,40)	0,934
CRP (mg/L)	104,00 (81,00-136,00)	72,00 (35,00-80,00)	0,028
Prokalsitonin (ng/ml)	0,32 (0,14-0,82)	0,32 (0,13-0,45)	0,539
Serum galaktomannan	0,13 (0,05-0,16)	0,07 (0,03-0,09)	0,252
BAL galaktomannan	0,85		***

¹Ki-Kare Testi ²Bağımsız T Testi ³Mann Whitney U Testi İFE:İnvaziv fungal enfeksiyon

5.TARTIŞMA

Tüm dünyada gelişen sağlık hizmetleri nedeniyle malignite tanısı konan ve tedavi verilen hasta sayısı her geçen gün daha da artmaktadır. Altta yatan hastalığabağı problemlerin yanı sıra tedavide kullanılan immunsupresiflerin de katkısıyla ölümcül fırsatçı enfeksiyonlar karşımıza çıkmaktadır. İFE'lar özellikle de İPA immün yetmezliği olan hastalarda sık görülmekte ve oldukça mortal seyretmektedir (2, 3). Özellikle indüksiyon-remisyon tedavisi alan AML hastaları ve GVHD gelişen allojenik KİT hastaları en yüksek İPA riskine sahip hasta gruplarıdır. Bununla birlikte İPA insidansı löseminin tipine, hastanın özelliklerine, fungal yüke maruziyet miktarına, verilen KT rejimine bağı olarak değişir (2, 146).

AML'de İPA riskinin en yüksek olduğu grup 21 günden uzun ve derin ($<500/\text{mm}^3$) nötropeni ile sonuçlanan indüksiyon kemoterapisi alan hastalardır. Ancak yeni ve erken tanı yöntemleri, antifungal profilaksi ve tedavi ile indüksiyon aşamasında mortalite %70'den %20'lere kadar gerilemiştir (2, 147). Nüks veya refrakter hastalarda ise mortalite oranı hala önemli ölçüde yüksektir (148).

Fianchi ve ark. yaptığı çalışma normal nötrofillerle karşılaştırıldığında, displastik nötrofillerin mayalara ve muhtemelen küflere karşı daha düşük bir fungisidal aktivite sergilediğini göstermiştir (5). Bu durum yeni tanı AML hastalarının da hem nötropeni hem de nötrofil disfonksiyonu nedeniyle KT almadan da İFE açısından risk altında olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu dönemde İFE insidansına dair veriler oldukça sınırlıdır. Bitterman ve ark.'nın hematolojik maligniteli hastalarda İPA gelişimi üzerine yaptığı çalışmada; yeni tanı 107 AML hastasının %18.7 'sinde (20/107) İPA tespit edilmiş ve bu hastaların %55'ine (11/20) henüz KT almadan İPA teşhisi konulmuştur (6).

Benzer şekilde biz de çalışmamızda %20 oranında İFE tespit ettik ve bu hastaların %70'i KT öncesi İFE tanısı aldı. Her iki çalışma özellikle AML hastalarında İFE riskinin, immunsupresif tedavi almadan da oldukça yüksek olduğunu göstermesi açısından çok önemlidir. KT öncesi İFE olan ve olmayan hastaların karşılaştırmalı değerlendirilmesinde ateş ve CRP değerlerindeki yükseklik İFE olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olmasına rağmen her ikisi de esas tanı olan AML ile ilişkili olabilir. Ancak yine bu grupta öksürük, nefes darlığı ve balgam gibi solunum semptomlarının istatistiksel olarak fazla olması solunum sistemi hastalığı ile

ilişkilendirilebilir. Bitterman ve ark. İPA gelişen hastalarda ateş ve solunum semptomlarını KT öncesi ve sonrası gruplar arasında benzer bulmuşlardır (6)

Çalışmamızda DM, KT öncesi İFE tanısı konan grupta İFE olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. 2018 yılında Kanj ve ark.'nın yayımladığı makalede DM, İPA için önemi artan bir risk faktörü olarak tanımlanmaktayken, ECMM ve MSG'nin 2019'da yayımladığı mukormikoz kılavuzunda mukormikoz için de önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir (138, 149). Sonuçlarımız DM'nin KT öncesi İFE gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu desteklemektedir. İFE'nin erken tanı ve tedavisinde GM testinin duyarlılığı nötropenik hastalarda yüksek olmasına rağmen nötropenik olmayanlarda düşüktür (150). Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) İPA tanısında serum GMI testini nötropenik hastada AI kanıt düzeyinde önerirken nötropenik olmayan hastalarda BII kanıt düzeyinde önermektedir (150). Çalışmamızda KT öncesi dönemde hastaların ortalama nötrofil sayıları 500 mm³ ve üzerinde bulunmuş olup GM testi ile İPA arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç kılavuz bilgileri ile tutarlı bulunmuştur (150). İFE saptanan hastaların çoğunluğu GM pozitifliği gerektirmeyen 10 possible ve 1 proven mukormikoz vakadan oluşması İFE ile GM arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasının sebeplerinden biri olabilir. Çalışmamızda İFE tanısı koyulan hastaların çoğunluğunda GM antijen testinin negative olması nedeniyle (bir kanıtlanmış vakanın mukormikoz olması, 10 hastanın ise serum GM testinin negatif olduğu possible İFE grubunda olması) serum GM antijen testi ve İFE arasında anlamlı bir ilişki saptanamadığını düşünüyoruz.

İFE tanısında görüntüleme yöntemlerinin özellikle BT'nin yeri çok önemlidir (1). Stemler ve ark. yaptıkları çalışmada yeni tanı ve nüks AML, ALL ve allojenik KİT hastalarında bazal toraks BT çekilen ve çekilmeyen hematolojik maligniteli hastalar arasında tahmini İPA oranını benzer bulmuşlardır (151). Ceesay ve ark. daha önce KT almış hematolojik maligniteli hastaların tekrar KT almak veya KİT yapılmak üzere hastaneye başvurularında semptomları olmadan çekilen toraks BT bulgularını değerlendirmişler ve hastaların %36'ında BT'de anormal bulgular saptanmışlardır (152). EORTC/MSG kriterlerine uyan anormal radyolojik bulguların KT/transplantasyon sırasında İPA gelişimini önemli ölçüde öngördüğü gösterilmiştir (152).

Birçok çalışmada yüksek riskli hematolojik maligniteli hastaların toraks BT bulguları KT sonrası dönemde araştırılmış olmasına rağmen, KT öncesi bazal BT bulgularını araştıran çok az çalışma vardır (6, 151). Çalışmamızda hastaların %16'sında bazal BT'de patolojik bulgular saptanmış ve bu bulguların %87'sinin EORTC/MSG kriterlerine uygun olduğu görülmüştür. KT öncesi İFE saptanmayan ve bazal BT'de şüpheli buzlu cam alanları olan iki hastada KT sonrası *possible* İFE gelişmiştir. EORTC/MSG kriterleri aslında klinik kullanımdan ziyade araştırmalarda İPA tanı ve sınıflamaları için geliştirilmiş kriterlerdir (1). Çalışmamızda KT öncesi İFE tanısı alan hastaların BT bulgularında en sık nodül (%85), ardından konsolidasyon (%42), halo (%14), ve hava hilal bulgusu (%14) saptanmıştır. Benzer şekilde Herbrecht ve ark.'nın *proven* ve *probable* İPA tanılı hastaların BT bulgularını inceledikleri bir çalışmada vakaların %74'ünde nodül ve %68'inde konsolidasyon tespit etmişlerdir (153). Konsolidasyonun sadece bakteriyel enfeksiyonlar için değil İFE tanısı için de azımsanmayacak oranda karşımıza çıkabilecek bir radyolojik bulgu olduğu görülmektedir. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda toraks BT'de konsolidasyon varlığında İFE açısından ileri araştırma yapılması önerilebilir. Greene ve ark. 'nın 235 İPA hastasının toraks BT görüntüleri üzerinde yaptıkları sistematik analizde %94 makronodül tespit edilmiş ve bu nodüllerin %60'ına halo işaretinin eşlik ettiği görülmüştür (65). Bu çalışmada konsolidasyon %30, kaviter lezyonlar %20 oranında saptanmıştır (65).

2007 yılında Cornely ve ark.'nın indüksiyon kemoterapisi alan AML hastalarında flukonazol ve posakonazol profilaksisini karşılaştırdıkları çok merkezli bir çalışmada posakonazolün İPA sıklığını ve mortalitesini flukonazole göre anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir (29). Bu çalışma sonrası kılavuzlarda indüksiyon kemoterapisi alan AML tanılı hastalara A1 kanıt düzeyinde posakonazol profilaksisinin rutin kullanımı önerilmektedir (154). Benzer şekilde çalışmamızda AML tanısı koyulan ve indüksiyon kemoterapisi alan tüm hastalara küf etkili antifungal profilaksi verilmiştir. Profilaksiye rağmen KT sonrası sadece 6 hastada *possible* İPA gelişirken, 67 hastada İFE görülmemiştir. Antifungal profilaksi kullanımı hastaların %91'inde İFE gelişmesini önlemiştir. Çalışmaya alınan hastaların başvuru esnasında bakılan CRP düzeyleri ile İFE gelişimi arasında yüksek düzeyde ilişki saptanmıştır. Bir diğer enfeksiyon belirteci olan prokalsitonin düzeyleri ile ilişki

saptanmıştır, ancak hastaların sadece %25'inden prokalsitonin gönderilebilmiş olduğundan değerlendirme için yetersiz olmuştur. Bir metaanalizde İFE şüphesi ile değerlendirilem hastalarda prokalsitonin düzeyinin yükselmemesi İFE için anlamlı olduğu saptanmıştır (155)

Çalışmamızda KT öncesi İFE saptanan hastalarda solunum semptomları (öksürük vb) ve radyolojik incelemede multipl nodül ve CRP değerleri KT sonrası İFE saptanan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlara göre hastaneye başvuru esnasında öksürük vb solunum şikayetleri olan, veya laboratuvarında CRP yüksekliği olan hastalarda KT öncesi İFE görülme olasılığı daha fazla olup BT ve diğer serolojik tanı yöntemlerini kullanarak kemoterapi öncesi erken tanı koymaya çalışmalıyız.

Çalışmamızda dikkat çeken noktalardan biri de KT öncesi İFE olan 2 *probable* ve 1 *proven* vakamızın son 1 ay içinde COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak, steroid tedavisi almış olmasıdır. Hastaların bazal toraks BT'sinde multipl nodüler konsolidasyon alanları mevcut olup, COVID-19'un toraks bulgularına benzemektedirler. Bu hastaların birinde kan GM, diğerinde serum GM pozitif saptanarak *probable* İPA tanısı alırken, bir diğer vakamızda da nazal nekroz dokusundan alınan örnekte mukormikoz üremesi sonucu *proven* İFE tanısı almıştır . Birçok çalışma ile COVID-19'un İPA gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiş ve COVID-19 ilişkili Pulmoner Aspergilloz (CAPA) kılavuzu yayınlanmıştır(156-158). COVID-19 tedavisinde kullanılan kortikosteroidler pulmoner makrofajlarda inhibisyon yaparak ve *Aspergillus* büyüme hızını artırarak İPA ve mukor gelişimi için önemli risk faktörü oluşturmaktadır (138, 159). AML tanısına yakın dönemlerde COVID-19 ve steroid kullanımının AML hastalarımız için İPA gelişimi açısından ek ve önemli bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın çok merkezli bir çalışma olması ve dahil edilen tüm hastaların yeni tanı AML olması nedeniyle homojen ve değerli bulgulara sahip olduğunu düşünmekle birlikte bazı limitasyonlar içermektedir. Öncelikle bu çalışma ile literatüre yeni tanı AML hastalarında İFE insidansı ve bazal BT bulgularına ait bilgiler sunduk, ancak yeterli sayıda vaka olmadığı için erken tanı ve tedavinin mortalite üzerindeki etkisi değerlendirilemedi. Bir diğer limitasyon ise hastalarda İPA tanısına yönelik BAL GM testinin yeterince yapılamamış olmasıdır. Hastaların trombositopenik olması ve

COVID-19 salgın döneminde yürütölen bir çalışma olması gibi sebeplerden dolayı her hastaya bronkoskopi yapılamamıştır. Son olarak çalışmanın retrospektif dizaynı bir diğerk limitasyondur.

6. SONUÇLAR

AML hastalarında indüksiyon kemoterapisiyle beraber İFE riskinin arttığı net bir şekilde bilinmektedir. Ancak direkt olarak hastalığı bağlı immun yetmezlik ve fonksiyonel nötropeni de İFE gelişme riskini arttırmaktadır. Bu nedenle tanı anında solunum semptomları olan yeni tanı AML hastalarına bazal toraks BT çekilmesinin İFE'nin erken tanı ve tedavisine katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1367-76.
2. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66 Suppl 1:i5-14.
3. Perfect JR, Hachem R, Wingard JR. Update on epidemiology of and preventive strategies for invasive fungal infections in cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 5:S352-5.
4. Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents*. 2008;32 Suppl 2:S119-23.
5. Fianchi L VC, Posteraro B et al. Functional in vitro evaluation of bactericidal and fungicidal activity of neutrophils from patients suffering from myelodysplasia. *Haematologica* 2009; 94(s4): 195–6.
6. Bitterman R, Hardak E, Raines M, Stern A, Zuckerman T, Ofran Y, et al. Baseline Chest Computed Tomography for Early Diagnosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Hemato-oncological Patients: A Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2019;69(10):1805-8.
7. Mackenzie DW: .Vanden Bossche HMackenzie DWRCauwenbergh GProceedings of the Second International Symposium on Topics in Mycology.1987.University of AntwerpAntwerp Bp-.
8. Deacon JW, Fungal biology. 2013: John Wiley & Sons.
9. Balajee SA ND, Varga J, et. al.: . Eukaryot Cell 2006; 5: pp. 1705-1712.
10. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, Kauffman CA, de Repentigny L, Chapman SW, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(11):1824-33.
11. Rementeria A, López-Molina N, Ludwig A, Vivanco AB, Bikandi J, Pontón J, et al. Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Rev Iberoam Micol*. 2005;22(1):1-23.
12. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, et al. Invasive aspergillosis. Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. I3 *Aspergillus* Study Group. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):250-60.
13. Denning DW. Aflatoxin and human disease. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev*. 1987;6(4):175-209.
14. Steinbach WJ, Benjamin DK, Jr., Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis*. 2004;39(2):192-8.
15. Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, Greenberg RN, DuPont B, de la Torre-Cisneros J, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2003;36(9):1122-31.
16. Sutton DA, Sanche SE, Revankar SG, Fothergill AW, Rinaldi MG. In vitro amphotericin B resistance in clinical isolates of *Aspergillus terreus*, with a head-to-head comparison to voriconazole. *J Clin Microbiol*. 1999;37(7):2343-5.

17. Espinel-Ingroff A, Chowdhary A, Gonzalez GM, Lass-Flörl C, Martin-Mazuelos E, Meis J, et al. Multicenter study of isavuconazole MIC distributions and epidemiological cutoff values for *Aspergillus* spp. for the CLSI M38-A2 broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(8):3823-8.
18. Bellini C, Antonini P, Ermanni S, Dolina M, Passega E, Bernasconi E. Malignant otitis externa due to *Aspergillus niger*. *Scand J Infect Dis*. 2003;35(4):284-8.
19. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 3:S225-64.
20. Steele C, Rapaka RR, Metz A, Pop SM, Williams DL, Gordon S, et al. The beta-glucan receptor dectin-1 recognizes specific morphologies of *Aspergillus fumigatus*. *PLoS Pathog*. 2005;1(4):e42.
21. Gersuk GM, Underhill DM, Zhu L, Marr KA. Dectin-1 and TLRs permit macrophages to distinguish between different *Aspergillus fumigatus* cellular states. *J Immunol*. 2006;176(6):3717-24.
22. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):685-92.
23. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):545-61, vi.
24. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of *Aspergillus* infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis*. 1997;175(6):1459-66.
25. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1091-100.
26. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-75.
27. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. 2010;95(4):644-50.
28. De Pauw BE, Donnelly JP. Prophylaxis and aspergillosis--has the principle been proven? *N Engl J Med*. 2007;356(4):409-11.
29. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-59.
30. Pagano L, Fianchi L, Leone G. Fungal pneumonia due to molds in patients with hematological malignancies. *J Chemother*. 2006;18(4):339-52.
31. Teng JC, Slavin MA, Teh BW, Lingaratnam SM, Ananda-Rajah MR, Worth LJ, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in lymphoproliferative disorders. *Haematologica*. 2015;100(11):e462-6.
32. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002;34(7):909-17.

33. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;100(13):4358-66.
34. Gavalda J, Len O, San Juan R, Aguado JM, Fortun J, Lumberras C, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41(1):52-9.
35. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1101-11.
36. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(2):181-94.
37. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P, Benoit D, Temmerman W, Colardyn F, et al. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10(1):R31.
38. Baddley JW, Stephens JM, Ji X, Gao X, Schlamm HT, Tarallo M. Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis*. 2013;13:29.
39. Haiduven D. Nosocomial aspergillosis and building construction. *Med Mycol*. 2009;47 Suppl 1:S210-6.
40. Partridge-Hinckley K, Liddell GM, Almyroutdis NG, Segal BH. Infection control measures to prevent invasive mould diseases in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia*. 2009;168(6):329-37.
41. Weber DJ, Peppercom A, Miller MB, Sickbert-Bennett E, Rutala WA. Preventing healthcare-associated *Aspergillus* infections: review of recent CDC/HICPAC recommendations. *Med Mycol*. 2009;47 Suppl 1:S199-209.
42. Ruiz-Camps I, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Ferrer-Barbera CF, Len O, et al. Guidelines for the prevention of invasive mould diseases caused by filamentous fungi by the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC). *Clin Microbiol Infect*. 2011;17 Suppl 2:1-24.
43. Patterson JE, Zidouh A, Minitier P, Andriole VT, Patterson TF. Hospital epidemiologic surveillance for invasive aspergillosis: patient demographics and the utility of antigen detection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1997;18(2):104-8.
44. Agarwal R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*. 2009;135(3):805-26.
45. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, Gupta D, Meis JF, Guleria R, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(8):850-73.
46. Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: staging as an aid to management. *Ann Intern Med*. 1982;96(3):286-91.
47. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol*. 2013;51(4):361-70.
48. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(3):Cd001108.

49. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, Moskovitz BL, Jerome DC, Catanzaro A, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med*. 2000;342(11):756-62.
50. Denning DW, O'Driscoll BR, Powell G, Chew F, Atherton GT, Vyas A, et al. Randomized controlled trial of oral antifungal treatment for severe asthma with fungal sensitization: The Fungal Asthma Sensitization Trial (FAST) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):11-8.
51. Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J*. 2011;37(4):865-72.
52. Hou X, Zhang H, Kou L, Lv W, Lu J, Li J. Clinical features and diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis in Chinese patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(42):e8315.
53. Kauffman CA. Quandary about treatment of aspergillomas persists. *Lancet*. 1996;347(9016):1640.
54. Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):45-68.
55. Tashiro M, Takazono T, Saijo T, Yamamoto K, Imamura Y, Miyazaki T, et al. Selection of Oral Antifungals for Initial Maintenance Therapy in Chronic Pulmonary Aspergillosis: A Longitudinal Analysis. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):835-42.
56. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1-e60.
57. Barac A, Kosmidis C, Alastruey-Izquierdo A, Salzer HJF. Chronic pulmonary aspergillosis update: A year in review. *Med Mycol*. 2019;57(Supplement_2):S104-s9.
58. Koyama K, Ohshima N, Suzuki J, Kawashima M, Takeda K, Ando T, et al. Recurrence of chronic pulmonary aspergillosis after discontinuation of maintenance treatment by antifungal triazoles. *J Infect Chemother*. 2014;20(6):375-9.
59. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(3):447-65.
60. Manuel RJ, Kibbler CC. The epidemiology and prevention of invasive aspergillosis. *J Hosp Infect*. 1998;39(2):95-109.
61. Kontoyiannis DP, LRAoMaEIBJ, Dolin R, Blaser MJ eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed. Philadelphia, 2015: 2895-2908.
62. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46(3):327-60.
63. Prasad A, Agarwal K, Deepak D, Atwal SS. Pulmonary Aspergillosis: What CT can Offer Before it is too Late! *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):Te01-5.
64. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002;347(6):408-15.

65. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):373-9.
66. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):139-47.
67. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*. 2001;19(1):253-9.
68. Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, Berger LA, Wallesby RK, McWhinney PH, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis*. 2000;31(4):859-68.
69. Chabi ML, Goracci A, Roche N, Paugam A, Lupo A, Revel MP. Pulmonary aspergillosis. *Diagn Interv Imaging*. 2015;96(5):435-42.
70. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21.
71. Shah AA, Hazen KC. Diagnostic accuracy of histopathologic and cytopathologic examination of *Aspergillus* species. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(1):55-61.
72. Mennink-Kersten MA, Verweij PE. Non-culture-based diagnostics for opportunistic fungi. *Infect Dis Clin North Am*. 2006;20(3):711-27, viii.
73. Young RC, Bennett JE. Invasive aspergillosis. Absence of detectable antibody response. *Am Rev Respir Dis*. 1971;104(5):710-6.
74. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latgé JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 1995;33(2):497-500.
75. Leeftang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):Cd007394.
76. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis*. 2004;190(3):641-9.
77. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(6):349-57.
78. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, Lioure B, Waller J, Campos F, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1898-906.
79. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M, et al. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan

detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2004;126(6):852-60.

80. Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, Bucci B, Bruzzi P, Van Lint MT, et al. False-positive galactomannan platelia *Aspergillus* test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis.* 2004;38(6):913-6.

81. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, De Maria A, Paola D, Van Lint MT, et al. *Aspergillus* galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2002;40(4):1496-9.

82. Cuenca-Estrella M, Bassetti M, Lass-Flörl C, Rácl Z, Richardson M, Rogers TR. Detection and investigation of invasive mould disease. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66 Suppl 1:i15-24.

83. 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.

84. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E, Schoemans H, De Vlieger G, Lammertijn L, 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.

85. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, Van Der Schee C, Hoogsteden HC, De Marie S. 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.

86. Haydour Q, Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, et al. Diagnosis of Fungal Infections. A Systematic Review and Meta-Analysis Supporting American Thoracic Society Practice Guideline. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(9):1179-88.

87. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, Haydour Q, et al. Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(5):535-50.

88. Husain S, Clancy CJ, Nguyen MH, Swartzentruber S, Leather H, LeMonte AM, 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):1760-3.

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

90. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis.* 2005;41(9):1242-50.

91. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, 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(5):654-9.

92. Obayashi T, Negishi K, Suzuki T, Funata N. Reappraisal of the serum (1-->3)-beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections--a study based on autopsy cases from 6 years. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1864-70.
93. White PL, Linton CJ, Perry MD, Johnson EM, Barnes RA. The evolution and evaluation of a whole blood polymerase chain reaction assay for the detection of invasive aspergillosis in hematology patients in a routine clinical setting. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):479-86.
94. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, Loeffler J, Donnelly JP. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(2):89-96.
95. White PL, Bretagne S, Klingspor L, Melchers WJ, McCulloch E, Schulz B, et al. Aspergillus PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol*. 2010;48(4):1231-40.
96. White PL, Wingard JR, Bretagne S, Loeffler J, Patterson TF, Slavin MA, et al. Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing. *Clin Infect Dis*. 2015;61(8):1293-303.
97. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nannya Y, Mitsani D, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1786-99.
98. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis*. 2012;55(3):381-90.
99. Maertens JA, Raad I, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387(10020):760-9.
100. Ordaya EE, Alangaden GJ. Real-Life Use of Isavuconazole in Patients Intolerant to Other Azoles. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1529-30.
101. Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, Andes D, Mouton JW, Kowalski DL, et al. Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12).
102. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2007;44(1):2-12.
103. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Ramírez Sánchez IC, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2021;397(10273):499-509.
104. Herbrecht R, Maertens J, Baila L, Aoun M, Heinz W, Martino R, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: an European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(7):1227-33.

105. Kirkpatrick WR, Perea S, Coco BJ, Patterson TF. Efficacy of caspofungin alone and in combination with voriconazole in a Guinea pig model of invasive aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(8):2564-8.
106. Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1563-71.
107. Denning DW, Marr KA, Lau WM, Facklam DP, Ratanatharathorn V, Becker C, et al. Micafungin (FK463), alone or in combination with other systemic antifungal agents, for the treatment of acute invasive aspergillosis. *J Infect*. 2006;53(5):337-49.
108. Anaissie EJ, Costa SF. Nosocomial aspergillosis is waterborne. *Clin Infect Dis*. 2001;33(9):1546-8.
109. Patterson JE, Peters J, Calhoun JH, Levine S, Anzueto A, Al-Abdely H, et al. Investigation and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2000;2(1):22-8.
110. Rijnders BJ, Cornelissen JJ, Slobbe L, Becker MJ, Doorduijn JK, Hop WC, et al. Aerosolized liposomal amphotericin B for the prevention of invasive pulmonary aspergillosis during prolonged neutropenia: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1401-8.
111. Palmer SM, Drew RH, Whitehouse JD, Tapson VF, Davis RD, McConnell RR, et al. Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients. *Transplantation*. 2001;72(3):545-8.
112. Marr KA, Crippa F, Leisenring W, Hoyle M, Boeckh M, Balajee SA, et al. Itraconazole versus fluconazole for prevention of fungal infections in patients receiving allogeneic stem cell transplants. *Blood*. 2004;103(4):1527-33.
113. Gallin JI, Alling DW, Malech HL, Wesley R, Koziol D, Marciano B, et al. Itraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2416-22.
114. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007;356(4):335-47.
115. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis*. 2007;44(10):1289-97.
116. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(5):709-18.
117. Wingard JR, Carter SL, Walsh TJ, Kurtzberg J, Small TN, Baden LR, et al. Randomized, double-blind trial of fluconazole versus voriconazole for prevention of invasive fungal infection after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2010;116(24):5111-8.
118. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155(3):318-27.

119. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2012;106(10):1626-37.
120. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis*. 2005;41(5):634-53.
121. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Mucormycoses. *Infect Dis Clin North Am*. 2016;30(1):143-63.
122. Baker RD. Mucormycosis; a new disease? *J Am Med Assoc*. 1957;163(10):805-8.
123. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S23-34.
124. Lanternier F, Dannaoui E, Morizot G, Elie C, Garcia-Hermoso D, Huerre M, et al. A global analysis of mucormycosis in France: the RetroZygo Study (2005-2007). *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:S35-43.
125. Artis WM, Fountain JA, Delcher HK, Jones HE. A mechanism of susceptibility to mucormycosis in diabetic ketoacidosis: transferrin and iron availability. *Diabetes*. 1982;31(12):1109-14.
126. Ibrahim AS, Gebremariam T, Lin L, Luo G, Hussein MI, Skory CD, et al. The high affinity iron permease is a key virulence factor required for *Rhizopus oryzae* pathogenesis. *Mol Microbiol*. 2010;77(3):587-604.
127. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest*. 1993;91(5):1979-86.
128. Yohai RA, Bullock JD, Aziz AA, Markert RJ. Survival factors in rhino-orbital-cerebral mucormycosis. *Surv Ophthalmol*. 1994;39(1):3-22.
129. Ochiai H, Iseda T, Miyahara S, Goya T, Wakisaka S. Rhinocerebral mucormycosis--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 1993;33(6):373-6.
130. Tsai TC, Hou CC, Chou MS, Chen WH, Liu JS. Rhinosino-orbital mucormycosis causing cavernous sinus thrombosis and internal carotid artery occlusion: radiological findings in a patient with treatment failure. *Kaohsiung J Med Sci*. 1999;15(9):556-61.
131. Nam BD, Kim TJ, Lee KS, Kim TS, Han J, Chung MJ. Pulmonary mucormycosis: serial morphologic changes on computed tomography correlate with clinical and pathologic findings. *Eur Radiol*. 2018;28(2):788-95.
132. Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis*. 2000;30(6):851-6.
133. Glazer M, Nusair S, Breuer R, Lafair J, Sherman Y, Berkman N. The role of BAL in the diagnosis of pulmonary mucormycosis. *Chest*. 2000;117(1):279-82.
134. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118(5):1216-24.
135. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis*. 2005;191(8):1350-60.

136. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(4):503-9.
137. Gebremariam T, Lin L, Liu M, Kontoyiannis DP, French S, Edwards JE, Jr., et al. Bicarbonate correction of ketoacidosis alters host-pathogen interactions and alleviates mucormycosis. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2280-94.
138. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-e21.
139. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR, 3rd, et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(7):828-37.
140. Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg*. 1994;57(4):1044-50.
141. Raj P, Vella EJ, Bickerton RC. Successful treatment of rhinocerebral mucormycosis by a combination of aggressive surgical debridement and the use of systemic liposomal amphotericin B and local therapy with nebulized amphotericin--a case report. *J Laryngol Otol*. 1998;112(4):367-70.
142. Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. In: Williams Hematology EB.
143. Jameson JL, Harrison's principles of internal medicine. 2018: McGraw-Hill Education. .
144. Does GM, Devesa SS, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001-2007. *Blood*. 2012;119(1):34-43.
145. Khwaja A, Bjorkholm M, Gale RE, Levine RL, Jordan CT, Ehninger G, et al. Acute myeloid leukaemia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16010.
146. Herbrecht R, Bories P, Moulin JC, Ledoux MP, Letscher-Bru V. Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1272:23-30.
147. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood*. 2014;124(26):3858-69.
148. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev*. 2017;31(2):17-29.
149. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respiratory Medicine*. 2018;141:121-31.
150. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24:e1-e38.
151. Stemler J, Bruns C, Mellinghoff SC, Alakel N, Akan H, Ananda-Rajah M, et al. Baseline Chest Computed Tomography as Standard of Care in High-Risk Hematology Patients. *Journal of Fungi*. 2020;6(1):36.

152. Ceesay MM, Desai SR, Cleverley J, Berry L, Smith M, Wade J, et al. Pre-symptomatic (Baseline) computed tomography predicts invasive pulmonary aspergillosis in high-risk adult haemato-oncology patients. *Br J Haematol*. 2018;182(5):723-7.
153. Herbrecht R, Guffroy B, Danion F, Venkatasamy A, Simand C, Ledoux M-P. Validation by Real-life Data of the New Radiological Criteria of the Revised and Updated Consensus Definition for Invasive Fungal Diseases. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(10):2773-4.
154. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(12):3221-30.
155. Dou YH, Du JK, Liu HL, Shong XD. The role of procalcitonin in the identification of invasive fungal infection-a systemic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76(4):464-9.
156. Thompson Iii GR, Cornely OA, Pappas PG, Patterson TF, Hoenigl M, Jenks JD, et al. Invasive Aspergillosis as an Under-recognized Superinfection in COVID-19. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa242.
157. Dupont D, Menotti J, Turc J, Miossec C, Wallet F, Richard JC, et al. Pulmonary aspergillosis in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Med Mycol*. 2021;59(1):110-4.
158. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, Chen SCA, Colombo AL, Hoenigl M, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(6):e149-e62.
159. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp.: implications for pathogenesis. *Microbiology (Reading)*. 1994;140 (Pt 9):2475-9.

8. EKLER

8.1 Etik Kurul Onay Formu (EK-1)



Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2020.272
	PROJE ADI	Yeni tanı almış Akut Myeloid Lösemi (AML) hastalarında başvuru esnasında ve kemoterapi sonrası İnvaziv Fungal Enfeksiyon insidansı
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Dr. Öğr. Üyesi Buket ERTÜRK ŞENGEL

KARAR BİLGİLERİ

Tarih :07.02.2020

Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeligi	Onaylanan Proje ile İlgili	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİREKİNELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Atilla KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ EVET ☐ HAYIR	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	
Gülden Aynur MİRZA	Sağlık Memnusu olmayan kişi	Serbest	☒ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hayır	

8.2 Hasta Bilgilendirme Formu (EK-2)

Çalışmanın Adı: Yeni tanı almış Akut Myeloid Lösemi (AML) hastalarında başvuru esnasında ve kemoterapi sonrası İnvaziv Fungal Enfeksiyon insidansı

Akut Myeloid Lösemi (AML) hastalığı bağışıklık sistemini baskılamaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda akciğerlerde mantar enfeksiyonları görülmekte olup, bu enfeksiyonlar hayatı tehdit etmektedir. Bundan dolayı akciğer mantar enfeksiyonlarının erken tanısının konulup tedavisinin başlanması önemlidir. Tanı klinik bulgular, radyolojik görüntülemeler, kan tetkikleri ve akciğer yıkama sıvısı (bronkoscopi) ile konulabilmektedir. Klinik olarak sizde hayati tehdit eden akciğer mantar enfeksiyonu bulguları saptadığımız zaman sizi yakından takip edip, radyolojik görüntülemeler ve kan tetkikleri ile değerlendireceğiz. Erken tanı ve tedavi hastalığın seyrini önemli derecede etkilemektedir. Hastalığınız ile ilgili bazı bilgiler araştırma için not edilecektir ve sadece bilimsel amaçlar için kullanılacaktır.

Bu çalışma için sizden veya kurumunuzdan ek bir ücret talep edilmeyecek, size de ek bir ödeme yapılmayacaktır. Çalışmada elde edilen bulgular sadece bilimsel amaçlı kullanılacak, kimlik bilgileriniz deşifre edilmeyecektir.

8.3 Hasta Onam Formu (EK-3)

Sayın Dr. İrem Nida Akkoyun tarafından Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi amacıyla araştırmacı tarafından araştırmadan çıkartılabileceğimi de biliyorum. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğimi biliyorum.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. İrem Nida Akkoyun'u 0216 625 45 45 Dahili:8086'dan arayabileceğimi biliyorum, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bulabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersen, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalamış bulunduğum bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.



8.4 Gönüllü Onam Formu (EK-4)

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

8.5 Hasta İzlem Formu (EK-5)

Hasta kayıt numarası:

Hasta protokol numarası:

Hastanın Adı Soyadı:

TC:

Cinsiyet:

Meslek:

Hastanın yaşı:

Kg:

Hematolojik hastalık tanı tarihi:

Çalışmaya Alınma Tarihi:

Kardiyovasküler hastalık

Yok:

Var ise

Kronik akciğer hastalığı (KOAH)

Yok:

Var ise

Geçirilmiş pulmoner tüberküloz öyküsü:

Yok:

Var ise

Diyabet

Yok:

Var ise

Kronik böbrek yetmezliği

Yok:

Var ise

Karaciğer hastalığı

Yok

Var ise

İnflamatuvar barsak hastalığı

Yok:

Var ise

Romatolojik hastalık

Yok:

Var ise

Çalışmaya alındığı gün solunum semptomları (kaç gündür)

Öksürük: nefes darlığı: hemoptizi:
Balgam: göğüs ağrısı:

Çalışmaya alındığı gün Ateş (kaç gündür):

Çalışmaya alındığı gün Laboratuvar

Wbc: nötrofil: kreatinin: ALT:
CRP: Prokalsitonin: Albumin:

Serum galaktomannan (tarihi ile):

BAL galaktomannan (tarihi ile):

Hastaya başlanan profilaktik antifungal (tarihi ile):

Hastaya başlanan KT rejimi (tarihi ile):

Akciğer tomografisinde fungal enfeksiyon düşündüren bulgu

Tek nodül	Multipl nodül
Kavite	Konsolidasyon
Halo işareti	Tree in bud Reverse halo
Buzlu cam – interstisyel infiltrat	Hava hilal işareti
Diğer:	

EORTC – MSG invaziv fungal hastalık tanısı:

Proven:

Probable:

Possible:

Başvuru sırasında İnvaziv Pulmoner Aspergillus gelişti mi ?

Evet ise

Tedavi ajanı:

KT sonrası İnvaziv Pulmoner Aspergillus gelişti mi ?

Evet ise

Tedavi ajanı:

