



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

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
HEMATOLOJİ KLİNİĞİ'NDE YATAN AKUT MİYELOİD
LÖSEMİ'Lİ HASTALARDA ANTİFUNGAL PROFİLAKSİDE
KULLANILAN POSAKONAZOL VE İTRAKONAZOL
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. ERKAN ERBAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Diyarbakır-2021



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

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ
HEMATOLOJİ KLİNİĞİ'NDE YATAN AKUT MİYELOİD
LÖSEMİ'Lİ HASTALARDA ANTİFUNGAL PROFİLAKSİDE
KULLANILAN POSAKONAZOL VE İTRAKONAZOL
TEDAVİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. ERKAN ERBAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. RECEP TEKİN

Diyarbakır-2021

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimde her türlü desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Recep Tekin'e,

Prof. Dr. Saim Dayan başta olmak üzere, Prof. Dr. Mustafa Kemal Çelen, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem Mermutluoğlu ve uzmanlık eğitimim süresince üzerimde emeği olan diğer tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında yardımlarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Abdullah Karakuş, Uzm. Dr. Vehbi Demircan ve Dr. Bekir Kaya'ya,

Tez çalışmamın yazımında ve istatistiğinde sağladığı çok değerli yardımları için PhD. Şeyhmus Güler'e,

Tez çalışmamı gözden geçirerek düzenlenmesine katkı sağlayan Dr. Erdal İnci ve sevgili kardeşim Ayten Erbaş'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Beş yıldır birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm iş arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ediyorum.

Hayatımın her anında olduğu gibi bu çalışmamda da heyecanımı benimle paylaşan ve varlığıyla güç veren sevgili eşim Işık'a minnettarım. Zamanımın önemli bir kısmını son dönemde çalışmama ayırıp çocuklarım Enver Adar ve Renas'tan kıstığımı için beni affetmelerini istiyorum. İyi ki varsınız.

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan merhum babam ve abilerimi rahmet ve özlemle anıyorum. Kıymetli annem, ablalarım ve abime bugüne kadar ki tüm destekleri için sevgiyle teşekkür ederim.

Mart 2021

Erkan ERBAŞ

ÖZET

Amaç: İnvazif fungal enfeksiyonların (İFE) remisyon indüksiyon tedavisi alan akut miyeloid lösemi (AML) tanılı hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açması, profilaktik tedavi yaklaşımının önemini arttırmaktadır. Yaptığımız bu tez çalışmasında AML tanılı hastalarda antifungal profilakside kullanılan posakonazol ve itrakonazol tedavilerinin etkinliğini karşılaştırma amaçlanmaktadır.

Materyal ve Metot: Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Hastanesi 'nde Ocak 2015 ve Aralık 2019 tarihleri arasında yeni AML tanılı remisyon indüksiyon tedavisi alan 67 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların 34'ü posakonazol, 33'ü ise itrakonazol antifungal profilaksisi aldı. Tüm hastalar İFE gelişmesi açısından incelendi. Posakonazol ve itrakonazol gruplarında profilaksi altındayken İFE gelişme insidans oranları birincil sonuçu. İkincil sonuç ise 30 ve 100 günlük sağkalım oranları ve İFE'ye yol açan risklerin incelenmesi olarak planlandı.

Bulgular: Posakonazol grubunda 12 (%35,2), itrakonazol grubunda ise 20 (%60,6) hastada İFE gelişti. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde antifungal profilakside kullanılan posakonazolün itrakonazole göre İFE riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı görüldü (OR:4,54, %95 GA: 1,16-17,77, p=0,030). Yüz günlük sağkalım karşılaştırıldığında; posakonazol grubunda 5 (%14,7), itrakonazol grubunda ise 14 (%42,4) hasta hayatını kaybetti (p=0,012). Ölüm sebeplerinin İFE ile ilişkisi incelendiğinde; posakonazol grubunda 1 (%2,9) hasta, itrakonazol grubunda ise 4 (%12,1) hastanın ölümü İFE ile ilişkili olarak saptandı (p=1,000).

Sonuç: Literatürde profilakside kullanılan posakonazol tablet formunun diğer antifungal profilaksi ilaçlarıyla karşılaştırmalı çalışmalarının az sayıda olduğu görülmektedir. AML hastalarında remisyon indüksiyon tedavisinde posakonazol profilaksisi itrakonazole göre İFE'yi önlemede daha etkilidir ve bu hastalarda posakonazol kullanılması daha faydalı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Akut miyeloid lösemi, remisyon indüksiyon tedavisi, antifungal profilaksi, posakonazol, itrakonazol, invazif fungal enfeksiyon

ABSTRACT

Objective: Invasive fungal infections (IFIs) cause serious morbidity and mortality in patients with AML receiving remission induction therapy, increasing the importance of prophylactic treatment approach. The aim of our study is to compare the effectiveness of posaconazole and itraconazole treatments used in antifungal prophylaxis in patients with AML.

Materials and Methods: In our study, the data of 67 patients who received remission induction therapy with newly diagnosed AML between 2015 and 2019 at Dicle University Medical Faculty Hospital were retrospectively analyzed. 34 of these patients were included in the posaconazole group and 33 were in the itraconazole group. All patients were examined for the development of IFI. While under prophylaxis in the posaconazole and itraconazole groups, the incidence rates of developing IFI were the primary outcome, and the secondary outcome was the 30 and 100-day survival rates and the risks leading to IFI.

Results: 12 (35.2%) patients in the posaconazole group and 20 (60.6%) patients in the itraconazole group were diagnosed with IFI. In the multivariate regression analysis, itraconazole used in antifungal prophylaxis significantly increased the risk of IFI compared to posaconazole (OR: 4.54, 95% CI: 1.16-17.77, $p = 0.030$). When the 100-day survival is compared; 5 (14.7%) patients in the posaconazole group and 14 (42.4%) patients in the itraconazole group died ($p = 0.012$). When the attributable mortality of IFIs is examined, the deaths of 1 (2.9%) patient in the posaconazole group and 4 (12.1%) patients in the itraconazole group were associated with IFI ($p = 1,000$).

Conclusion: It is seen that the comparative studies of posaconazole tablet form with other antifungal agents is few in the literature. It was seen that posaconazole prophylaxis was effective in preventing IFI compared to itraconazole and it would be more beneficial to use posaconazole in AML patients under remission induction chemotherapy.

Keywords: Acute myeloid leukemia, remission induction therapy, antifungal prophylaxis, posaconazole, itraconazole, invasive fungal infection

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Akut Miyeloid Lösemi	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Etyoloji ve patogeneZ	4
2.1.4. Epidemiyoloji.....	11
2.1.5. Sınıflandırma.....	11
2.1.6. Klinik özellikler	13
2.1.7. Laboratuvar özellikleri	14
2.1.8. Tedavi	14
2.2. Febril Nötropeni	17
2.3. Tanımlar	18
2.3.1. Ateş tanımı.....	18
2.3.2. Nötropeni tanımı	18
2.3.3. Enfeksiyon kategorileri.....	19
2.3.4. İnvaziv fungal enfeksiyon.....	19
2.4. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyona Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri	20
2.4.1. Hastalıkla ilişkili faktörler	20
2.4.2. Hasta ile ilişkili faktörler	21
2.4.3. Tedavi ile ilişkili faktörler	22

2.4.4. MASCC skoru.....	23
2.5. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar	25
2.5.1. Epidemiyoloji.....	25
2.5.2. Klinik	26
2.6. İFE Tanı Kriterleri	34
2.6.1. Kanıtlanmış (<i>Proven</i>) İFE.....	34
2.6.2. Yüksek olası (<i>Probable</i>) İFE	36
2.6.3. Olası (<i>Possible</i>) İFE.....	40
2.7. Antifungal Tedavi Stratejileri.....	40
2.7.1. Profilaktik yaklaşım	40
2.7.2. Ampirik tedavi	41
2.7.3. Preemptif tedavi	42
2.7.4. Hedefe yönelik tedavi.....	42
2.8. Antifungal Profilakside Kullanılan Bazı İlaçlar	43
2.8.1. Flukonazol	43
2.8.2. İtrakonazol	43
2.8.3. Posakonazol	44
2.8.4. Vorikonazol.....	45
2.9. Antifungal Profilaksinin Zamanlaması	45
3. MATERYAL VE METOT.....	46
3.1. Çalışma Dizaynı	46
3.2. Tanımlar	47
3.3. Sonuçlar.....	48
3.4. İstatiksel Analiz	48
4. BULGULAR	50
4.1. Temel Özellikler	50
4.2. Profilaksi Başarısızlığı ve İnvazif Fungal Enfeksiyon.....	56
4.3. İnvazif Fungal Enfeksiyon İçin Risk Faktörleri	58
4.4. Sağkalım Verileri.....	59
4.5. İFE ile İlişkili Ölüm Verileri	61
5. TARTIŞMA.....	62
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	70
7. KAYNAKÇA	71

TABLÖLAR

Tablo 1. AML Gelişimine Sebep Olan Majör Durumlar	5
Tablo 2. Sitogenetik Olarak Normal Akut Miyeloid Lösemide Sıklıkla Mutasyona Uğramış Genler	10
Tablo 3. Fransa-Amerika-Britanya (FAB) sınıflaması	12
Tablo 4. Akut Lösemi ve Myeloid neoplazmların DSÖ sınıflandırması	12
Tablo 5. MASCC Skorlama Sistemi	24
Tablo 6. Kanıtlanmış İnvazif Fungal Enfeksiyon Tanı Kriterleri	35
Tablo 7. Yüksek Olası İnvaziv Küf Hastalıkları	38
Tablo 8. Diğer Yüksek Olası İnvazif Hastalıklar	39
Tablo 9. Hastaların Temel Özellikleri	51
Tablo 10. Hastaların Antifungal Profilaksi, Tedavi ve Mortalite Özellikleri	53
Tablo 11. Antifungal profilaksi özellikleri.....	55
Tablo 12. İnvazif Fungal Enfeksiyon ve Ampirik Antifungal Tedavi İnsidansı.....	56
Tablo 13. İnvazif Fungal Enfeksiyon İlişkili Faktörler	58
Tablo 14. İnvazif Fungal Enfeksiyon İçin Risk Faktörleri	59
Tablo 15. 30 Günlük Sağkalım.....	59
Tablo 16. 100 Günlük Sağkalım.....	60
Tablo 17. Sağkalım Ortalamaları, Kaplan Meier Analizi	60
Tablo 18. Ölüm Sebebinin İFE ile İlişkisi	61

ŞEKİLLER

Şekil 1. Antifungal Tedavi Stratejileri 42

Şekil 2. Posakonazol ve İtrakonazol Gruplarının 100 Günlük Yaşam Eğrileri..... 61



KISALTMALAR

AML	Akut Miyeloid Lösemi
ALL	Akut Lenfoid Lösemi
APL	Akut Promiyelositik Lösemi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
EORTC/MSG	European Organization For Research And Treatment of Cancer Mycoses
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
HBYS	Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
İFE	İnvazif Fungal Enfeksiyon
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
KML	Kronik Miyeloid Lösemi
KNL	Kronik Nötrofilik Lösemi
MDS	Miyelodisplastik Sendrom
MASCC	The Multinational Association For Supportive Care in Cancer
MDRO	Multidrug Resistant Organizma
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
SVK	Santral Venöz Katater
SPSS	Statistical Package For The Social Sciences
THD	Türk Hematoloji Derneği
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

1. GİRİŞ

İnvazif fungal enfeksiyonlar (İFE) bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. İnvazif fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisinin zor olması, yüksek duyarlılığa sahip tanı yöntemlerinin mevcut olmaması, tanı konulsa dahi tedavi başarısının düşük olması profilaktik tedavilerin önemini arttırmaktadır. AML tanılı hastalar hem hastalığın ağırlığı hem de sitotoksik kemoterapiler nedeniyle İFE açısından yüksek risk taşımaktadır. Yaptığımız çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde 2015 ve 2019 yılları arasında remisyon indüksiyon tedavisi almış olan yeni tanılı AML hastalarında antifungal profilakside kullanılan Posakonazol tablet ve İtrakonazol kapsül tedavilerinin etkinliğini karşılaştırma amaçlanmaktadır. Çalışma sonucunda elde edilecek verilerle profilaktik verilen ilaçların İFE gelişmesi ve mortalite üzerindeki etkinliği değerlendirilecektir. Bununla birlikte İFE gelişiminde risk faktörleri de irdelenerek literatüre katkı sağlanacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Miyeloid Lösemi

2.1.1. Tanım

Akut miyeloid lösemi (AML), hematopoietik sistemin proliferatif, klonal, anormal şekilde farklılaşmış ve bazen kötü farklılaşmış hücreleri tarafından kemik iliği, kan ve diğer dokuların infiltrasyonu ile karakterize olan bir kanser türüdür(1). Bu nedenle kemik iliğinde lösemik hücre infiltrasyonuna, hemen hemen değişmez bir şekilde anemi ve trombositopeni eşlik eder. Toplam beyaz küre sayısına bağlı olarak mutlak nötrofil sayısı düşük veya normal olabilir(2). 50 yıl önce tedavi edilemez olmasına rağmen, AML artık 60 yaş ve altındaki yetişkin hastaların %35 ila 40'ında ve 60 yaşından büyük hastaların %5 ila 15'inde tedavi edilmektedir(1).

Yoğun kemoterapi alamayan yaşlı hastalarda sonuç, sadece 5 ila 10 aylık bir sağkalımla birlikte iç karartıcı olmaya devam etmektedir. AML'nin sitogenetik heterojenliği 30 yılı aşkın süredir tanınmasına rağmen, hastalığın muazzam moleküler heterojenliği son 15 yılda giderek daha belirgin hale geldi. Bu biyolojik heterojenliğin prognostik önemi kabul edilmektedir, ancak bu yeni bilginin geliştirilmiş terapiye çevrilmesi yeni başlamaktadır(1).

2.1.2. Tarihçe

İlk belgelenmiş akut lösemi vakası Friedreich'e atfedilir, ancak Ebstein, 1889'da akut lösemi terimini kullanan ilk kişidir. 1878'de, kemik iliğinin kan hücresi üretim yeri olduğunu öne süren Neumann, ilk olarak löseminin kemik iliğinden kaynaklandığını ve miyelojen lösemi terimini kullandığını öne sürdü. Ehrlich'in çalışmasının sonucunda polikromatik boyamayı bulması, Naegeli'nin miyeloblast ve miyelosit tanımlaması ve Hirschfield tarafından eritrositlerin ve lökositlerin ortak kökeninin ilk kez ifade edilmesi, hastalığa ilişkin mevcut bilgilerimizin temelini oluşturur.

Theodor Boveri 1914'te kanser gelişiminde kromozomların rolü olabileceğini öne sürmüştü. 1950'lerde insan kanser hücrelerinin kromozomlarının bir dizi teknik gelişmeyle incelenmesi sağlandı. Daha sonra, bir G grubu kromozomunun, Kronik Miyeloid Lösemi (KML) olan hastaların hücrelerinde sürekli olarak önceden kısaltılmış uzun bir kola sahip olduğunun keşfi, kromozom anormalliklerinin spesifik olarak bir kanser fenotipine bağlanabileceği görüşünü destekledi. Bu bulguyu, tek tek kromozomların spesifik tanımlanmasını ve bir translokasyon, inversiyon veya delesyon oluşumunda kırıldıkları noktayı artıran, kromozomların bantlanmasının tespiti izledi. Bu teknolojik ilerleme, kanser sitogenetiğinin gücünü açığa çıkardı ve yalnızca mikroskop altındaki hücrelerin (fenotip) görünümüne değil, aynı zamanda kromozomal veya genetik anormalliklerine (genotip) dayalı bir lösemi çalışması dönemi başlattı. İnsan genom projesinin tamamlanması, gen değişikliklerinin tanımlanmasının özgüllüğünü daha da artırdı. Bu ilerlemeler, spesifik lösemi alt tiplerinin moleküler patolojisinin daha net anlaşılmasına, AML çalışması için tanısal ve prognostik yöntemlerin geliştirilmesine ve tedavi için moleküler hedeflerin tanımlanmasına izin verdi.

Holland, Ellison ve meslektaşları tarafından 1960'ların sonlarında AML tedavisi için ilk potent ilaç olan arabinozil sitozin (sitarabin) keşfedildi. 1970'lerin başlarına gelindiğinde ise yine aynı grup tarafından 7 günlük sitozin arabinosid ve 3 günlük daunorubisin kombinasyonunun (7 artı 3 rejimi) uygulamaya konulması AML için etkili yeni bir tedavi dönemini açtı. Bu ilaç kombinasyonu ve benzerleri, 40 yıldan fazla bir süredir tedavinin temel dayanağı olmaya devam etmektedir. 1977'de Thomas ve meslektaşları tarafından AML için iyileştirici bir tedavi olarak allojenik ilik (kök hücre) naklinin tanımı, uygun AML hastalarını iyileştirmek için bir yöntem olarak hematopoietik kök hücre nakli çağını başlattı(2).

2.1.3. Etyoloji ve patogenezi

2.1.3.1. Çevresel faktörler

AML gelişimine sebep olan majör durumlar **Tablo 1**'de listelenmiştir. Sadece dört çevresel faktör, nedensel ajan olarak sıralanabilir. Bunlar; yüksek doz radyasyona maruz kalma, kronik yüksek doz benzen maruziyeti (milyonda ~ 40 parça [ppm] -yıl), kronik tütün içimi ve kemoterapötik (DNA'ya zarar veren) ajanlar(2).

Riski artıran endojen bir faktör ise obezitedir. Kuzey Amerika'daki çalışmalar, vücut kitle indeksi artmış kadın ve erkeklerde AML (özellikle akut promiyelositik lösemi) riskinin arttığını göstermektedir. Kesin mekanizmalar hala belirsizdir, ancak kısmen yüksek leptin seviyeleri, azalmış adiponektin seviyeleri, kısaltılmış telomerler ve obez kişilerde henüz bilinmeyen faktörler ile ilişkili olabilir(3).

Tablo 1. AML gelişimine sebep olan majör durumlar(2)

Çevresel faktörler
Radyasyon
Benzen
Alkilleyici ajanlar, topoizomeras II inhibitörleri ve diğer sitotoksik ilaçlar
Tütün içimi
Edinilmiş hastalıklar
<i>Klonal miyeloid hastalıklar</i>
Kronik miyelojenöz lösemiler (KML, KMML, KNL, vb.)
Birincil miyelofibroz
Esansiyel trombositemi
Polisitemi vera
Klonal sitopeniler
Oligoblastik miyelojenöz lösemi
Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri
Diğer hematopoetik bozukluklar
Aplastik anemi
Eozinofilik fasiit
Miyelom
Diğer bozukluklar
İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu
Langerhans hücreli histiyositoz
Tiroid bozuklukları
Poliendokrin bozuklukları
Kalıtsal veya doğuştan gelen durumlar
AML'li hasta ile kardeş olmak
Amegakaryositik trombositopeni, konjenital
Ataksi-pansitopeni
Bloom sendromu
Konjenital agranülositoz (Kostmann sendromu)
Kromozom 21q ile kronik trombositopeni
mikrodelesyon
Diamond-Blackfan sendromu
Down Sendromu
Dubowitz sendromu
Diskeratoz doğuştan
Ailevi (saf, sendromik olmayan)
Ailevi trombosit bozukluğu
Fanconi anemisi
MonoMAC ve Emberger sendromları (GATA2 mutasyonları)
Naxos sendromu
Nörofibromatoz
Noonan sendromu
Polonya sendromu
Rothmund-Thomson sendromu
Seckel sendromu
Shwachman sendromu
Werner sendromu (progeria)
Wolf-Hirschhorn sendromu
WT sendromu
Çevresel faktörler
AML, akut miyelojenöz lösemi; KML, kronik miyelojenöz lösemi; KMML, kronik miyelomonositik lösemi; KNL, kronik nötrofilik lösemi; MonoMAC, monositopeni ve mikobakteriyel enfeksiyonlar.

2.1.3.2. Kronik malign neoplazmdan evrimleşme

AML, KML, kronik miyelomonositik lösemi, kronik nötrofilik lösemi (KNL), polisitemia vera, primer miyelofibroz, esansiyel trombositeni ve klonal sitopeni veya oligoblastik miyelojenöz lösemi dahil olmak üzere multipotansiyel bir hematopoietik hücrenin diğer klonal bozukluklarının ilerlemesinden gelişebilir. Klonal sitopeni veya oligoblastik miyelojenöz lösemi miyelodisplastik sendrom (MDS) formları olarak kabul edilir(2).

2.1.3.3. Yaşlanma ve akut miyeloid lösemi, ilgili somatik mutasyonlar

Sağlıklı bireylerin kanında lösemi veya lenfomaya özgü çok düşük kopya numaralı gen mutasyonları tespit edilmiştir. Kan hücresi DNA dizisi verilerinin analizinin yapılmasıyla kanserle ilişkili genlerde, 77 kan hücresine özgü mutasyon tanımlanmıştır. Bunların çoğu ileri yaşla ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyonların büyük çoğunluğu, 19 lösemi ve/veya lenfoma ile ilişkili genden kaynaklandı ve dokuzu tekrarlayan şekilde mutasyona uğramıştı (DNMT3A, TET2, JAK2, ASXL1, TP53, GNAS, PPM1D, BCORL1 ve SF3B1). Çok küçük bir kan hücresi fraksiyonunda ek mutasyonlar bulundu. Bu bulguların hematolojik malignitelerdeki mutasyonlarla karşılaştırılması, diğer tekrarlayan mutasyona uğramış genleri tanımlanmasını sağlamıştır. Sağlıklı bireylerin yüzde 2'sinden fazlasının kan hücreleri (70 yaşın üzerindeki kişilerin %5 ile 6'sı), klonal hematopoetik genişlemeye neden olabilecek premalign olayları temsil edebilen mutasyonlar içerir. Bu durum kısmen yaşa bağlı AML insidansını açıklayabilir(2).

2.1.3.4. Predispozan hastalıklar

AML gelişen hastalar, aplastik anemi (poli veya oligoklonal T hücre bozukluğu), miyelom (monoklonal B hücresi bozukluğu) veya nadiren AIDS (HIV kaynaklı poliklonal T hücre bozukluğu) gibi miyeloid olmayan bir hastalığa yatkın olabilir. Langerhans hücreli histiyositoz, immün tiroid hastalıkları ve ailesel poliendokrin bozukluk ve AML arasında ilişki bildirilmiştir. Bazı kalıtsal durumlar, artmış AML riski taşır (**Tablo 1**).

Kalıtsal sendromlarda, en az birkaç patojenik gen değişikliği türü temsil edilir: DNA onarım kusurları, örneğin Fanconi anemisi; ikinci bir mutasyonu destekleyen duyarlılık genleri, örneğin, ailesel trombosit sendromu; tümör baskılayıcı kusurları, örneğin diskeratoz konjenita; ve bilinmeyen mekanizmalar, örneğin ataksi-pansitopeni. Yapılan çalışmalarda enfeksiyon veya otoimmün hastalıklar gibi kronik immün stimülasyonla sonuçlanan herhangi bir bozukluğun AML ve MDS ile ilişkili olabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır(2).

2.1.3.5. Moleküler patogeneze

AML'nin moleküler patogenezi henüz tam olarak tanımlanmamıştır. AML, ilkel bir hematopoietik çok potansiyelli progenitör hücrede veya çok nadiren, daha farklılaşmış, daha sınırlı bir progenitör hücrede bir dizi somatik mutasyondan kaynaklanır. Genç bireylerde bazı monositik lösemi, promiyelositik lösemi ve AML vakaları, soy kısıtlamaları olan (progenitör hücre lösemi) bir progenitör hücrede ortaya çıkabilir(4). Diğer morfolojik fenotipler ve yaşlı hastalar muhtemelen ilkel çok potansiyelli bir hücreden kaynaklanan bir hastalığa sahiptir. AML hücrelerinde genom dizilimine bakıldığında, çoğu mutasyonun, başlangıç driver mutasyonunun edinilmesinden önce rastgele gerçekleştiğini ve her klona bir mutasyon geçmişi verdiğini gösterir. Dirençli AML vakalarında, bazen bir arada var olan iki baskın klon görülebilir; biri kemoterapiye duyarlı ve biri kemoterapiye dirençlidir. Bu da refrakter veya nükseden AML vakalarının, kurucu klonların tamamlanmamış bir şekilde ortadan kaldırılmasını temsil ettiğini ve ilişkisiz klonların ortaya çıkmadığını gösterir(2).

Çoklu kromozom sapmalarına sahip AML, her zaman kritik derecede kısa telomerler ile karakterizedir. Yaşa bağlı kritik telomer kısalması, AML patogenezinde kromozom dengesizliği oluşturmada rol oynamaktadır. Lösemik hücreler, telomerik DNA uzunluğunda değişken şekilde azalma gösterir ve remisyon sırasında kan hücrelerinde telomer uzunluğu daha fazladır(5).

Somatik mutasyon, hastaların büyük bir bölümünde kromozomal translokasyondan kaynaklanır. Translokasyon, bir protoonkojenin kritik bir bölgesinin

yeniden düzenlenmesiyle sonuçlanır. İki genin bölümlerinin füzyonu genellikle transkripsiyon ve translasyon süreçlerini engellemez; bu nedenle füzyon onkojeni, anormal yapısı nedeniyle normal bir hücre yolunu bozan ve hücrenin malign dönüşümüne yatkın hale getiren bir füzyon proteinini kodlar. Mutant protein ürünü genellikle bir transkripsiyon faktörü veya transkripsiyon yolundaki, kan hücresi progenitörlerinin büyüme oranını veya hayatta kalmasını ve bunların farklılaşmasını ve olgunlaşmasını kontrol eden düzenleyici dizileri bozan bir elementtir. Sıklıkla mutasyona uğramış genlerin örnekleri, çekirdek bağlama faktörü (*core binding factor*) (CBF), retinoik asit reseptörü- α (RAR- α), HOX ailesi ve diğerleridir.

Bu birincil mutasyonlar AML'ye neden olmak için yeterli değildir. Örneğin; hematopoietik tirozin kinazlarda Fms benzeri tirozin kinaz 3 (FLT) veya N-RAS ve K-RAS'da ek aktive edici mutasyonlar, etkilenen ilk hücrede proliferatif bir avantaj sağlamak için gereklidir. Lösemik hücrelerde meydana gelen diğer protoonkogen mutasyonları arasında FES, FOS, GATA-1, JUN B, MPL, MYC, p53, PU.1, RB, WT1 (Wilms tümör 1), WNT, NPM1, CEPBA (CCAAT-güçlendirici bağlayıcı protein A) ve diğer genler bulunur(2).

2.1.3.6. Moleküler ve sitogenetik belirteçlerin hastalık ilerlemesine ve terapötik yanıtı etkisi

AML heterojen bir hastalıktır. Sitogenetik ve moleküler belirteçlerin şiddeti tanımlama ve tedavi kararlarını etkileme derecesi, hastalığın ilerlemesinde bireyi veya bir mutasyon kombinasyonunu ilişkilendirmede devam eden iyileştirmelerin bir sonucu olarak hızla değişen bir araştırma alanıdır. AML'de hastalık seyrini tahmin etmek için moleküler belirteçlerin kullanılması karmaşıktır, çünkü bunlar tam olarak belirlenmemiştir ve sıklıkla birbirlerini etkilerler(6).

Genel olarak, akut promiyelositik löseminin (APL) bir özelliği olan t(8/21), inv (16), t(16;16) veya t(15;17) olumlu bir sonucun prediktörleri olarak kabul edilir. Karmaşık karyotip olarak kabul edilen 11q23, t (6; 9), kromozom 5 veya 7 veya inv3 (t3;3)

anormallikleri kötü bir sonuçla ilişkilidir. Geri kalan sitogenetik anormallikler ve normal karyotipli hastalar orta derecede riskli kabul edilir(7).

2.1.3.7. Diğer kazanılmış mutasyonlar

Yaklaşık olarak AML’li hastaların %45’i normal karyotipe sahiptir. Sekanslama NPM1, DNMT1, FLT3, KIT, CEBPA, TET2 ve diğerlerindeki mutasyonların tanısal ve prognostik sonuçlara sahip olabileceğini göstermiştir(2).

Kanser genomu atlası araştırma ağı tarafından yapılan bir çalışmada, 200 AML vakasında tam genom veya tam egzom dizilimi yapıldığında, genlerde ortalama 13 mutasyon olduğu bulundu. Toplam 23 gen mutasyona uğramıştır. Patogenezle ilgili olduğu düşünülen dokuz gen kategorisi vardı: (1) transkripsiyon-faktör füzyonları, (2) nükleofozmin, tümör baskılayıcı, (3) DNA metilasyonu ile ilgili, (4) sinyal verme, kromatin değiştirme, (5) transkripsiyon- faktör, (6) kohezyon kompleksi ve (7) spliceozom kompleksi genleri(8).

Sitogenetik olarak normal olan AML hastalarında sıklıkla saptanan mutasyonlar **Tablo 2’**de listelenmiştir(2).

Tablo 2. Sitogenetik olarak normal AML’de sıklıkla mutasyona uğramış genler (2)

Mutasyona Uğramış Gen	Normal Karyotipli AML’de Yaklaşık Sıklığı (%)	Anlamı	Yorumlar
<i>NPM1</i>	50	Faydalı sonuç	AML’de en sık mutasyona uğramış gen. Bu mutasyon mutasyona uğramış FLT3-ITD yokluğunda meydana gelirse ilk remisyonda allojenik transplantasyona gerek yoktur
<i>FLT3 ITD</i>	40	Az faydalı sonuç	
<i>DNMT3A</i>	20	Az faydalı sonuç	Normal sitogenetiği olan AML hastalarında daha sık görülür. Mutant NPM1, FLT3-ITD ve IDH1, yabani tip DNMT3A’ya sahip olanlara kıyasla DNMT3A mutasyonu olan AML hastalarında daha sık bulunmuştur.
<i>RUNX1</i>	15	Az faydalı sonuç	
<i>TET2</i>	15	Az faydalı sonuç	FLT3-ITD mutasyonu yokluğunda mutasyona uğramış TET2’nin NPM1 mutasyonu ile çakışması, daha az elverişli bir sonucu öngörür
<i>CEBPA</i>	15	Faydalı sonuç	Yalnızca olumlu sonuçlarla ilişkili çift mutasyonlu vakalar
<i>NRAS</i>	10	Prognosta minimum etki	
<i>IDH1 or IDH2</i>	10	Sonuca az etki	Normal sitogenetiğe sahip AML hastalarında daha sık. Sıklıkla NPM1 ile ilişkilidir. FLT3-ITD’siz mutasyona uğramış NPM1 ile mevcutsa advers prognostik faktör.
<i>MLL-PTD</i>	8	Az faydalı sonuç	
<i>WT1</i>	6	Az faydalı sonuç	Kadınlarda erkeklere göre daha sık (% 6,6’ya karşı % 4,7; P = 0,014) ve 60 yaşın üzerindeki hastalarda (P <0,001) <60 hastalarda daha sık
<i>LT3-TKD</i>	6	Sonuca az etki	FLT3-ITD inhibitörü kullanımından sonra görünebilir
<i>AML, akut miyeloid lösemi; CEBPa, CCAAT/enhancer binding protein alpha; DNMT3A, DNA methyltransferase 3A; FLT, FMS-like tyrosine kinase; IDH, isocitrate dehydrogenase; ITD, internal tandem duplication; MLL, myeloid-lymphoid (mixed-lineage) leukemia; NPM, nucleophosmin; PTD, partial tandem deletion; RAS, rat sarcoma; RUNX, Runt-related transcription factor; TET, ten-eleven translocation; TKD, tyrosine kinase domain; WT, Wilms tumor.</i>			

2.1.4. Epidemiyoloji

AML, neonatal dönemde baskın lösemi formudur ancak çocukluk ve ergenlik dönemindeki vakaların küçük bir oranını temsil eder. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 20.000 yeni AML vakası ortaya çıkmaktadır. Her yıl ortaya çıkan yeni lösemi vakalarının yaklaşık yüzde 35'ini temsil etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 12.000 AML hastası, hastalığın sonucunda ölüyor. 1 yaşından küçük bebeklerde AML görülme oranı yaklaşık olarak 100.000'de 1.5'tir, 5-9 yaşları arasında 100.000 çocukta yaklaşık 0.4'e düşer, 25 yaşına kadar kademeli olarak 100.000 nüfus başına yaklaşık 1 kişiye yükselir ve daha sonra katlanarak artar. Bu oran 80-90 yaşlarına gelindiğinde ise 100.000 kişide yaklaşık 25'e ulaşır(2). Tüm yaşları içeren insidans yıllık 100.000'de 4.3'tür. AML, çocuklarda akut lösemilerin yüzde 15 ila 20'sini ve yetişkinlerdeki akut lösemilerin yüzde 80'ini oluşturur. Erkeklerde biraz daha yaygındır(9).

2.1.5. Sınıflandırma

AML varyantları, polikromatik boyalar ve histokimyasal reaksiyonlar kullanılarak periferik kan yaymalarının morfolojik özellikleriyle, yüzey belirteçlerine karşı monoklonal antikorlar veya yukarıda tartışıldığı gibi spesifik kromozom translokasyonlarının veya diğer moleküler değişikliklerin varlığıyla tanımlanabilir(2).

AML için yaygın olarak iki sınıflandırma sistemi kullanılmaktadır. Fransız-Amerikan-İngiliz (FAB) sınıflandırma sistemi, spesifik immünotipleri tanımlamak için morfolojiye dayanmaktadır(10) (**Tablo 3**). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması, kromozom translokasyonlarını ve displazi kanıtlarını gözönüne almaktadır(11) (**Tablo 4**).

Tablo 3. Fransa-Amerika-Britanya (FAB) sınıflaması(10)

FAB Subtipi	Adı	Erişkin AML Hastaları (%)
M0	Differansiye olmayan akut myeloblastik lösemi	5
M1	Akut myeloblastik lösemi-minimal maturasyonlu	15
M2	Akut myeloblastik lösemi-maturasyonlu	25
M3	Akut promyelositik lösemi	10
M4	Akut myelomonositik lösemi	20
M4eos	Akut myelomonositik lösemi-eozinofili ile birlikte	5
M5	Akut monositik lösemi	10
M6	Akut eritroid lösemi	5
M7	Akut megakaryositik lösemi	5

Tablo 4. Akut lösemi ve myeloid neoplazmların DSÖ sınıflandırması(11)

Akut myeloid lösemi ve ilişkili neoplazmlar
AML- tekrarlayan genetik anormalliklerle
AML, t(8;21) (q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1 ile birlikte
AML, inv(16)(p13.1;q22) or t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11 ile birlikte
APL, PML-RARA ile
AML, t(9;11) (p21.3;q23.3);MLLT3-KMT2A ile birlikte
AML, t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214 ile birlikte
AML, inv(3)(q21.3;q26.2) or t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM ile birlikte
AML (megakaryoblastik), t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1 ile birlikte
Geçici varlık: AML, BCR-ABL1 ile birlikte
AML, NPM1 mutasyonu ile birlikte
AML, CEBPA'nın biallelik mutasyonu ile birlikte
Geçici varlık: AML, RUNX1 ile birlikte
AML, Miyelodisplazi ile ilişkili değişikliklerle
Tedaviye bağlı myeloid neoplazmalar
AML, NOS
AML, minimal diferansiasyon ile birlikte
AML, maturasyon olmadan
AML, maturasyonlu
Akut myelomonositik lösemi
Akut monoblastik/monositik lösemi
Saf eritroid lösemi
Akut megakaryoblastik lösemi
Akut bazofilik lösemi
Myelofibrozis ile birlikte akut panmyelozis
Miyeloid sarkoma
Down sendromu ile ilişkili myeloid proliferasyonlar
Transient anormal myelopoezis (TAM)
Down sendromu ile ilişkili myeloid lösemi

2.1.6. Klinik özellikler

AML'nin başlangıcına işaret eden belirti ve bulgular arasında solukluk, yorgunluk, halsizlik, çarpıntı ve efor sırasında nefes darlığı bulunur. Bu belirti ve bulgular aneminin gelişimini yansıtır. Kolay morarma, peteşi, burun kanaması, dişeti kanaması, konjunktival kanamalar ve deri yaralanmalarından kaynaklanan uzun süreli kanamalar trombositopeniyi yansıtır ve hastalığın sık görülen erken belirtileridir. Çok seyrek olarak gastrointestinal, genitoüriner, bronkopulmoner veya santral sinir sistemi (SSS) kanaması hastalığın başlangıcında meydana gelir.

Deride yaraların piyojenik enfeksiyonları sık görülür. Sinüzit, pnömoni, piyelonefrit ve menenjit gibi başlıca enfeksiyonlar, hastalığın başlangıcında nadir görülen durumlarıdır, çünkü 500 mm^3 'ün altındaki mutlak nötrofil sayıları kemoterapi başlayıncaya kadar nadirdir. Kemoterapi sonrası nötropeni ve monositopeninin yoğunlaşması ile majör bakteriyel, fungal veya viral enfeksiyonlar daha sık hale gelir. İştahsızlık ve kilo kaybı sık görülen bulgulardır. Tanı anında birçok hastada ateş mevcuttur. Hastaların yaklaşık dörtte birinde palpe edilebilen splenomegali veya hepatomegali görülür. Lenfadenopati, AML'nin monositik varyantı dışında oldukça nadirdir.

Lösemik blast hücreleri vücutta dolaşır ve çoğu dokuya girebilir. Bu hücrelerin farklı organlarda toplanması işlevsel rahatsızlıklara neden olabilir. Ekstramedüller tutulum en çok monositik veya miyelomonositik lösemide görülür. Organ tutulumlarında farklı bulgular karşımıza çıkabilir. Örneğin; cilt tutulumuna bağlı lezyonlar (makül, papül, vezikül vs.), göz tutulumunda optik sinir infiltrasyonu, diş eti infiltrasyonu, barsak tutulumuna bağlı apandisiti taklit eden bulgular, solunum yolunun infiltrasyonuna bağlı laringeal obstrüksiyon, kalpte aritmiler, kemik ağrıları veya artrit gibi osteoartiküler bulgular, santral veya periferik sinir sistemi infiltrasyonunda ise meningeal tutulum görülebilir(2).

2.1.7. Laboratuvar özellikleri

Anemi neredeyse değişmeyen bir özelliktir. Eritrositlerin ömrü biraz kısalabilir, ancak aneminin temel nedeni yetersiz eritrosit üretimidir.

Trombositopeni neredeyse her zaman tanı anında mevcuttur. Trombositopeninin mekanizması, yetersiz üretim ve trombositlerin sağkalımının azalmasıdır. Tanı anında hastaların yarısından fazlasının trombosit sayısı $50 \times 10^9 / L$ ($50,000 \text{ mm}^3$) 'den azdır.

Tanı anında hastaların yaklaşık yarısında toplam lökosit sayısı $5 \times 10^9 / L$ ($50,000 \text{ mm}^3$) 'den azdır. Vakaların yarısından fazlasında tanı sırasında mutlak nötrofil sayısı $1 \times 10^9 / L$ ($10,000 \text{ mm}^3$) 'den azdır. Toplam lökosit sayısı çok yüksek olan hastalarda düşük oranda olgun nötrofil vardır, ancak normal bir mutlak nötrofil sayısına sahip olabilir. Hipersegmente, hiposegmente ve hipogranüler olgun nötrofiller mevcut olabilir.

Miyeloblastlar neredeyse her zaman kanda bulunur, ancak şiddetli lökopenik hastalarda nadir görülebilir. Klasik lösemik blast hücreleri agranülerdir, ancak açık progranülositlere kadar değişen agranüler ve hafif granüler hücreler dahil olmak üzere olgunlaşmamış hücrelerin karışımları görülebilir. Auer çubukları, azurofilik granüllerden türeyen yaklaşık 1.0 ila 1.5 μm uzunluğunda ve 0.5 μm genişliğinde eliptik sitoplazmik inklüzyonlardır. Bu inklüzyonlar, vakaların yaklaşık yüzde 15'inin blast hücrelerinde mevcuttur.

Kemik iliği incelemesinin her zaman lösemik blast hücreleri içerir. İlik hücrelerinin yüzde 3 ila 95'i tanı veya nüks anında blasttır(2).

2.1.8. Tedavi

2.1.8.1. Genel ilkeler

AML'nin klasik tedavisi, indüksiyon aşaması olarak adlandırılan bir başlangıç tedavisini içerir. İndüksiyon, birden fazla ajanın eşzamanlı kullanımını veya “zamanlanmış sıralı tedavi” adı verilen planlanmış bir tedavi sırasını içerebilir. Bir remisyon elde edildiğinde, remisyon durumunu korumak için daha fazla tedavi endikedir.

Remisyon, mikroskopi ve akış sitometrisi ile değerlendirildiği üzere kemik iliğindeki lösemik hücre popülasyonunun ortadan kaldırılması ve kanda normal veya hemen hemen normal bir beyaz küre, hemogloblin ve trombosit konsantrasyonları ile sonuçlanan ilik hematopoezinin yeniden düzenlenmesi olarak tanımlanır. İndüksiyon sonrası tedavi, hastanın performans durumuna ve risk faktörlerine bağlı olarak sitotoksik kemoterapi, kemik iliği transplantasyonu (KİT) veya düşük doz idame kemoterapisinden oluşabilir. Nüks meydana gelirse, tedavi seçenekleri farklı kemoterapi rejimlerini, allojenik KİT transplantasyonunu veya diğer araştırma rejimlerini içeren seçenekler değerlendirilir.

AML hastalarının çoğuna tanıdan hemen sonra tedaviye girmeleri tavsiye edilmelidir. Teşhisten tedaviye kadar geçen süre uzadıkça 60 yaşın altındaki hastalar daha kötü sonuç alır. Yaşlı hastalarda remisyon oranları daha düşük olmasına rağmen, önemli bir kısmı remisyona girmektedir. Yaş, kendi başına tedavi için bir kontrendikasyon değildir. Hemorajik belirtiler, şiddetli anemi veya enfeksiyonlar gibi ilişkili sorunlar eş zamanlı olarak tedavi edilmelidir(2).

2.1.8.2. Remisyon indüksiyon tedavisi

Türk Hematoloji Derneği(THD)'nin 2011 yılında hazırladığı “Akut lösemilerde tanı ve tedavi kılavuzu” AML hastalarının tedavilerinin düzenlenmesi ile ilgili önerilerde bulunmuştur(12). Kılavuz altmış yaş altı (<60) hastalarda remisyon indüksiyon tedavisini şu şekilde önermiştir;

- “Sitarabin (ARA-C) 100-200 mg/m²/gün (7 gün) devamlı infüzyon şeklinde olmalıdır (önerilen doz 100 mg/m²/gün)”
- “Daunorubisin dozu 60-90 mg/m²/gün (3 gün) olmalı (minimum doz 60 mg/m²), veya idarubisin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya mitoxantrone 10-12 mg/m² 2/gün (3 gün)”

7+3 tedavisi olarak adlandırılan bu tedavi, yaklaşık 50 yıldan bu yana AML tedavisindeki önemini korumaktadır.

THD kılavuzu, tam yanıt sonrası tedavinin risk değerlendirmesi yapılarak şu şekilde yapılmasını önermiştir;

- “İyi risk sitogenetik grubu:
 - Yüksek doz sitarabin 3 g/m^2 12 saatte bir (3 saatte infüzyon) olacak şekilde, 1., 3., 5. günler yüksek doz sitarabin (HIDAC) 3-4 siklus uygulanır”
- “Orta risk sitogenetik grubu:
 - Transplantasyon riski düşük-orta olan ve HLA tam uyumlu akraba vericisi olan olgularda allojenik kök hücre nakli veya
 - Hastanın vericisi yoksa 1-2 siklus HIDAC sonrası otolog kök hücre transplantasyonu veya
 - HIDAC 3-4 siklus uygulanır”
- “Kötü risk sitogenetik grubu:
 - Allojenik kök hücre nakli (Tam uyumlu akraba verici veya akraba dışı verici) veya
 - Transplantasyon şansı yoksa klinik araştırma protokolleri veya 1-2 siklus HIDAC sonrası otolog kemik iliği nakli uygulanır”

THD kılavuzu 60 yaş üzeri (≥ 60) AML’li hastalar için tedavi seçiminde sadece kronolojik yaşın kullanılmasından ziyade hastanın performans durumu, klinik özellikleri, sitogenetik risk grubu ve birlikte olan diğer hastalıkları dikkate alınmasını istemiştir. Ciddi komorbidite durumunda sadece destek tedavisi önermektedir. Diğer olgular için ise şu yaklaşımları önermektedir:

- “60-75 Yaş Arası Hastalar:

- Standart doz (100-200 mg/m²/gün) sitarabin (7 gün) sürekli infüzyon + idarubisin 12 mg/m²/gün 3 gün veya daunorubisin 45-60 mg/m²/gün 3 gün (60-65 yaş grubunda daunorubisin 90 mg/m²/gün dozu tercih edilebilir) veya
- Düşük yoğunluklu tedavi; derialtı sitarabin, azasitidin, desitabin veya
- Orta yoğunluklu tedavi; Klofarabin veya
- Çalışma protokolü varsa hasta çalışma protokolüne yönlendirilir.
- Kötü sitogenetik risk grubunda olan hastalar, varsa çalışma protokollerine alınır ya da destek tedavisi verilir”
- “75 Yaş Üstü Hastalar:
 - Düşük yoğunluklu tedavi (subkutan sitarabin, azasitidin, desitabine veya
 - Destek tedavisi (Hidroksiüre ve transfüzyon desteği) veya
 - Standart tedavi “7+3” (Ciddi komorbiditesi olmayan olgularda uygulanabilir)”
- “60 Yaş Üstü Hastalarda Remisyon Sonrası Tedavi:
 - Standard doz sitarabin 5-7 gün ± antrasiklin (idarubisin veya daunorubisin) 1-2 kür veya
 - İyi risk grubu hastalarda sitarabin 1-1,5gr/m²/gün 4-6 doz 1-2 kür veya
 - Azaltılmış dozda hazırlama rejimi ile allojenik kök hücre nakli veya
 - Düşük yoğunluklu tedavilere (4-6 haftada bir) devam edilir”

2.2. Febril Nötropeni

Ateş ve enfeksiyon nötropeninin sonucunda sıklıkla akut lösemi yada agranulositopeni durumlarında karşımıza çıkan yaklaşık 120 yıldır tanımlanmış bir tablodur(13). Hematolojik kanserlerde kullanılan sitotoksik tedavilerin gelişmesi ile nötropenik ateş tablosunun tanımlanması önemini arttırmıştır. Konak savunma mekanizmalarının en önemli parçalarından biri olan nötrofillerin azalması enfeksiyon

riskini arttırmaktadır. Nötropenin derinliği ve süresi de enfeksiyon riskini etkilemektedir. Nötropenik hastalarda iltihabi yanıt azaldığından çoğu kez enfeksiyonun tek belirtisi olarak ateş karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda ortaya çıkan enfeksiyonlar hızlı ve mortal seyredebileceğinden “febril nötropeni” enfeksiyon hastalıklarının acillerinden biri olarak kabul edilmektedir(14,15).

Yoğun kemoterapi programları ve başarılı kök hücre nakli uygulamaları, trombosit transfüzyonları, koloni stimulan faktör kullanımı, santral kateter yerleştirilmesi, daha geniş spektrumlu ve etkin antimikrobiyallerin kullanımı ve gelişen tanısal teknikler sayesinde hematolojik maligniteli hastalarda yaşam süresi uzamakta; hatta tam kür sağlanabilmektedir. Buna karşın, tüm bu uygulamalar sonucu immunsupresif geçirilen süre uzamakta ve bununla ilişkili olarak da çok sayıda infeksiyöz komplikasyon ve daha fazla sayıda fırsatçı patojen kanser hastalarında önemli mortalite ve morbidite nedeni olmaktadır(16). Febril nötropeniden kaynaklanan ölüm oranı giderek azalmaktadır fakat önemini korumaya devam etmektedir(17)

2.3. Tanımlar

2.3.1. Ateş tanımı

Oral veya aksiller tek sefer 38.3°C ve üstü veya bir saat süreyle 38.0-38.2°C arası sıcaklık ölçümü ateş olarak tanımlanmıştır(17,18)

2.3.2. Nötropeni tanımı

Nötrofil düzeyi 500/mm³'ün altında olan veya nötrofil düzeyi 500-1000/mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500/mm³'ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, nötropenik hastada enfeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörler;

- Derin nötropeni (nötrofil düzeyi <100/ mm³),

- Nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü,
- Nötropeni süresinin > 10 gün olması olarak belirlenmiştir.

Buna rağmen geldiğinde genel durumu bozuk, titreme ile yükselen ateşi ve çok yüksek lökosit sayısı olan hastalar antibiyotik tedavisi başlanması açısından nötropenik kabul edilebilir. Hastaların değerlendirilmesinde kullanılacak lökosit ve nötrofil sayımı doğrudan formülden gözle sayılarak yapılmalıdır. Bu yaklaşım özellikle sınır değerlere sahip hastalarda önem kazanmaktadır(18).

2.3.3. Enfeksiyon kategorileri

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir. Bunlarla ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir.

- Nedeni açıklanamayan ateş: Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmıştır.
- Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik patojenin gösterilemediği enfeksiyon (örneğin; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).
- Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültürü pozitif ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyon(18).

2.3.4. İnvaziv fungal enfeksiyon

İnvazif fungal enfeksiyon (İFE), steril vücut sıvılarının, kanın ve iç organların tutulumuyla nitelenen, morbidite ve mortalitesi yüksek, derin yerleşimli, sistemik bir enfeksiyon olup sıklığı son 20 yıldır tüm dünyada giderek artmaktadır(19). İnvazif fungal enfeksiyonlar, immunsupresif hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmakta ve ağır sağlık bakım masrafına yol açmaktadır(20). Günümüzde İFE'lerin sıklığındaki

artışın en önde gelen nedenleri arasında, kanser ve organ nakli hastaları gibi özel konaklara uygulanan agresif kemoterapiler, santral venöz kateterler gibi invazif araçların kullanımındaki artış, artan immünoşüprese hasta sayısı (kök hücre ve solid organ nakli, HIV enfeksiyonu), antifungal/antimikrobik profilaksi veya tedavi uygulamaları gelmektedir(21).

2.4. Nötropenik Hastalarda Enfeksiyona Zemin Hazırlayan Risk Faktörleri

Nötropenik hastaların izleminde tüm hastalar gelişebilecek komplikasyonlar açısından aynı risk altında değildir. Son yıllarda, hastane izlemi gereksinimi ve seçilecek antibiyotiklerin cins ve verilmiş yolu açısından farklı yaklaşımlara olanak verecek şekilde bu hastaları düşük veya yüksek risk gruplarına ayırma eğilimleri güçlenmiştir(18). Hematolojik maligniteleri olan hastalar arasında enfeksiyonlara karşı klinik duyarlılık çok faktörlüdür. Enfeksiyonların gelişme riski ve ciddiyeti, patojen ile virölans arasındaki karmaşık etkileşim ve konağın bozulmuş savunma mekanizmalarının derecesi ile ortaya çıkar. Enfeksiyon riski genel olarak; (i) hastalıkla ilişkili faktörler, (ii) hastayla ilişkili faktörler ve (iii) tedaviyle ilişkili faktörler olarak üçe ayrılabilir(22).

2.4.1. Hastalıkla ilişkili faktörler

Akut lösemide, normal kemik iliği işlevi yerini, az ya da çok miktarda anormal olgunlaşmış ve düzensiz proliferatif olgunlaşmamış hücrelere bırakarak nötropeni ve bozulmuş granülosit işlevi ile sonuçlanır. Dolaşımdaki bağışıklık hücrelerinde niceliksel azalmanın organizmaları invazif enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale getirdiği iyi bilinmektedir. Ayrıca, olgunlaşmamış miyeloid hücreler, antijene özgü T hücre yanıtını inhibe etme potansiyeline sahiptir. Humoral bağışıklık sistemi de hastalıktan ve tedavilerden etkilenir, bu nedenle hastaların çoğunda immünoglobulin eksikliği olacaktır. IgG ve IgM en çok etkilenen immünoglobulinlerdir ve humoral bağışıklık defekti de tam remisyona ulaşan hastalarda mevcut olabilir. Son olarak, AML hastalarında enfeksiyonların ve sepsisin sıklığı ve şiddeti ALL hastalarına kıyasla çok farklıdır.

İndüksiyon tedavisi, AML hastalarında erken ölümlerle enfeksiyöz komplikasyonlara yol açan daha uzun süreli nötropeniye indükler ve AML hastalarında ALL hastalarına kıyasla önemli ölçüde daha sıktır(22).

2.4.2. Hasta ile ilişkili faktörler

Akut lösemili hastalarda enfeksiyon riskinin değerlendirilmesinde hastanın kendisiyle ilgili özellikler de önemlidir. Yaşın kendisi, akut lösemisinin tedavisi sırasında enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesi için büyük bir risktir. Bağışıklık sisteminin doğal işlevi yaşla, B ve T hücre aktivitelerinin azalmasıyla birlikte azalır. Yaşlı hastalar komorbiditeleri olması durumunda enfeksiyonlara karşı duyarlılıkları artarak, mortalite ve morbidite artışına yol açacaktır. Yaş ve komorbidite varlığı, yoğun bakım ünitesine (YBÜ) yatış riskini artırır ve şiddetli komorbidite, akut lösemi hastalarında erken ölüm için güçlü bir prediktördür ve ölüm genellikle enfeksiyon komplikasyonlarından kaynaklanır.

Son yıllarda, beslenmeye de artan bir odaklanma olmuştur ve yetersiz beslenme ciddi enfeksiyon komplikasyonları için kritik bir risk olarak kabul edilmektedir. Bulantı ve kusma yaygın görülen tedavi yan etkileri olduğundan beslenme sorunları genellikle lösemisinin tedavisiyle bağlantılıdır. Sonuç olarak, azalan gıda alımı ve sonrasında gelişen kilo kaybı enfeksiyon riskini artırır. Başlangıçta düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve tedavi döneminde belirgin kilo kaybı, düşük sağkalım ve hem bakteriyel hem de mantar enfeksiyonları ile ilişkili olan güçlü prognostik göstergelerdir(22).

Ayrıca, akut lösemi hastalarında bulaşıcı komplikasyonların teşhisi ve tedavisi ile ilgili küresel zorlukların da dikkate alınması önemlidir. Örneğin, ALL için tedavi gören çocuklar için enfeksiyonla ilişkili ölüm oranları, düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre 10 kat daha yüksektir. Bunun nedeni, eğitilmiş personel, malzeme, teşhis araçları ve yeterli altyapı eksikliğinin yanı sıra yetersiz beslenme ve birden fazla ilaca dirençli organizma (MDRO) riski gibi birkaç temel faktördür(23).

Ayrıca, yüksek gelirli ülkelerde, sosyoekonomik durum, akut lösemi hastalarında enfeksiyon ve erken komplikasyonlar için bir risk faktörü gibi görünmektedir. Daha büyük

hasta hacmine ve özel kanser merkezlerine sahip merkezlerde daha düşük erken ölüm oranı görülmektedir. Bunun sebebi hastane hizmetlerindeki deneyimlerden ve destekleyici bakımdaki farklılıklardan kaynaklanabilir(24).

2.4.3. Tedavi ile ilişkili faktörler

Akut löseminin tedavisi, genellikle bir kombinasyon rejiminde yüksek doz ilaçlarla yoğun kemoterapi gerektirir ve genellikle haftalarca süren uzun süreli nötropeni ile sonuçlanır. Daha ciddi ve komplike enfeksiyonlar geliştirme riski, nötropenin derecesi ve süresiyle bağlantılıdır. Bu hastalar arasında ciddi enfeksiyon riski aynı derecede değildir. Enfeksiyöz komplikasyonlara artan duyarlılıkla ilişkili faktörler arasında uzamış nötropeni, kurtarma kemoterapisi kullanımı ve nükseden hastalık yer alır.

Mukozal bariyerler bireyi kendisinden farklı olanlardan ayırır ve dış patojenlere karşı ilk savunma hattıdır. Mukozal yüzeylerdeki epitel, seçici paraselüler akıma izin vermeli ve aynı zamanda potansiyel olarak enfeksiyöz ajanların geçişini önlemelidir. Sitotoksik tedavi veya radyoterapi alan lösemi hastaları, genellikle mukozit olarak adlandırılan mukozal bariyer hasarı yaşayacaktır. Bariyer bozulması, kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olma potansiyeline sahip mikroorganizmalar için bir giriş noktası oluşturacaktır. Sonuç olarak enfeksiyonlar, *Streptococcus pneumonia* (*S. pneumonia*) ve *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) gibi daha geleneksel patojenlerden ziyade deri, ağız boşluğu ve gastrointestinal sistemde yaşayan fırsatçı patojenlere bağlı olarak görülmektedir.

Ayrıca, akut löseminin tedavi seyri sırasında hem mukozal bariyer yaralanmalarında hem de geniş spektrumlu antibiyotiklerin ve diğer mikrobiyal ajanların kullanımı sırasında mide-bağırsak bakteriyel kolonizasyonu sıklıkla etkilenmektedir. Bu durum mikrobiyota olarak adlandırılan bağırsak yolunun doğal bakteri florasını etkileyecektir. Ayrıca, tedavi boyunca mikrobiyal çeşitlilik kaybı, enfeksiyon riski ve allojenik KİT yapılması durumunda daha yüksek ölüm riski ile ilişkilidir. *Clostridium difficile*, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımıyla açıkça ilişkilidir ve lösemi hastaları arasında *C. difficile* enfeksiyon riski artar ve artmış mortalite ile ilişkilendirilir. Ek olarak,

antibiyotik kullanımı hastaların çoklu ilaç dirençli mikroorganizmalarla kolonizasyon riskini belirler. MDRO'larla, özellikle *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) ve *Stenotrophomonas maltophilia* (*S. maltophilia*) ile kolonizasyon, AML hastalarında ve allojenik KİT yapılması durumunda enfeksiyon riski ve relapsla ilişkili olmayan mortalite ile açıkça ilişkilendirilmiştir. Bağırsakta kolonizasyon, daha önce özellikle beta-laktamlar ve sefalosporinler olmak üzere antimikrobiyal tedavi kullanımı ve toplam hastanede kalış süresi, geniş spektrumlu beta-laktamaz direnci (ESBL) dahil olmak üzere MDRO'lar için riski daha fazla artırır.

Santral venöz kateterler (SVK'ler), akut lösemili hastaların uygun yönetimi için temel bir araçtır. Bununla birlikte, SVK'ler bakteriler için kan dolaşımına bir giriş kapısıdır ve bakteriyel kolonizasyon için bir potansiyel risk taşımaktadır. SVK'ler kan dolaşımı enfeksiyonları riskini artırır ve enfeksiyon riski SVK takma sayısı ile ilişkilidir. Hastalar özellikle gram pozitif enfeksiyonlara karşı hassastır. Santral hatla ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarının oranının 2/1000 kateter günü olduğu tahmin edilmektedir ve akut lösemide SVK yerleştirmenin geciktirilmesi bulaş riskinin azalmasını etkilemez. Bunun tersine, intravasküler kateterlerin antiseptik kaplaması, kateterle ilişkili kolonizasyonu ve sonraki enfeksiyonları azaltmada etkili olabilir(25). Kanıtlanmamış sepsisi olan lösemi hastalarında SVK'lerin erken çıkarılması her zaman akılda tutulmalıdır. Ayrıca, son yıllarda periferik olarak yerleştirilmiş merkezi kateterlerin kullanımı artmaktadır ve daha düşük kan dolaşımı enfeksiyon riski ile ilişkilidir. 2011-2014 döneminde Çin'den yapılan bir çalışma, kanser hastalarında periferik olarak yerleştirilmiş merkezi kateter kullanımında kan dolaşımı enfeksiyonu riskinin 0.05 / 1000 kateter günü olduğunu ve toplam enfeksiyon riskinin yaklaşık 1/1000 kateter günü olduğunu göstermiştir(22).

2.4.4. MASCC skoru

Febril nötropenik hastaların risk değerlendirmesinde birçok farklı risk belirleme yaklaşımları mevcut olup, en yaygın kullanılan “The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)” skorudur(26). MASCC skoru klinisyene sadece

temel klinik bilgileri kullanarak hızlı şekilde risk değerlendirmesi yapmasını sağlar(18). MASCC skoru hastada febril atak geliştiğinde **Tablo 5**'deki kriterlere göre hesaplanmaktadır. Maksimum skor 26'dır. Skorun ≥ 21 olması komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riski belirler. Düşük riskli vakalarda ciddi tıbbi komplikasyon oranının % 6 ve ölüm oranının % 1'in altında olduğu tahmin edilmektedir(17). MASCC skoru, nötrofil sayısı 500/mm³'ün altında olmak koşulu ile nötropeni derinliği ve süresinden bağımsızdır(18). Düşük riskli febril nötropenik hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir. Ayaktan oral tedavi alacak hastalarda MASCC skorunun ≥ 21 olması ve hastalarda;

- Bulantı-kusma, mukozit gibi oral alımı engelleyen durum olmaması,
- Hastaneye yatış gerektiren komorbidite olmaması,
- Hastaneye her an ulaşabilecek olanaklar bulunması,
- Tedavi uyumluluğu açısından güvenilirlik gerekmektedir(18).

Tablo 5. MASCC skarlama sistemi (26)

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

2.5. Hematolojik Maligniteli Hastalarda İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

2.5.1. Epidemiyoloji

İnvazif fungal enfeksiyon (İFE), steril vücut sıvılarının, kanın ve iç organların tutulumuyla nitelenen, morbidite ve mortalitesi yüksek, derin yerleşimli, sistemik bir enfeksiyon olup sıklığı son 20 yıldır tüm dünyada giderek artmaktadır(19). Günümüzde İFE'lerin sıklığındaki artışın en önde gelen nedenleri arasında, kanser ve organ nakli hastaları gibi özel konaklara uygulanan agresif kemoterapiler, santral venöz kateterler gibi invazif araçların kullanımındaki artış, artan immünoşüprese hasta sayısı (kök hücre ve solid organ nakli, HIV enfeksiyonu), antifungal/antimikrobik profilaksi veya tedavi uygulamaları gelmektedir(21,27).

Yeni immün modifiye edici ilaçların kullanımı, İFE riski taşıyan hastalarda tamamen yeni bir hasta spektrumu ortaya çıkarmıştır. Candida enfeksiyonlarının epidemiyolojisi son on yılda değişim göstermektedir. C. albicans'tan azollere daha az duyarlı olabilen non-albicans candida suşlarına kademeli bir geçiş izlenmektedir. Bu değişiklikler hastaneler ve bölgeler arasında, risk faktörleri ve antifungal kullanım gibi faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir(27).

Altta yatan tıbbi durum, tedavi seçimi ve erken kaynak kontrolünü sağlama başarısı dahil olmak üzere birçok faktör İFE'deki mortaliteyi etkiler.

İnvaziv kandidiyaz ile ilişkili önemli endişelerden birisi azollere karşı gelişen direncin artışıdır. Bu durum mortaliteyi kötüleştirdiği için önemli bir endişe kaynağıdır. Küf enfeksiyonları ile ölüm oranı çoğu çalışmada %50'ye yaklaşır ve bölgeye, altta yatan hastalığa ve ekinokandinler ve vorikonazol gibi antifungal ajanların kullanımına bağlı olarak değişir. Bununla birlikte, çoğu İFE için ölüm oranı, genellikle tıbbi teknolojiye gelişmeler, SVK'lerin iyileştirilmiş bakımı, gelişmiş teşhis ve daha etkili önleyici tedavi ve profilaksi ile düşmüştür(27).

2.5.2. Klinik

2.5.2.1. İnvazif kandidiyazis

Hipokrat ve Galen muhtemelen pamukçuk olan oral lezyonlardan ilk defa bahsemiştir. Langenbeck ise 1839 yılında bir hastanın ağzında mantar tespit etmiştir(28). 1861'de Zenker ilk derin yerleşimli kandida vakasını tanımlarken, ilk kandida kaynaklı endokardit vakası ise 1940'ta tanımlandı(29).

Kandida enfeksiyonlarının tarihindeki en ilginç dönem, antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılmaya başlandığı 1940'larda başladı. O zamandan beri, hemen hemen tüm kandida enfeksiyonlarının insidansı aniden artmaya başladı. Kandida türleri son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde hastanede yatan hastaların kan kültürlerinde üretilen dördüncü sıklıkta organizma olmuştur(30). 2000 ile 2005 yılları arasında her 100.000 nüfus için kandidemi ile ilişkili hastaneye yatış insidansı % 52 artmıştır(31). İFE'ler arasında en sık rastlanan etken kandida türleridir. Kandidemiler ise invazif kandidozun en sık karşılaşılan şeklidir(32). Ortaya çıkan kandida enfeksiyonları arasında sadece kan dolaşımı enfeksiyonu değil, aynı zamanda artrit, osteomiyelit, endoftalmi, miyokardit, perikardit, kalp pilinin neden olduğu endokardit, ventriküler yardımcı cihaz enfeksiyonu, menenjit, peritonit, miyozit, pankreatit bulunmaktadır.

2.5.1.1.1. Patojen

Kandida türleri maya grubu mantarlardan olup, doğada tek hücreli şekilde bulunan, ince duvarlı, 4-6 µm çapında, yuvarlak veya oval (blastospor), hücre duvarında kitin ve/veya selüloz içeren ökaryotik mikroorganizmalardır. Kandida türleri gram ile boyandıklarında gram pozitifler. Mikroskopik incelemede, maya şekilleri ve psödohipfler şeklinde görülebilirler. Kandida türleri yaygın olarak kullanılan kan kültürü şişelerinde ve agarlı besiyerlerinde özel mantar besiyerlerine gereksinim duymadan kolaylıkla üreyebilir. Belirgin koloni oluşumu 24 saatte görülmesine rağmen ideal üreme

48-72 saatte olur. Düzgün veya buruşuk kenarlı, nemli, krem görünümünde stafilokok kolonilerine benzer şekilde koloni oluşturur(33,34).

Yüz elliden fazla kandida türü bulunmasına rağmen invazif kandidada etken olarak *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. krusei*, *C. pseudotropicalis*, *C. kefir* ve *C. lusitaniae* karşımıza çıkmaktadır. 1990'lı yılların başlarına kadar *C. albicans* %70'ten fazla bir oranla en sık görülmekte iken, bu yıllardan sonra albicans dışı türlerinde sıklığı artmıştır(35,36). Albicans dışı kandida enfeksiyonlarının son yıllarda daha sık görülmeye başlaması (1980'li yılların sonu 1990'lı yılların başı) azol grubu ilaçların kullanıma girmesiyle olmuştur(36,37). Hematolojik malignitesi olan, kemik iliği transplantasyonu geçiren veya antineoplastik ilaç tedavisi alan febril nötropenik hastalarda öncesinde azol grubu ilaçlarla profilaktik tedavi alma oranı yüksek olduğundan *C. albicans* enfeksiyonlarında nispi azalma görülürken, *C. krusei* ve *C. glabrata* gibi albicans dışı invazif kandida enfeksiyonlarında artış görülmüştür(38,39).

Flukonazole olan doğal direnci nedeniyle önemli bir tür olan *C. krusei* özellikle flukonazol profilaksisi uygulanan merkezlerde sorun oluşturmaktadır. *C. krusei*'ye bağlı enfeksiyonlar en sık nötropenik kanser hastalarında görülüp bunlar içinde lösemiler ilk sırayı almaktadır. Bunun nedeni olarak azol kullanımındaki artış gösterilmektedir ve enfeksiyonun %9'dan %37'ye çıktığı bildirilmektedir.

2.5.1.1.2. Patogenez

Nötropenik hastada invazif kandida enfeksiyonlarında temel mekanizma nötropeni sonucu oluşan monosit, makrofaj sisteminin psödohif ve blastosporları harap edip öldürme yeteneklerinin yeteneğinin kaybolmasıdır. Febril nötropenik hastada invazif kandida gelişimini kolaylaştıran faktörleri başlıca 3 grupta toplayabiliriz:

1. Bağışıklık sisteminde nötropeniye bağlı olarak gelişen fonksiyon bozukluğu sonucu kolonizan kandida kolaylıkla kan akımı ile yayılabilmekte ve derin dokulara geçebilmektedir.

2. Kronik intravasküler kataterlerin kullanımı, agresif antineoplastik kemoterapi ve radyoterapi uygulamaları sonucu normal mukoza ve deri gibi vücudun bariyer mekanizmasında yıkımlar meydana gelmektedir.
3. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi sırasında kandida kolonizasyonu artmaktadır(34).

Febril nötropenik hastalarda invazif kandida etkeni genellikle gastrointestinal sistem veya deriden kaynaklanmaktadır(34).

2.5.1.1.3. Klinik belirti ve bulgular

Febril nötropenik hastalarda invazif kandida denilince kandidemi, akut invazif kandidiyazis ve kronik invazif kandidiyazis olmak üzere birbirinin devamı olan, bazen birbirine geçmiş 3 klinik tablo söz konusu olmaktadır. Kandidemi klinik olarak belirti ve bulguları olan bir hastada organ tutulumu olmadan en az 1 kan kültüründe *Candida* türü mikroorganizmanın izole edilmesi olarak tanımlanır. Kandideminin kaynağı katater ise kataterden alınan kan örneğinin kantitatif kültüründe üreyen *Candida* türünün sayısı, aynı anda periferik başka bir damardan yapılan kantitatif kan kültüründe üreyen *Candida* sayısının en az 10 katıdır(40). Kataterle ilişkili kandidemi tansısında bir diğer yöntem ise katater ve periferik kan kültüründen aynı *Candida* kökeninden birinin en az 2 saat önce olmak üzere katater kan kültüründen üremiş olmasıdır(41).

2.5.2.2. İnvazif aspergillozis

Bir küf mantarı olan *Aspergillus* saprofit bir mikroorganizmadır. Fırsatçı enfeksiyon olarak ilk defa 1953 yılında literatürde yayınlanmasından sonra, özellikle son 30-40 yıl içinde hematolojik kanserli hastalarda sık görülen ve önemli ölçüde mortaliteye neden olan fırsatçı enfeksiyon hastalıklarından biri haline gelmiştir(42,43). Aradan geçen dönemde aspergillus enfeksiyonlarının sıklığının büyük onkoloji merkezlerinde 3-4 kat arttığı rapor edilmiştir(44). İnvazive aspergillozis (İA) tanısı güvenilir ve kolay uygulanabilen tanı testlerinin olmaması nedeniyle genelde gecikerek konulur. Oysa iyi

sonuçlar elde edebilmek için tanının erken konularak tedavinin erken başlanması oldukça önemlidir. Özellikle hematolojik kanseri olan ve/veya kemik iliği/kök hücre nakli yapılmış hastalarda İA gelişimi, bir yandan hastanın primer hastalığının tedavisini geciktirerek olumsuz yönde etkilerken, diğer taraftan da fungal enfeksiyonu gerektirdiği tedavi maliyeti nedeniyle önemli boyutta ekonomik kayba yol açmaktadır(44,45).

2.5.2.2.1. Patojen

İnsanlarda invazif enfeksiyona nedeni olan başlıca 4 *Aspergillus* türü vardır. Bunlar en sık etken olan *Aspergillus fumigatus* olmak üzere, *Aspergillus terreus* ve *niger*'dir. *A. fumigatus* sporları havada bulunan tüm aspergillus sporlarının %0,3'ünü oluşturmasına karşın, bu türün diğerlerine kıyasla daha sık enfeksiyona neden olması, fungusun sporlarının boyutunun sadece 2-3 µ çapında oluşu, mantarın hızlı çoğalma özelliğinin yanı sıra bazı virülans faktörlerinin varlığı ile açıklanmaktadır(44).

2.5.2.2.2. Patogenez

İnvazif aspergilloz için olağan enfeksiyon bulaş yolu, *Aspergillus* konidiyalarının akciğerlere veya paranazal sinüslere solunmasıdır. İnvazif aspergilloz, daha az yaygın olarak cerrahi yaralar, kontamine intravenöz kateterler veya kol dayama tahtaları nedeniyle lokal doku invazyonunu takip ederek deri enfeksiyonuna yol açabilir. Solunum yoluyla alınan ve alveoler boşluğa ulaşan *Aspergillus* sporlarına(konidia) karşı ilk savunma mekanizması alveoler makrofajlar tarafından sağlanır. Normal koşullarda bu makrofajlar konidiyaları ortadan kaldırma yeteneğine sahipken, spor yoğunluğu arttıkça bu özellikleri yetersiz kalır. Öte yandan kemoterapi nedeniyle alveoler makrofajların sayısında azalma veya steroid uygulaması nedeniyle fonksiyonlarında bozulma ortaya çıkması da konidiyaların fagositozunu engelleyen faktörlerdendir. Sonuçta fagositozdan kurtulan konidiyalar hif üretmeye başlar. Dokuda *Aspergillus* hiflerinin çoğalması nötrofillerin bu bölgeye gelmesine neden olur. Hif yapılarının oluşması sırasında *Aspergillus* çok sayıda toksik metabolit sentezleyip, konak faktörlerine karşı koyar.

İA'nın en önemli patolojik bulgularından biri anjiyoinvazyon ve bu nedenle oluşan doku nekrozudur(45,46).

2.5.2.2.3. Klinik bulgular

Farklı *Aspergillus* türlerinin neden olduğu enfeksiyon tabloları birbirinden ayırt edilemez. İA klinik tablosu tutulan bölge ile ilişkili, akut ve progresif hastalık tablosu biçimindedir. Tutulan organ ve/veya vücut bölgelerine göre ortaya çıkan hastalık tabloları şeklinde özetlenebilir.

2.5.2.2.3.1. Pulmoner aspergillozis

Aspergillus sporlarının vücuda en sık giriş yolu olarak solunum yolunu kullanmalarına bağlı pulmoner aspergillozis invazif hastalığın en sık rastlanan formu olarak karşımıza çıkar. Nötropenik hastalarda pulmoner aspergillozisin en sık rastlanan bulgusu, geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen süren ateştir. Hastalığın klinik bulguları arasında göğüs ağrısı, öksürük ve hemoptizi de daha seyrek olarak görülür. Hemoptizi ve plöretik ağrı ile birlikte nefes darlığının görülmesi, pulmoner emboliye işaret edebileceği gibi, trombositopenik bir hastada aspergillozise bağlı anjiyoinvazyonu da düşündürmelidir. Akciğer grafisinde nodüler lezyonlar görülebileceği, grafi pulmoner aspergillozisli hastaların %10 kadarında tamamen normalde olabilir(47). Akciğer grafisinin pulmoner aspergillozda tanısal değeri çok düşüktür(48). Pulmoner aspergillozun radyolojik olarak görüntülenmesinde en duyarlı yöntem yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografidir(YRBT-HRCT)(48). Akciğer görüntülemesinde kama biçiminde veya nodüler infiltrasyonlar etrafında daha düşük yoğunlukta bir infiltrasyonla çevrili bir alanın bulunması (halo belirtisi) nötropenik hastalarda oldukça tipik kabul edilir. Patolojik olarak bu lezyon, tromboz nedeniyle oluşmuş infarkt alanını çevreleyen ödem ve kanamadan oluşmaktadır. Nötropenin düzelmesini takiben bu lezyonlarda kavitasyon ortaya çıkabilir. Bu durum radyolojik olarak kavite içinde yarım

ay biçiminde hava görüntüsüne (air crescent sign-hava hilal belirtisi) neden olur. Bu görüntü de invazif küf mantarı enfeksiyonları için karakteristik kabul edilir(49–51).

2.5.2.2.3.2. Subakut invaziv pulmoner aspergillozis

Subakut invazif aspergilloz (SAİA) daha önce kronik nekrotizan veya yarı invazif pulmoner aspergilloz olarak adlandırılıyordu. SAİA, hafif bağışıklığı zayıflamış veya çok zayıflamış hastalarda ortaya çıkar. SAİA tipik olarak diabetes mellitus, yetersiz beslenme, alkolizm, ileri yaşlı hastalarda uzamış kortikosteroid uygulaması veya diğer bağışıklığı baskılanan ajanlar kullanılması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, bağ dokusu bozuklukları, radyasyon tedavisi, tüberküloz olmayan mikobakteriyel (NTM) enfeksiyonu veya HIV enfeksiyonu olan hastalarda ortaya çıkar. Hastaların kanda tespit edilebilir Aspergillus antijenine sahip olma olasılığı daha yüksektir ve biyopsi yapılırsa akciğer parankimini istila eden hifalar gösterilecektir(52). Pulmoner aspergillozise kıyasla bu hastalık formu daha sinsi seyirlidir. Bu durumdan genellikle fungusu kontrol altında tutabilen, ancak tamamen eradike edemeyen konak faktörleri sorumludur. Bu tablo aspergilloma ile birlikte, fungus topu ile sağlam akciğer dokusunun birleşme yerinde gözlenir. Hastalarda öksürük, balgam ve hemoptizi ile birlikte subfebril ateş ve radyolojik olarak akciğerlerde progresyon gösteren bir lezyon saptanır(53).

2.5.2.2.3.3. Dissemine aspergillozis

Ağır immunsupresyonu olan hastalarda aspergillozis akciğer dışında yaygın hastalık tablosuna neden olur. Bu durumda sık rastlanan klinik bulgular arasında ateş ve diğer sepsis bulguları sayılabilir. Hastalık seyri sırasında pratik olarak tüm organlar tutulabilmekle, sıklıkla böbrekler, dalak ve santral sinir sisteminde İA'ya ilişkin bulgulara rastlanır(52).

2.5.2.2.3.4. Paranasal sinüs aspergillozisi

Aspergillozis sinüslerde mukormikozise benzer hastalık tablosuna yol açabilir. Ancak mükor enfeksiyonu karakteristik olarak diyabetik ketoasidozlu hastalarda daha sık görülürken, sinüs aspergillozisi esas olarak nötropenik hastaların hastalığıdır. En sık rastlanan klinik bulgular arasında burun tıkanıklığı, ateş ve göz etrafında ağrı gelir. Eğer orbitaa tutulumu gelişirse görme bulanıklığı, proptosis ve kemosis de tabloya eşlik edebilir. Takiben enfeksiyon santral sinir sistemine ilerleyerek tuttuğu bölgeye özgü semptomlara ve nihai olarak da koma tablosuna yol açabilir.

2.5.2.2.3.5. Trakeobronşit

Özellikle akciğer-kalp ve akciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda ve AIDS hastalarında tanımlanan bir klinik tablodur. Hastalığın spektrumu arasında basit kolonizasyon, bronşit, obstrüktif trakeobronşit, ülseratif trakeobronşit veya psödomembranöz trakeobronşit tablolarından biriyle seyredebilir. Hastalarda belirgin dispne, öksürük ve wheezing bulguları izlenir(45).

2.5.2.2.3.6. Endokardit

Aspergillus, *Candida*’dan sonra fungal endokarditin en sık sebebidir. Genellikle protez kapağı olan hastalarda görülür. En tipik klinik bulgular ateş ve emboliye ait bulgulardır. Kan kültüründe nadiren *aspergillus* üretilir. Tanı ancak emboli materyalinde veya protez kapakta *Aspergillus*’un gösterilmesiyle koyulur(45,54).

2.5.2.2.3.7. Serebral Aspergillozis:

Serebral aspergillozis İA olguları arasında en yüksek mortaliteye sahip tablodur ve genellikle kalıcı immunsupresyonu olan ve yaygın hastalığı olan hastalarda görülür. Sıklıkla pulmoner bir odaktan hematogen yayılım ya da paranasal sinüs enfeksiyonlarından komşuluk yoluyla gelişir(45,55).

2.5.2.2.3.8. Diğer klinik bulgular:

İnvazif aspergilloz farklı organ tutulumları ile klinik bulgular verebilir. Endoftalmit, keratit, kutanöz aspergillozis, gastrointestinal aspergillozis, osteomyelit gibi klinik tablolar ortaya çıkartabilir.

2.5.2.3. Diğer fırsatçı enfeksiyonlar

Mukormikoz, aspergilloza benzer klinik bulgular gösterir ancak daha nadir görülür ve daha ölümcül seyreder. Zigomikoz için risk faktörleri; uzamış nötropeni, kortikosteroid kullanımı, diyabetik ketoasidoz ve demir yüklenmesidir. Transplant sonrası nötropeni nedeniyle erken dönemde, GVHH'nin komplikasyonu olarak geç dönemde gözlenir. *Aspergillus* aktif antifungal ajanların (vorikonazol, ekinokandinler) kullanımının yaygınlaşması ile son yıllarda insidansında artış bildirilmektedir(56,57)

Hematolojik maligniteli hastalarda pulmoner, sinüs, rinoorbital, rinoserebral veya kutanöz tutulum ile karşımıza çıkar. Öksürük, plöretik göğüs ağrısı, hemoptizi ile başvuran hastada toraks BT' de 'ters halo' bulgusu gösteren çoklu pulmoner nodüller (>10) görülmesi tanıyı destekler. Rinoserebral hastalıkta ateş, yüzde ağrı, baş ağrısı şikayetleri olur. Orbitaya yayılım sonucu ekstraoküler kas tutulumu ve proptozis gelişebilir. Sert damak tutulumu ve beyin dokusuna yayılım ileri dönemde görülür. Sert damakta koyu renkli eskar dokusu mukormikoz düşündürmelidir(58)

Fusarioz etkeni fusariyum için deri en önemli giriş kapısıdır. Deri lezyonlarının erken tanınması önemlidir. İkinci olarak sporları solunum ile alınır, sinüzit ve pnömoni yapar. Hastalık ilk pikini nötropeniden çıkmadan, ikincisini transplanttan 2 ay sonra, üçüncüsünü transplanttan 1 yıl sonra yapmaktadır. Fusarium türleri aspergilloz ve mukormikoza çok benzer bir fırsatçı pnömoni meydana getirirler fakat fusariozda deri makülopapüler lezyonları daha sıktır ve nekrotik ülserler meydana getirebilir(59).

Mortalite için tek prognostik faktör sebat eden nötropeni olarak bildirilmiştir (19). Son yıllarda hematolojik malignitelerde tedavi olanaklarının artması, kök hücre naklinin

yaygınlaşması ve sitotoksik kemoterapilerin uygulanması nedeniyle invazif fusarioz olgularında artış bildirilmektedir(60).

Koksidiodomikoz, histoplazmoz ve blastomikoz Kuzey Amerika ve Afrika' da coğrafi olarak iyi tanımlanmış bir alanla sınırlıdır. Endemik bölgelere seyahat veya bu bölgelerde yaşama öyküsü önemlidir. Çünkü pulmoner enfeksiyon uzun süre sessiz seyrederken immüsupresyon durumunda reaktif olabilir(59).

2.6. İFE Tanı Kriterleri

İFE tanısındaki altın standart tanısal testleri yapmak için invazif işlemlerle elde edilen materyallerle histolojik inceleme ve kültür tetkikleri yapmak gerekir. Bu işlemler, hastaların sitopenileri veya kritik durumları nedeniyle sıklıkla uygulanamamaktadır. Bu nedenle, kesin tanı sıklıkla mortalite öncesinde veya mantar proliferasyonu yaygın hale gelmeden konulamamaktadır ve bu dönemden sonra tedavinin genellikle yararı çok kısıtlı kalmaktadır(61–63).

Bu tanısal engelleri aşmak için, klinisyenler objektif klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlere dayanarak İFE tanısını koymaya çalışmaktadır. Ancak, standardizasyonun olmaması merkezler arasındaki verilerin karşılaştırılmasını engellemiştir(62). European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/ MSG) 2019 yılında kanser hastalarında ve kemik iliği nakli yapılmış hastalarda invazif fungal enfeksiyonun standart tanımlarının yapılarak güncellenmesini sağlamıştır(64). EORTC/MSG tarafından kanserli ve hematopoetik kök hücre nakil alıcısı immün yetmezlikli hastalarda gelişen İFE'nin tanısında kanıtlanmış (*proven*), yüksek olası (*probable*) ve olası (*possible*) İFE olmak üzere üç olasılık düzeyi belirlenmiştir.

2.6.1. Kanıtlanmış (*Proven*) İFE

Tanı için hastalık bölgesinden alınmış bir doku örneğinin histolojik incelemesi veya kültürü (steril materyal veya kan), serolojik inceleme (kriptokok enfeksiyonu), doku

nükleik asit testleri ile mantarın varlığına dair kanıtın gösterilmesi gereklidir. Kanıtlanmış İFE kriterleri ayrıntılı olarak **Tablo 6'**da belirtilmiştir(64).

Tablo 6. Kanıtlanmış invazif fungal enfeksiyon tanı kriterleri (64)

Mantarlar	Mikroskopik Analiz: Steril materyal	Kültür: Steril materyal	Kan	Seroloji	Doku Nükleik Asit Testleri
Küfler	İğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen bir numunenin histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik incelemesinde hif veya melanize maya benzeri formların ilişkili doku hasarının kanıtlarıyla birlikte görülmesi	BAL sıvısı, paranazal veya mastoid sinüs boşluğu örneği ve idrar hariçinde enfeksiyöz bir hastalık süreciyle tutarlı, normalde steril ve klinik olarak veya radyolojik olarak anormal bir bölgeden steril bir prosedürle elde edilen bir numunenin kültürüyle hiyalin veya pigmentli bir küfün elde edilmesi	Uyumlu bir bulaşıcı hastalık süreci bağlamında bir küf (örneğin, Fusarium türleri) veren kan kültürü	Uygulanamaz	Formalinle sabitlenmiş parafine gömülü dokuda küfler görüldüğünde DNA dizilemesi ile birlikte PCR ile mantar DNA'sının amplifikasyonu
Mayalar	Maya hücrelerini gösteren normalde steril bir bölgeden (mukoza zarları dışında) iğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen bir örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya doğrudan mikroskopik incelemesi, örneğin kapsüllenmiş tomurcuklanan mayaları gösteren Kriptokok türlerini veya gerçek-yalancı hifaları gösteren Candida türleri	Bulaşıcı bir hastalık süreciyle tutarlı bir klinik veya radyolojik anormallik gösteren, normal olarak steril bir bölgeden steril bir prosedürle (yeni yerleştirilmiş [<24 saat önce] dren dahil) elde edilen bir numunenin kültürü ile mayanın elde edilmesi	Maya (ör. Kriptokok veya Candida türleri) veya maya benzeri mantarlar (ör. Trichosporon türleri) veren kan kültürü	Beyin omurilik sıvısı veya kandaki kriptokokal antijen kriptokokozu doğrular	Formalinle sabitlenmiş parafine gömülü dokuda mayalar görüldüğünde DNA dizilemesi ile PCR ile mantar DNA'sının amplifikasyonu
Pneumosis	Organizmanın konvansiyonel veya immüno Floresan boyama kullanılarak dokuda, BAL sıvısında, balgamda mikroskopik olarak tespiti	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Uygulanamaz	Uygulanamaz
Endemik Mantarlar	Mantarın ayırt edici formunu gösteren etkilenen bir bölgeden alınan örneklerin histopatolojisi veya doğrudan mikroskopisi	Etkilenen bölgeden alınan örneklerden mantar kültürü ile elde edilmesi	Mantarı veren kan kültürü	Uygulanamaz	Uygulanamaz

2.6.2. Yüksek olası (*Probable*) İFE

Yüksek olası invazif fungal enfeksiyonları, en az bir konakçı faktörün, bir klinik özellik ve mikolojik kanıtın varlığını gerektirir ve yalnızca bağışıklığı baskılanmış hastalar için önerilirken, kanıtlanmış İFE, hastanın bağışıklığı baskılanmış olup olmadığına bakılmaksızın herhangi bir hastaya uygulanabilir. Bir konakçı faktör ve bir klinik özellik kriterlerini karşılayan ancak mikolojik kanıt bulunmayan vakalar olası İFE olarak kabul edilir.

Konakçı faktörleri, risk faktörleri olmayıp, kazanılmış İFE olabilecek hastaların tanınmasını sağlayan özelliklerdir. Bunlar yakın zamanda 10 gün süreli nötropeni (500 nötrofil/ mm^3) öyküsü olması, allojenik kök hücre nakli yapılmış olması, solid organ nakli yapılmış olması, son 60 gün içinde ≥ 3 hafta süreyle $0,3$ mg/kg kortikosteroid terapötik dozunda uzun süreli kullanımı, T hücre baskılayıcıları olan siklosporin, TNF- α blokörleri, kalsinörin inhibitörleri, anti-lenfosit antikorları veya nükleozid analoglarıyla immün süpresif tedavi (son 90 gün boyunca) ve kalıtsal ciddi immün yetmezlik (kronik granülomatöz hastalık, STAT 3 eksikliği veya şiddetli kombine immün yetmezlik gibi), steroidlerle birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen bağırsak, akciğerler veya karaciğeri içeren grade III veya IV akut graft versus host hastalığı olmasıdır. Brutinib gibi bruton tirozin kinaz inhibitörleri gibi bilinen B hücresi immünosupresanlarla tedavide konakçı faktörleri arasında kabul edilmektedir.

Klinik kriterlerden bilgisayarlı toraks tomografisinde (BT) halo işaretiyle beraber olan veya olmadan, yoğun, iyi sınırlı lezyonlar, hava-hilal işareti, kaviteden veya kama şeklindeki ve segmental veya lobar konsolidasyon bulunması pulmoner aspergillozda görülür. Diğer pulmoner küf hastalıklarında, pulmoner aspergillozda olduğu gibi ters bir halo işareti içerir. Bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar gibi trakeobronşit bulgularının görülmelidir. Sinonazal hastalıklarda görüntülenen sinüzitle birlikte göze yayılan, ağrı dahil akut lokalize ağrı, siyah eskarlı nazal ülser veya paranazal sinüslerden orbita dahil kemik bariyerlere yayılma gibi bulgulardan en az biri bulunmalıdır. Merkezi sinir sistemi (MSS) İFE tutulumu ile ilgili kriterler ise kraniyal görüntülemelerde odaksal lezyonlar ve MRG veya BT’de meningeal

tutulmuş bulgularından birinin bulunmasıdır. Yaygın kandidiyaz için tanı kriterleri ise önceki 2 haftadaki kandidemi epizodunu takiben karaciğer, dalakta (öküz gözü lezyonları) veya beyinde küçük, hedef benzeri apseler veya meningeal kalınlaşma en az birinin bulunması ya da oftalmolojik muayenede progresif retina eksüdalı veya vitreal opasiteler tespit edilmesidir.

Mikolojik kriterler içinde küflerle gelişen İFE tanısı için kullanılan direkt testler balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırça veya sinüs aspiratlarında sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür ile küflere ait fungal yapılar görülmesi veya kültürde bir küf (*Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes*, *Scedasporium* türleri) üretilmesidir. İndirekt testler, antijen veya hücre duvarı bileşenlerinin belirlenmesini içerir. Beta-d glukanın, herhangi bir invazif küf hastalığının mikolojik kanıtını sağladığı düşünülmemektedir. İnvazif kandidiyazda β -D-glukan ≥ 80 ng/L (pg/mL), diğer etiyolojilerin hariç tutulması koşuluyla en az 2 ardışık serum numunesinde tespit edilmesi mikolojik kriter olarak kabul edilir(64). Son yıllarda kullanıma giren T2Candida testi de yüksek özgüllük ve duyarlılık oranlarıyla mikolojik kriterler arasına girmiştir(65). Kriptokokkoz ve zigomiçetes dışındaki İFE ise serumda BDG tayiniyle belirlenebilir (64) (**Tablo 7**, **Tablo 8**).

Tablo 7. Yüksek olası invaziv küf hastalıkları (64)

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

Tablo 8. Diğer yüksek olası invazif hastalıklar (64)

Kandidiyazis
<i>Konakçı faktörleri</i>
İnvaziv mantar hastalığının başlangıcı ile geçici olarak ilişkili yakın zamanda nötropeni öyküsü (<500 nötrofil / mm ³ > 10 gün)
Hematolojik malignite
Allojenik kök hücre nakli alıcısı olma
Solid organ nakli alıcısı olma
Son 60 gün içinde ≥3 hafta süreyle 0,3 mg / kg kortikosteroid terapötik dozunda kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı (alerjik bronkopulmoner aspergillozu hastalar hariç)
Son 90 gün içinde kalsinörin inhibitörleri, tümör nekroz faktörü-a blokerleri, lenfosit özgü monoklonal antikorlar, immünosupresif nükleozid analogları gibi diğer bilinen T hücre immünosupresanlarla tedavi
Kalıtsal şiddetli immün yetmezlik (kronik granüloamatöz hastalık, STAT 3 eksikliği, CARD9 eksikliği, STAT-1 işlev kazanımı veya şiddetli kombine immün yetmezlik gibi)
Steroidlerle birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen bağırsak, akciğerler veya karaciğeri içeren grade III veya IV akut graft-versus-host hastalığı
<i>Klinik özellikler</i>
Önceki 2 hafta içinde bir kandidemi atağından sonra aşağıdaki 2 durumdan en az 1'i:
Karaciğer, dalakta (öküz gözü lezyonları) veya beyinde küçük, hedef benzeri apseler veya meningeal kalınlaşma
Oftalmolojik muayenede progresif retina eksüdalı veya vitreal opasiteler
<i>Mikolojik kanıt</i>
β-D-glukan (Fungitell) ≥80 ng / L (pg / mL), diğer etiyolojilerin hariç tutulması koşuluyla en az 2 ardışık serum numunesinde tespiti
Pozitif T2Candida
Kriptokokkoz
<i>Konak faktörleri</i>
İnsan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu
Solid organ veya kök hücre nakli alıcısı
Hematolojik malignite
Antikor eksikliği (örneğin, yaygın değişken immünoglobulin eksikliği)
İmmünsüpresif tedavi (monoklonal antikorlar dahil)
Son dönem karaciğer veya böbrek hastalığı
İdiyopatik CD4 lenfositopeni
<i>Klinik özellikler</i>
Meningeal iltihap
Kriptokokkal hastalıkla uyumlu radyolojik lezyon
<i>Mikolojik kanıt</i>
Steril olmayan herhangi bir yerden alınan örnekten <i>Cryptococcus</i> 'un elde edilmesi
Pnömosistoz
<i>Konak faktörleri</i>
Düşük CD4 lenfosit sayısı, herhangi bir nedenle <200 hücre / mm ³
T hücre disfonksiyonu ile ilişkili ilaca maruz kalma (antineoplastik tedavi, antiinflamatuvar veya immünsüpresif tedavi)
Son 60 günde ≥2 hafta boyunca 0,3 mg / kg prednizon eşdeğeri terapötik dozların kullanımı
Solid organ nakli
<i>Klinik özellikler</i>
Herhangi bir tutarlı radyografik özellik, özellikle bilateral buzlu cam opasiteleri, konsolidasyonlar, küçük nodüller veya tek taraflı infiltratlar lobar infiltrat, kaviteasyonlu veya kaviteasyonsuz nodüler infiltrasyon, multifokal infiltrasyonlar, milier patern
Direk akciğer grafisi veya bilgisayarlı tomografi taramasında konsolidasyonlar, küçük nodüller, tek taraflı infiltrasyonlar, plevral efüzyonlar veya kistik lezyonlar dahil olmak üzere radyografik anormalliklere eşlik eden öksürük, dispne ve hipokseminin eşlik ettiği solunum semptomları
<i>Mikolojik kanıt</i>
β-D-glukan (Fungitell) ≥80 ng / L (pg / mL) diğer 2 ardışık serum numunelerinde başka etiyolojilerin hariç tutulması koşuluyla tespiti
Solunum yolu numunesinde kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile <i>Pneumocystis jirovecii</i> DNA'sının tespiti
Endemik mikozlar
<i>Konak faktörleri</i>
Bu hastalıklar hem sağlıklı hem de daha az sağlıklı konakçıları etkilediği için geçerli değildir
<i>Klinik özellikler</i>
Mantara ve uyumlu klinik hastalığa coğrafi veya mesleki maruziyet (uzaktan dahil) için kanıt
<i>Mikolojik kanıt</i>
İdrarda, serumda veya vücut sıvısında <i>Histoplasma</i> veya <i>Blastomyces</i> antijeni
Beyin omurilik sıvısında <i>Coccidioides</i> 'e karşı antikor veya 2 ardışık serum örneğinde 2 kat artış

2.6.3. Olası (*Possible*) İFE

Bu tanıya konakçı faktörlerine sahip ve İFE ile uyumlu yeterli klinik kanıt olan ancak herhangi bir tanısal mikolojik desteğin olmadığı durumlar dahil edilmiştir. Kanıtlanmış ve yüksek olası hastalık tanımlarının araştırmalarda güvenilir olduğu ve az tartışmaya neden olduğu gösterilse de olası İFE kategorisi için bu söylenemez. Bir konakçı faktörü ile bir risk faktörü arasındaki fark hakkında çok fazla kafa karışıklığı vardır. Bir konakçı faktör, sadece bir İFE riski altında değil, açıkça yatkın olan bireylerin bir özelliği olarak tanımlanmıştır. Örneğin, ameliyat veya hastalık yoluyla bozulmuş bağırsak duvarı bütünlüğü kandidiyaz riskini artırabilirken, bir konakçı faktör olarak kabul edilecek kadar spesifik kabul edilmemiştir. Tomurcuklu ağaç opasiteleri gibi pulmoner anormallikler ve interstisyel anormallikler, İFE'ye ek olarak çok çeşitli patolojilere bağlı olabileceğinden klinik özelliklerin dışında tutulmuştur(64) (**Tablo 7, Tablo 8**).

2.7. Antifungal Tedavi Stratejileri

2.7.1. Profilaktik yaklaşım

Profilaksi kelimesinin etimolojisine baktığımızda, *Pro* Yunanca önce veya önde olma, tercih etme (öne koyma) bildiren edat ve fiil önekidir. Latince, *Hylássō*, *phylak*- φυλάσσω, φυλάκ- korumak, beklemek, savunmak anlamlarına gelmektedir. Fransızca profilaksi –*prophylaxie*- hastalıktan korunma, bir hastalığı önlemek için özel önlem alma anlamına gelmektedir(66).

İFE tanısı konmasının zor olması, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip tanı testlerinin olmaması, tanıda gecikme durumunda mortalitenin artması, tanı konga bile tedavisinin her zaman başarıya ulaşamaması ve bazen altta yatan hastalığın tedavisini geciktirmesi nedeniyle antifungal profilaksi avantajlı görünmektedir(67,68). Lösemili hastalarda olası ve yüksek olası aspergillozda ya da maya enfeksiyonlarından kaynaklı ölüm insidansı %24 ile %50 oranlarını bulmaktadır(69). Yüksek riskli hastalarda İFE'den korunma akılcı bir stratejidir. Profilaksinin hematolojik hastalıklarda olumlu sonuçlar yarattığına dair çok sayıda çalışma vardır. İFE için yüksek riskli hastalar heterojendir. Farklı hastalıklar, risk faktörleri ve demografik özellikler profilaktik yaklaşımların hasta

özelinde değişmesi ihtiyacını doğurmaktadır. Dr. Rabin Saba antifungal profilaksinin amacını beş ilke de özetlemiştir;

1. İnvazif fungal hastalığı azaltmak,
2. Antifungal kullanımını azaltmak,
3. Fungal hastalığa bağlı mortaliteyi azaltmak,
4. Mortaliteyi azaltmak ve
5. Direnç gelişimine katkıda bulunmamak(70).

Hematoloji hastalarında iyi dökümente edilmiş ve tamamen iyileşmiş bir İFE ardından yeni bir kemoterapi alacaklarda profilaktik tedavi verilmesine sekonder profilaksi denir. Tedaviden fayda görülen ilaç sekonder profilakside öncelikle tercih edilir(71).

Son yıllarda yapılan çalışmalarla farklı hasta gruplarına çeşitli rehberler ve profilaktik protokoller geliştirilmiştir(67).

2.7.2. Ampirik tedavi

Febril nötropenik hastalarda ampirik antibakteriyel tedaviye rağmen en az 4-7 gün süren sebebi bilinmeyen ateş olması ve fungal infeksiyonların dışlanamaması durumunda antibiyotiklerin yanına küf ve maya etkinliği olması tercihiyle geniş spektrumlu bir antifungal bir ajan eklenmesidir(59).

Ampirik antifungal tedavi yaklaşımı İFE olan ve olmayan hastalar arasında ayırım yapmaz, olasılığın daha yüksek olduğu durumda tedavinin başlanması olarak kabul edilir (63).

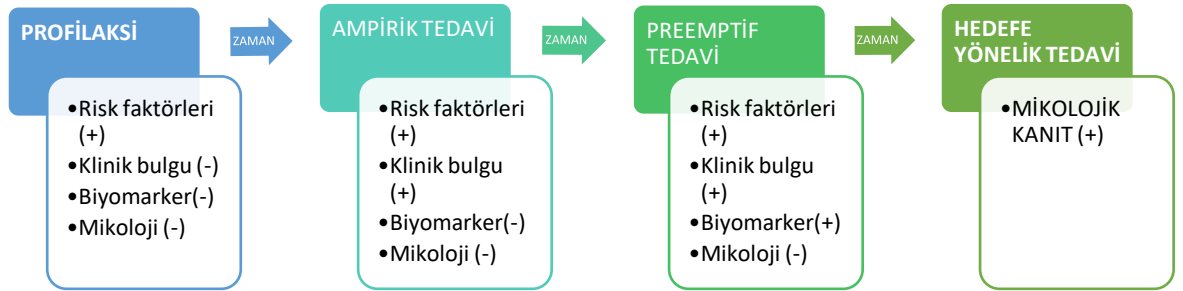
Ampirik yöntem uzun yıllardır kullanılmakta olan tedavi yaklaşımı olup, üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Ampirik tedavi yönteminin sıkıntısı hastaların sadece ateş belirtisi üzerinden tedavi edilmeye çalışılmasıdır. Nötropenik bir hastada ampirik antibiyotik altında ateşe neden olabilecek birçok neden vardır. Başka bir açıdan da, yapılan bir çalışmada nötropenik hastalarda aspergilloz geliştiğinde hastaların %75'inde ateş yaptığı, %25 vakada ateş olmadığı gösterilmiştir(59).

2.7.3. Preemptif tedavi

Preemptif tedavi yaklaşımı febril nötropenik hastalarda mikrobiyolojik ve radyolojik bulgularla antifungal tedavi başlanması anlamına gelir. Ancak bu stratejinin zorlukları bulunmaktadır. Çoğu durumda, invazif mantar enfeksiyonunun teşhisi, özellikle hasta erken bir aşamada İFE'den muzdarip olduğunda kurulamaz. Galaktomannan, beta-d-glukan testi veya panfungal PCR gibi mikrobiyolojik testler mantar enfeksiyonunu her zaman yüksek doğrulukla tespit etmez veya hatta bazen mantar enfeksiyonunu tespit edemez(72). Fungal yük henüz düşükken, fungal enfeksiyonun erken dönemde belirlenmesi ve antifungal tedaviden fayda görebilecek hastaların tanımlanması bu yaklaşımın en önemli yararlarıdır(63). EORTC/MSG kriterlerine göre preemptif tedavi alan şüpheli İFE hastası olası veya yüksek olası vaka tanımına uyar(64).

2.7.4. Hedefe yönelik tedavi

Steril sıvı veya kan örneklerinde kandida veya invazif enfeksiyona neden olan küf izole edilen hastalara etkene yönelik tedavi başlama yaklaşımıdır(59) (**Şekil 1**).



Şekil 1. Antifungal tedavi stratejileri

2.8. Antifungal Profilakside Kullanılan Bazı İlaçlar

2.8.1. Flukonazol

Tüm azoller sitokrom p450 14 α -demetilaz enzimini inhibe ederler. Böylece mantar hücre sitoplazması için esansiyel görevi olan ergosterolün lanesterolden sentezi engellenmiş olur ve mantar hücre membranı sentezlenemez. Etki genelde fungostatiktir, fakat triazoller bazı mantar türleri üzerinde fungisidal etki gösterebilir.

Flukonazolün oral tablet, oral süspansiyon ve intravenöz şekli vardır. Gastrointestinal sistemden yüksek oranda emilir. Oral şekilde alındıktan sonra dolaşıma %80, idrar %60-75 ve gaytaya %8-10 oranında geçer. Mide asiditesinin emilimi üzerine etkisi yoktur. Beyin omurilik sıvısı, balgam ve diğer vücut sıvılarına yüksek konsantrasyonda geçtiği belirlenmiştir. Normal böbrek fonksiyonuna sahip kişilerde yarılanma ömrü 27-34 saat olarak bildirilmiştir. Kreatinin klirensi %50'nin altına düşen hastalarda doz ayarlaması gerekirken, karaciğer fonksiyon bozukluğunda gerekmez. Gebelikte kullanım açısından risk kategorisi C'de yer alır.

Flukonazol halen kandida enfeksiyonlarında en yaygın kullanılan ilaçtır. Kemik iliği nakli hastalarında, kandida enfeksiyonları açısından yüksek riskli organ nakli olgularında ve düşük doğum ağırlıklı preterm yenidoğanlarda kandida enfeksiyonlarına karşı profilaksi de kullanılmaktadır(73). Antifungal profilaksi dozu ise 400 mg/gün olarak kullanılması önerilmektedir(74).

Flukonazolün yaygın olarak kullanılması direnç sorununu da beraberinde getirmiştir. *Candida crusei* flukonazole doğal dirençlidir. Bunun dışında *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis* gibi etkenlerin yol açtığı enfeksiyonlarda dirence karşı dikkatli olunmalıdır. Flukonazolün *Mucorales* ve *Aspergillus* türlerine karşı etkinliği yoktur(73).

2.8.2. İtrakonazol

Oral kapsül, oral solüsyon ve intravenöz şekilleri vardır. Solüsyon ve intravenöz şekil siklodekstrin isimli bir oligosakkarit halkaya bağlıdır. Oral şekillerinin emilimi mide asiditesinden belirgin olarak etkilenir. Kolalı içeceklerle beraber alınması

biyoyararlanımını %25-30 oranında artırır. Pürülan eksuda ve bronşiyal sekresyonlara yüksek konsantrasyonda geçmesine rağmen beyin dokusuna çok düşük oranda geçebilir.

Endemik mikozlar (histoplazmoz, koksidiyomikoz, blastomikoz ve parakoksidiyomikoz) tedavisinde ilk seçenektir. Santral sinir sistemi tutulumu olmayan kriptokokozun tedavisinde, sporotirikoz ve onikomikoz tedavisinde kullanılabilir. Kandida enfeksiyonlarının tedavisinde etkin bir ajandır, fakat flukonazol ile çapraz direnç konusunda dikkatli olunmalıdır. Flukonazole karşı en önemli üstünlüğü *Aspergillus türleri*’ne de etkin olmasıdır. Mukormikoz tedavisinde etkili değildir(73). Antifungal profilakside emilimi daha iyi olduğu için oral solüsyon formunun kullanılması önerilir(75). İtrakonazolün profilakside oral solüsyon formu tercih edildiğinde 2,5-7,5 mg/kg/gün önerilirken, intravenöz formda 200 mg/gün önerilmektedir. Kapsül formunda ise standart bir doz önerisi bulunmamaktadır(76)

2.8.3. Posakonazol

İki bin on üç yılına kadar sadece solüsyon formu bulunan posakonazol’ün, mevcut durumda uzamış salınlı tablet ve intravenöz(IV) formları bulunmaktadır(77). Emilimi mide asiditesinden ve yağlı yemeklerle beraber alınmasından etkilenir. Yağlı yemeklerle alınması emilimini 2-6 kat arttırmaktadır. Lipofilik bir yapısı vardır ve yaklaşık %98’i proteine bağlanır. CYP3A4 enziminin güçlü bir inhibitörü olmakla beraber diğer sitokrom p450 enzimleri ile etkileşmez. Başlıca atılımı feçes yoluyla olur, idrardan atılım oranı %10 civarındadır. Profilaksi için önerilen günlük doz tablet formunda günde iki defa 300 mg yükleme sonrasında 300 mg/gün alınması şeklindedir. Oral solüsyon formunda ise günde 3 defa 200 mg alınması şeklinde önerilir(73).

Posakonazolün en önemli kullanım alanı akut miyeloid lösemi veya miyelodisplastik sendrom nedeniyle yüksek doz kemoterapi alan hastalar ile kök hücre nakli sonrası graft versus host hastalığı (GVHH) için yüksek doz immünsüpresif tedavi alan hastalarda aspergillus ve kandida enfeksiyonları için profilaksidir. Amfoterisin B veya itrakonazole dirençli invazif aspergilloz, fusariyoz, kromoblastomikoz ve koksidiomikoz tedavisinde kullanılmaktadır. Amfoterisin B tedavisine refrakter mukormikozis olgularında veya amfoterisin B sonrası uzun süreli idame tedavisinde kullanılması önerilmektedir(73).

2.8.4. Vorikonazol

Vorikonazol İFE tedavisinde önemli bir ajan olarak yerini korumaktadır. Profilakside ise özellikle allojenik KİT'li hastalarda öncelikli olarak, yüksek riskli hasta gruplarında ise alternatif tedavide yada sekonder profilakside önerilmektedir(78,79). Tablet ve IV formları mevcut olan ilacın, oral formu günde 2 defa 400 mg yükleme sonrası günde 2 defa 200 mg olacak şekildedir. IV formu ise günde 2 defa 6 mg/kg yükleme sonrası günde 2 defa 4 mg/kg olarak verilir. Vorikonazol'ün daha önce fototoksiste, gastrointestinal intolerans ve / veya anormal karaciğer fonksiyon testi sonuçları olan hastalarda görme değişikliği, ateş, döküntü, teratojenite ve cilt kanseri riskinde artış gibi bazı yan etkileri vardır. Karaciğer ve santral sinir sistemi toksisitesi, daha yüksek vorikonazol plazma konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir(67).

2.9. Antifungal Profilaksinin Zamanlaması

Kılavuzlarda ve profilaksi protokollerinde profilaksinin optimal zamanlamasıyla ilgili standart bir yaklaşım veya öneri yoktur. Profilaksi çalışmalarında profilaksiye başlama zamanları farklı şekillerde önerilmektedir. Cornelly ve Ullmann'ın yaptığı kabul gören iki büyük çalışmada AML ve MDS tanılı kemoterapi alan hastalarda, profilaksiye antrasiklin kullanılmıyorsa kemoterapiyle birlikte, antrasiklin kullanımında ise 24 saat sonra başlanmıştır. Profilaksinin kemoterapiyle başlatılmasının nedeni, profilakside kullanılan oral antifungallerin, fungal infeksiyon riskinin en yüksek olduğu nötropenik dönemde, plazma doygunluk düzeylerine ulaşıyor olmasıdır. Bu süre posakonazol için 7-10 gündür. Bununla birlikte, profilaksi için kullanılan azol antifungallerin kemoterapi rejimlerinde kullanılan ilaçlarla etkileşime girebileceği endişesi vardır(52,68,69,80,81).

Profilaksinin sonlandırılma zamanı AML/MDS kemoterapisi alan ve otolog KİT alıcıları için, nötropenin sonlanmasından hemen sonrasındır. Allojenik KİT yapılanlarda bu süre 75-100 gün olarak önerilmektedir. Graft versus host hastalığı (GVHH) gelişmesinde ise bu süre daha az belirgindir, ağır GVHH azalana ve immünosüpresif ajanlar azaltılana kadar devam etmesi genel kabul gören öneridir(68).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma Dizaynı

Tez çalışmamız tek merkezli, gözlemsel retrospektif kohort çalışmasıdır. Dicle Üniversitesi Hastanesi Diyarbakır ilinde, toplam 1218 yatak sayısına sahip üçüncü basamak bir eğitim ve araştırma hastanesidir. Hastanenin Hematoloji kliniğinde 4 yataklı ara yoğun bakım, 2 yataklı kemik iliği nakli ünitesi ve 20 yataklı servis bulunmaktadır. Çalışmamızda Ocak 2015 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Hematoloji kliniğinde yatan AML tanılı 67 hastanın kayıtları hastane bilgi yönetim sisteminden (HBYS) ve hasta dosyalarından alınarak analiz edildi.

Çalışmaya kabul kriterleri şu şekildeydi;

- 18 yaşından büyük olmak,
- 7 gün ve daha fazla antifungal profilaksi almak,
- Posakonazol tablet veya itraconazol kapsül profilaktik tedavilerini almak,
- Yeni tanı AML olmak (primer ya da sekonder AML) ve
- Tekrarlayan remisyon indüksiyon kemoterapileri varsa ilk kemoterapisini almak.

Çalışma dışı bırakma kriterleri ise şu şekildeydi;

- Aynı yatış döneminde farklı antifungal profilaksi ilaçları almak (örneğin; 7 gün posakonazol, 5 gün itraconazol tedavisi gibi)
- Posakonazol süspansiyon ya da tablet formları gibi aynı ilacın farklı formlarını aynı yatış döneminde almak,
- Remisyon indüksiyon kemoterapisinin ilk küründen sonraki kürlerini almak,
- Gebe olmak,
- Tedavi altındayken farklı bir malignite tanısı almak ve
- Konsolidasyon kemoterapisini almak.

MDS gibi kronik malign bir neoplazm ile takipliyken AML gelişen hastalar sekonder AML, diğerleri ise primer AML olarak kabul edildi.

Antifungal profilaksi protokolü ise şu şekilde uygulanmıştı; hastalar kemoterapi başlandığı gün posakonazol tablet ilk gün 600 mg/gün yükleme, 300 mg/gün idame dozunda almıştı. İtrakonazol kapsül ise 100 mg/gün almıştı.

Hastaların yatış sonrası antifungal profilaksi başlandıktan sonraki 100 gün içerisindeki kayıtları incelendi. Eğer hasta 100 gün içerisinde hayatını kaybetmiyseyse ölüm tarihi, hayatını kaybetmediyse 100. gün sonlanım noktası olarak kabul edildi. Hastalarda yatış dönemi içerisindeki İFE gelişimi incelendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, hastanede yatış günü, tanı, yatış nedeni, kemoterapi türü, nötropenik ateş gelişme durumu, derin nötropeni varlığı, nötropenik gün sayısı, profilaksi gün sayısı, fungal enfeksiyon varlığı, antifungal tedavi yaklaşımı, başlanan antifungal tedavi, 30 ve 100 günlük sağkalım ve 100 gün içindeki ölüm sebebinin İFE ile ilişkisi değişkenler olarak kabul edildi.

Hastalarda İFE varlığını araştırmak için toraks, paranasal ya da abdomen bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri yapılmıştı. Ateşleri devam eden hastalarda kan, idrar vd. kültürler istenmişti. Hastanede rutin galaktomannan veya beta-d-glukan çalışılmadığı için değişken olarak alınmadı. Posakonazol ve itrakonazol serum ilaç düzeyi hastanemizde rutin olarak bakılmamıştı. Hastaların ateşleri başladıktan sonra 5 gün sonra ateş devam ediyorsa ve ateş odağı saptanmadığı durumlarda ampirik antifungal tedavi açısından değerlendirilmişti.

Bu tez çalışması Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 03/09/2020 tarihli 311 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. Tanımlar

İnvazif fungal enfeksiyon (İFE), steril vücut sıvılarının, kanın ve iç organların tutulumuyla nitelenen, morbidite ve mortalitesi yüksek, derin yerleşimli, sistemik bir enfeksiyondur. İFE tanısı “Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavisi Örgütü ve Mikozylar

Çalışma Grubu (EORTC/MSG) Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu İnvazif Mantar Hastalığının Konsensüs Tanımlarının Revizyonu ve 2019 Güncellemesi” ’ne göre konuldu(64). İFE tanısı “olası”, “yüksek olası” ve “kanıtlanmış” olarak sınıflandırıldı. Radyolojik değerlendirme için yapılan görüntülemelerin resmi raporları dikkate alındı.

Nötropeni, nötrofil düzeyinin $500/\text{mm}^3$ ’ün altında olması veya nötrofil düzeyinin 500 ile $1000/\text{mm}^3$ arasında olup 48 saat içinde $500/\text{mm}^3$ ’ün altına düşmesi beklenen durumlar olarak tanımlandı. Derin nötropeni, nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$ olarak kabul edildi.

Nötropenik ateş; oral veya aksiller tek sefer $38,3^\circ\text{C}$ ve üstü veya bir saat boyunca $38,0-38,2^\circ\text{C}$ arası sıcaklıkla birlikte nötropeni gelişmesi olarak tanımlandı.

3.3. Sonuçlar

Tüm hastalar İFE gelişmesi açısından incelendi. Posakonazol ve itrakonazol gruplarında profilaksi altındayken İFE gelişme insidans oranları birincil sonuçtu. İkincil sonuç ise 30 ve 100 günlük sağkalım oranları ve İFE’ye yol açan risklerin incelenmesi olarak planlandı.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılması için normal dağılım durumunda Student t testi, normal dağılım olmadığı durumda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması için Ki-kare ya da Fisher testi kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak İFE gelişimini öngörmedeki bağımsız prediktörler lojistik regresyon analiziyle incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. Profilaktik ajanların sağkalım üzerine etkileri log rank testi kullanılarak incelendi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi

kullanılarak hesaplandı. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Temel Özellikler

Dicle Üniversitesi Hastanesi Hematoloji Kliniği'nde Ocak 2015 ve Aralık 2019 yılları arasında yatan remisyon indüksiyon tedavisi alan 67 AML tanılı hastanın bilgileri analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilen 67 hastanın yaş ortalaması $51,1 \pm 15,28$ olarak bulundu. Hastaların 49'u (%73,1) erkekt, 18'i (%26,9) kadındı. Hastaların ortalama yatış gün sayısı $29,0 \pm 12,0$ olarak bulundu. Hastaların 60'ı (%89,6) primer AML tanılı, 5'i (%7,5) MDS transforme AML, 1'i (%1,5) polistemia vera transforme AML ve 1'i (%1,5) KML transforme AML tanılıydı. Hastaların yatış endikasyonları değerlendirildiğinde; 45'i (%67,2) tanı ve tedavi, 19'u (%28,4) kemoterapi, 3'ü (%4,5) nötropenik ateş amacıyla yatırıldı.

Hastaların aldıkları kemoterapi türüne bakıldığında ise; 44'ünün (%65,7) 7+3 (sitozin arabinozid 100-200 mg/m²/gün (7 gün), daunorubisin 60-90 mg/m²/gün (3 gün) (minimum doz 60 mg/m²), veya idarubisin 12 mg/m²/gün (3 gün) veya mitoksantron 10-12 mg/m²/gün (3 gün)), 9'unun (%13,4) azasitidin, 11'inin (%16,4) 5+2 (sitozin arabinozid 100-200 mg/m²/gün [5 gün]), idarubisin 12 mg/m²/gün [2 gün]) ve 3'ünün (%4,5) ida+atra (idarubisin ve all trans retinoik asit) kemoterapisi aldığı görüldü.

Hastaların yatışı boyunca nötropenik ateş gelişme durumuna bakıldığında; 59 (%88,1) hastada nötropenik ateş geliştiği, 8 (%11,9) hastada ise gelişmediği görüldü. Hastalarda yatış süresince tespit edilen en düşük nötrofil sayısı kaydedildi. Nötrofil sayısının 100 mm³'ün altında 57 (%85,1) hastada, 100-500 mm³ arasında 9 (%13,4) hastada olduğu görüldü. 1 (%1,5) hastada ise nötrofil sayısının 500 mm³'ün altına düşmediği görüldü. Hastaların nötropenik gün sayısı ortalaması $19,9 \pm 10,19$ olarak tespit edildi. Nötropenik gün sayısı gruplandırıldığında; 14 ve daha fazla gün nötropeni gelişen 49 (%73,1), 7-13 gün nötropeni gelişen 13 (%19,4) ve 0-6 gün nötropeni gelişen 5 (%7,5), hasta vardı (**Tablo 9**).

Tablo 9. Hastaların temel özellikleri

Özellik	Ortalama $\pm$ SS veya sayı (%), (n:67)
Yaş	51,1 $\pm$ 15,28
Cinsiyet	
Kadın	18 (%26,9)
Erkek	49 (%73,1)
Yatış Günü	29,0 $\pm$ 12,00
Tanı	
AML-primer	60 (%89,6)
AML-MDS transforme	5 (%7,5)
AML-Polistemia Vera	1 (%1,5)
AML-KML transforme	1 (%1,5)
Yatış Sebebi	
Tanı ve Tedavi	45 (%67,2)
Kemoterapi	19 (%28,4)
Nötropenik Ateş	3 (%4,5)
Kemoterapi Türü	
7+3	44 (%65,7)
5+2	11 (%16,4)
Azasitidin	9 (%13,4)
İda + Atra	3 (%4,5)
Nötropenik Ateş Gelişme Durumu	
Evet	59 (%88,1)
Hayır	8 (%11,9)
Nötrofil sayısı > 500 mm³	1 (%1,5)
Nötrofil sayısı 100-500 mm³	9 (%13,4)
Nötrofil sayısı <100 mm³	57 (%85,1)
Nötropenik Gün Sayısı	19,9 $\pm$ 10,19
Nötropenik Gün Sayısı	
<7 gün	5 (%7,5)
7-13 gün	13 (%19,4)
$\geq$14 gün	49 (%73,1)

Hastaların kullandığı antifungal profilaksi ilaçlarına bakıldığında; 34'ü (%50,7) posakonazol tablet, 33'ü (%49,3) itrakonazol kapsül tedavisi aldı. Hastaların profilaksiyi aldığı ortalama gün sayısı $15,8 \pm 6,49$ olarak tespit edildi.

Hastaların yatışı boyunca fungal enfeksiyonlara yönelik herhangi bir tedavi alıp almadığına bakıldığında; 23'ünün (%34,3) tedavi almadığı, 44'ünün (%65,7) ise tedavi aldığı görüldü. Fungal enfeksiyon gelişen hastaların sayısı 32 (%47,8) idi. Bu hastaların tamamı olası vaka tanımına uymaktaydı. Yüksek olası veya kanıtlanmış hiçbir hasta yoktu. Hastaların antifungal tedavi yaklaşımlarına bakıldığında; 12 (%17,9) hastanın ampirik tedavi, 32 (%47,8) hastanın ise preemptif tedavi aldığı görüldü. Ampirik tedavi başlanan veya olası İFE olarak değerlendirilen hastalara başlanan antifungal tedavilere bakıldığında; 34 (%50,7) hastaya vorikonazol, 4 (%6,0) hastaya lipozomal amfoterisin B, 4 (%6,0) hastaya mikafungin, 2 (%3,0) hastaya ise kaspofungin tedavisi başlandığı görüldü.

Hastaların antifungal profilaksi başladıktan sonraki 30 günlük sağkalımı incelendiğinde 7 (%10,4) hastanın hayatını kaybettiği görüldü. Antifungal profilaksi başladıktan sonraki 100 günlük sağkalımı incelendiğinde ise 19 (%28,4) hastanın hayatını kaybettiği görüldü. Hayatını kaybeden 19 hastanın ölüm sebepleri incelendiğinde; 5 (%7,5) hastanın ölümü invazif fungal enfeksiyon (İFE) ile ilişkili saptanırken, 14 (%20,9) hastanın ise ölümü İFE ile ilişkili saptanmadı (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastaların antifungal profilaksi, tedavi ve mortalite özellikleri

Özellik	Ortalama $\pm$ SS veya sayı (%), (n:67)
Profilaksi için kullanılan ilaç	
Posakonazol	34 (%50,7)
İtrakonazol	33 (%49,3)
Profilaksi Gün Sayısı	15,8 $\pm$ 6,49
Yatış Boyunca Fungal Enfeksiyona Yönelik Tedavi Aldı mı?	
Evet	44 (%65,7)
Hayır	23 (%34,3)
İnvazif Fungal Enfeksiyon Varlığı	
Olası	32 (%47,8)
Yüksek Olası	-
Kanıtlanmış	-
Antifungal Tedavi Yaklaşımı	
Ampirik	12 (%17,9)
Preemptif	32 (%47,8)
Hedefe Yönelik Tedavi	-
Başlanan Antifungal Tedavi	
Vorikonazol	34 (%50,7)
Amfoterisin B	4 (%6,0)
Mikafungin	4 (%6,0)
Kaspofungin	2 (%3,0)
30 Gün Sağkalım Varlığı	
Evet	60 (%89,6)
Hayır	7 (%10,4)
100 Gün Sağkalım Varlığı	
Evet	48 (%70,6)
Hayır	19 (%28,4)
İFE'ye Bağlı Mortalite	5 (%7,5)

Antifungal profilaksidede kullanılan posakonazol grubunun yaş ortalaması 49,4 $\pm$ 15,31 olarak saptanırken, itrakonazol grubunda ise yaş ortalaması 52,9 $\pm$ 15,28 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p=0,357). Posakonazol grubunun

24'ü (%70,6) erkek, 10'u ise (%29,4) kadındı. İtrakonazol grubunda ise 25'i (%75,8) erkek, 8'i (%24,2) ise kadındı. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,633$). Posakonazol grubunda hastanede ortalama yatış günü $28,8 \pm 12,67$ iken, itrakonazol grubunda ise ortalama yatış günü $29,2 \pm 11,47$ idi. Her iki grup arasında ortalama yatış günü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,888$).

Hastaların tanılarına bakıldığında posakonazol grubunda 31 (%91,2) hasta primer AML tanılı, 3 (%8,8) hasta ise sekonder AML olarak değerlendirilen MDS transforme AML tanılıydı. İtrakonazol grubunda ise 29 (%87,9) hasta primer AML, 2 (%6,1) hasta MDS transforme AML, 1 (%3) hasta KML transforme AML ve 1 (%3) hasta da polistemia vera transforme AML tanılıydı. Her iki grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,522$). Grupların aldığı kemoterapiler incelendiğinde; posakonazol grubunda 22 (%64,7) hastanın 7+3, 5 (%14,7) hastanın 5+2, 5 (%14,7) hastanın azasitidin ve 2 (%5,9) hastanın ida + atra kemoterapisi aldığı görüldü. İtrakonazol grubunda ise 22 (%66,6) hastanın 7+3, 6 (%18,2) hastanın 5+2, 4 (%12,2) hastanın azasitidin ve 1 (%3) hastanın ida + atra kemoterapisi aldığı görüldü. Gruplar arasında kemoterapi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,919$).

Grupların profilaksi aldığı günler karşılaştırıldığında; posakonazol grubunun ortalama $15,9 \pm 7,02$, itrakonazol grubunun ise $15,7 \pm 6,01$ gün profilaksi aldığı görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,865$).

Gruplar nötropenik gün sayısı açısından karşılaştırıldı. Posakonazol grubunun nötropenik gün sayısı ortalaması $19,3 \pm 9,93$, itrakonazol grubunda ise $20,5 \pm 10,58$ idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,661$). Nötropenik gün sayıları gruplandırılarak bakıldığında; 0-6 gün nötropenik olan hastalar posakonazol grubunda 2, itrakonazol grubunda 3 kişiydi. 7-13 gün nötropenik olan posakonazol grubunda 9, itrakonazol grubunda 4 kişiydi. 14 gün ve daha fazla nötropenik olan posakonazol grubunda 23, itrakonazol grubunda 26 kişiydi. Posakonazol ve itrakonazol kullanan hastalar arasında nötropenik gün sayısının grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arasında derin nötropeni varlığına bakıldığında; posakonazol grubunda 30 (%88,2) hastada, itrakonazol grubunda ise 28 (%84,8) hastada nötropeni geliştiği görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (0,684) (**Tablo 11**).

Tablo 11. Antifungal profilaksi özellikleri

	Posakonazol (N=34)	İtrakonazol (N=33)	p-değeri
Yaş (Ortalama±SS)	49,4±15,31	52,9±15,28	0,357
Cinsiyet, n (%)			0,633
Kadın	10 (29,4)	8 (24,2)	
Erkek	24 (70,6)	25 (75,8)	
Yatış Günü			0,888
Ortalama±SS	28,8±12,67	29,1±11,47	
Tam, n (%)			0,522
AML, primer	31 (91,2)	29 (87,9)	
AML, MDS transforme	3 (8,8)	2 (6,1)	
AML, KML transforme	-	1 (3)	
AML, Polistemia vera transforme	-	1 (3)	
Kemoterapi türü, n (%)			0,914
7+3*	22 (64,7)	22 (66,6)	
5+2**	5 (14,7)	6 (18,2)	
Azasitidin	5 (14,7)	4 (12,2)	
İda + Atra***	2 (5,9)	1 (3)	
Profilaksi Gün Sayısı			0,865
Ortalama±SS	15,9±7,02	15,7±6,01	
Nötrofil sayısı <100 mm³	29	28	0,959
Nötrofil sayısı 100-500 mm³	4	5	
Nötrofil sayısı > 500 mm³	1	-	
Nötropenik Gün Sayısı,			0,661
Ortalama±SS	19,4±9,93	20,6±10,58	
Nötropenik Gün Sayısı, n (%)			
<7 gün	2 (2,9)	3 (8,8)	
7-13 gün	9 (26,5)	4 (11,8)	0,138
≥14 gün	23 (67,6)	26 (79,4)	0,304
* Sitozin arabinozid 100-200 mg/m ² /gün (7 gün), Daunorubisin 60-90 mg/m ² /gün (3 gün) (minimum doz 60 mg/m ²) veya idarubicin 12 mg/m ² /gün (3 gün) veya mitoxantrone 10-12 mg/m ² /gün (3 gün)			
** Sitozin arabinozid 100-200 mg/m ² /gün (5 gün), idarubicin 12 mg/m ² /gün (2 gün)			
*** İdarubisin + all trans retinoik asit			

4.2. Profilaksi Başarısızlığı ve İnvazif Fungal Enfeksiyon

Çalışmamızda profilaksi başarısızlığı olarak ifade edilen antifungal profilaksinin erken sonlandırılması, invazif fungal enfeksiyon gelişmesi ya da ampirik antifungal tedavi başlanması sonucu geliştiği görüldü.

Çalışmaya alınan 67 hastanın 32'si (%47,8) İFE tanısı aldı. Posakonazol ve itraconazol grupları arasında İFE gelişmesi değerlendirildiğinde; posakonazol grubunda 12 (%35,2), itraconazol grubunda 20 (%61,8) hastada İFE geliştiği görüldü. İFE gelişen vakalar “olası” vaka kriterlerini karşılamaktaydı. Hiçbir hastada “yüksek olası” veya “kanıtlanmış” İFE saptanmadı. Posakonazol ve itraconazol grupları arasında İFE gelişmesi açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,038$).

Ampirik antifungal tedavi başlanan hastalara bakıldığında; posakonazol grubunda 8 (%23,5) hasta, itraconazol grubunda ise 4 (%12,1) hasta görüldü. Her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (0,223) (**Tablo 12**).

Tablo 12. İnvazif fungal enfeksiyon ve ampirik antifungal tedavi insidansı

	Posakonazol (n:34)	İtraconazol (n:33)	p-değeri
İnvazif fungal enfeksiyon, n (%)	12 (35,2)	20 (60,6)	0,038
Ampirik antifungal tedavi, n (%)	8 (23,5)	4 (12,1)	0,223

İFE gelişen hastaların yaş ortalaması $50,9 \pm 13,99$ ve gelişmeyen hastaların ise $51,9 \pm 16,53$ idi. İFE gelişiminde yaş açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,648$). İFE gelişen hastaların hastanede ortalama yatış günü $35,9 \pm 11,44$, gelişmeyen hastaların ise $22,6 \pm 8,58$ idi. İFE gelişiminde yatış günü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Uzun süre yatan hastalarda daha fazla İFE saptandı (**Tablo 13**).

İFE gelişen hastaların aldığı kemoterapi türleri karşılaştırıldığında İFE tanısı alan hastaların 23'ü (%71,9) 7+3 kemoterapisi almıştı ve İFE tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,137$). İFE tanılı 7 (%21,9) hasta 5+2 kemoterapisi aldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,249$). İFE tanılı hastaların 1'i (%3)

azasitidin tedavisi aldı. Hastaların azasitidin tedavisi alması İFE varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,018**).

İFE gelişen hastaların nötrofil sayılarına bakıldığında; İFE gelişen 31 (%96,9) hastanın nötrofil sayısı 100 mm^3 'ün altında olduğu, 1 (%3,1) hastanın nötrofil sayısının 100 ile 500 mm^3 arasında olduğu görüldü. Nötrofil sayısı 500 mm^3 'ün altına düşmeyen 1 (%2,8) hastada İFE gelişmedi.

İFE gelişen ve gelişmeyen hastalar nötroopenik gün sayısı açısından karşılaştırıldı. İFE gelişen hastaların nötroopenik gün sayısı ortalaması $24,1 \pm 10,02$ iken, gelişmeyen hastalarda $16,0 \pm 8,79$ idi. Her iki grup arasında nötroopenik gün sayısının ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,001**). Nötroopenik gün sayıları gruplandırılarak bakıldığında; 0-6 gün nötroopenik olan hastalarda İFE gelişen hasta yoktu. Bu grupta İFE gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,026**). 7-13 gün nötroopenik olan 4 (%12,1) hastada İFE gelişti. Bu grupta İFE gelişimi açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,172$). On dört gün ve daha fazla nötroopenik olan 29 hastada İFE geliştiği görüldü. Bu grupta İFE gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (**p=0,011**) (**Tablo 13**).

Tablo 13. İnvazif fungal enfeksiyon ilişkili faktörler

	İnvaziv Fungal Enfeksiyon Tanısı		p-değeri
	Var (n:32)	Yok (n:35)	
Yaş, ortalama±SS	50,2±13,99	51,9±16,53	0,648
Yatış Günü, ortalama±SS	35,9±11,44	22,6±8,58	<0.001
Kemoterapi Türü, n (%)			
7+3*	23 (71,9)	21 (60,0)	0,137
5+2**	7 (21,9)	4 (11,4)	0,249
Azasitidin	1 (3,1)	8 (22,8)	0,018
İda + atra***	1 (3,1)	2 (5,7)	
Nötrofil Sayısı <100 mm ³ , n (%)	31 (96,9)	26 (74,3)	0,010
Nötrofil Sayısı 100-500 mm ³ , n (%)	1 (3,1)	8 (22,9)	0,029
Nötrofil Sayısı > 500 mm ³ , n (%)	-	1 (2,8)	
Nötropenik Gün Sayısı, ortalama±SS	24,1±10,02	16,0±8,79	0,001
Nötropenik Gün Sayısı, n (%)			
<7 gün	0 (0,0)	4 (11,4)	0,114
7-13 gün	4 (12,1)	9 (25,7)	0,172
≥14 gün	29 (87,9)	21 (60,0)	0,011
* Sitozin arabinozid 100-200 mg/m ² /gün (7 gün), Daunorubisin 60-90 mg/m ² /gün (3 gün) (minimum doz 60 mg/m ²) veya idarubicin 12 mg/m ² /gün (3 gün) veya mitoxantrone 10-12 mg/m ² /gün (3 gün)			
** Sitozin arabinozid 100-200 mg/m ² /gün (5 gün), idarubicin 12 mg/m ² /gün (2 gün)			
*** İdarubisin + all trans retinoik asit			

4.3. İnvazif Fungal Enfeksiyon İçin Risk Faktörleri

İFE gelişiminde risk faktörlerinin analizi için logistik regresyon modeli kurgulandı. Yapılan analiz sonucunda itrakonazol profilaksisinin posakonazol profilaksisine göre İFE gelişiminde riski arttırdığı görüldü (**OR:4,54, %95 GA: 1,16-17,77, p=0,030**). Hastanede yatış günündeki artışın İFE gelişiminde riski arttırdığı görüldü (**OR:1,22, %95 GA: 1,07-1,38, p=0,002**). Tek değişkenli analizlerde İFE gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan nötropenik gün sayısı, 14 günden fazla nötropeni ve derin nötropeni (<100 mm³) değişkenlerinin çok değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 14**).

Tablo 14. İnvazif fungal enfeksiyon için risk faktörleri

	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	Odd's Oranı (GA)	p-değeri	Odd's Oranı (GA)	p-değeri
Profilakside kullanılan ilaç				
Posakonazol	1		1	
İtrakonazol	2,82 (1,05-7,60)	0,040	4,54 (1,16-17,77)	0,030
Yatış günü	1,17 (1,07-1,28)	<0,001	1,22 (1,07-1,38)	0,002
Cinsiyet				
Kadın	1		1	
Erkek	0,63 (0,54-4,92)	0,380	4,29 (0,83-22,23)	0,083
Nötrofil sayısı				
$\geq 100 \text{ mm}^3$	1		1	
$< 100 \text{ mm}^3$	10,73 (1,27-90,36)	0,029	1,57 (0,13-19,42)	0,725
Nötropenik gün sayısı	1,10 (1,03-1,17)	0,003	0,99 (0,87-1,13)	0,905
Nötropenik Gün sayısı ≥ 14	4,62 (1,34-16,24)	0,015	2,04 (0,18-23,31)	0,566

4.4. Sağkalım Verileri

İtrakonazol grubunda antifungal profilaksi başlangıç tarihinden sonraki 30 gün içerisinde hayatını kaybeden 5 (%15,1) hasta varken, posakonazol grubunda ise 2 (%5,9) hasta görüldü. İki grup arasında 30 günlük sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,259$) (**Tablo 15**).

Tablo 15. 30 günlük sağkalım

	Posakonazol (n:34)	İtrakonazol (n:33)	p değeri
30 Günlük Sağkalım, n (%)			0,259
Var	32 (94,1)	28 (84,9)	
Yok	2 (5,9)	5 (15,1)	

Posakonazol grubunda antifungal profilaksi başlangıç tarihinden sonraki 100 gün içerisinde hayatını kaybeden 5 (%14,7) hasta varken, itraconazol grubunda ise 14 (%42,4) hasta vardı. İki grup arasında 100 günlük sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,008$) (**Tablo 16**).

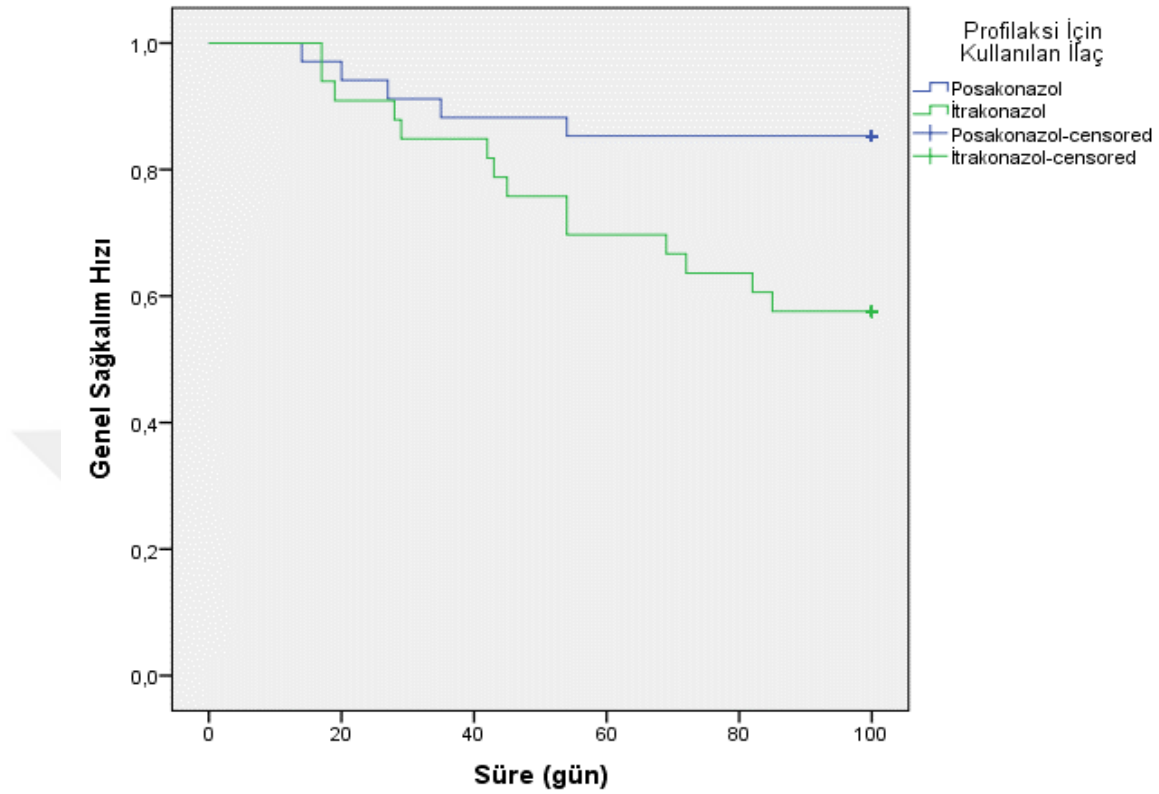
Tablo 16. 100 günlük sağkalım

	Posakonazol (n:34)	İtraconazol (n:33)	p değeri
100 Günlük Sağkalım, n (%)			0,012
Var	29 (85,3)	19 (57,6)	
Yok	5 (14,7)	14 (42,4)	

Kaplan-meier analizi yapıldığında; posakonazol grubunda sağkalım süresi 89,7 gün (SS: 4,3; GA:81,18-98,23) olarak bulundu. İtraconazol grubunda ise sağkalım süresi 77,4 gün (SS: 5,2; GA:76,85-90,49) olarak bulundu (**Tablo 17**). Long Rank (Mantel Cox) analizinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$) (**Şekil 2**).

Tablo 17. Sağkalım ortalamaları, Kaplan Meier analizi

	Ortalama Sağkalım (gün)	Standart Sapma	Güven Aralığı (GA)	
			Alt Sınır	Üst Sınır
Posakonazol	89,7	4,3	81,18	98,23
İtraconazol	77,4	5,2	76,85	90,49



Şekil 2. Posakonazol ve itrakonazol gruplarının 100 günlük yaşam eğrileri

4.5. İFE ile İlişkili Ölüm Verileri

Posakonazol ve itrakonazol gruplarında ölen hastaların ayrıntılı ölüm sebepleri incelendiğinde; posakonazol grubunda ölen 5 hastadan 1'inin (%2,9) İFE ilişkili nedenle öldüğü tespit edildi. İtrakonazol grubunda ise ölen 14 hastadan 4'ünün (%12,1) İFE ilişkili nedenle öldüğü tespit edildi. Ölüm sebebinin İFE ile ilişkisinde posakonazol ve itrakonazol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (**Tablo 18**).

Tablo 18. Ölüm sebebinin İFE ile ilişkisi

	Posakonazol (n:34)	İtrakonazol (n:33)	p değeri
Ölüm Sebebinin İFE İlişkisi, n (%)			
Var	1 (2,9)	4 (12,1)	1,000
Yok	4 (11,8)	10 (30,3)	

5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda İFE önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Antifungal profilaksinin İFE'nin önlenmesinde etkili bir strateji olduğu genel bir kabul görmektedir. AML'li hastaların remisyon indüksiyon tedavisinde küf etkili antifungal profilaksi meta analizler, randomize çalışmalar ve klinik rehberler önerileri doğrultusunda klinik pratiğinde yerini almıştır(69,74,82). Çalışmamızda primer olarak posakonazol tablet ve itraconazol kapsül formu profilaksilerinin remisyon indüksiyon tedavisi alan AML'li hastalarda İFE gelişmesini önlemedeki etkilerini araştırdık. Bunun yanında her iki ajanın sağkalım üzerine etkisini ve İFE için risk faktörlerini araştırdık.

Profilaksinin başarısız olması durumu çalışmamızda İFE gelişmesi ya da ampirik antifungal tedavi başlanması olarak iki kritere bağlandı. Çalışmaya alınan 67 hastanın 44'ünde profilaksi başarısızlığı gelişti. İFE gelişen hastalara bakıldığında; hastaların 32'sinde (%48) İFE gelişti. Posakonazol grubunda 34 hastadan 12'si (%35) İFE tanısı alırken, itraconazol grubunda ise 33 hastadan 20'si (%60,6) İFE tanısı aldı ($p=0,038$). İFE tanısı alan hastaların tamamı olası İFE kriterlerini sağlıyordu. Yüksek olası veya kanıtlanmış İFE vakası saptanmadı. Posakonazol çalışmamızda İFE gelişimini önlemede itraconazole göre etkili bir ajan olarak öne çıktı.

Yapılan benzer çalışmalara baktığımızda; Cornely ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir randomize prospektif çalışmasında posakonazol, itraconazol ve flukonazol profilaksileri karşılaştırılmış. Posakonazol grubunda 304 hastadan 7'inde (%2); itraconazol (240) ve itraconazol (58) grubunda ise toplam 25 (%8) hastada yüksek olası ve kanıtlanmış İFE gelişmiş. Olası İFE vakaları gelişimi değerlendirmeye alınmamış(69). Pagano ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada posakonazol grubuna 260, itraconazol grubuna ise 93 hasta alınmış. Posakonazol grubunda 39 (%15,0) hastada olası, 10 (%2,8) hastada yüksek olası ve kanıtlanmış olmak üzere toplam 49 (%18,9) hastada İFE gelişmiş. İtraconazol grubunda ise 23 (%24,7) hastada olası, 13 (%13,9) hastada yüksek olası ve kanıtlanmış olmak üzere toplam 36 (%38,7) hastada İFE gelişmiş(83). Metan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada posakonazol grubuna alınan 56 hastadan 15'inde (%26,8), flukonazol grubuna alınan 29 hastadan 15'inde (%51,7) İFE gelişmiş(84). Tormo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada, toplam 293 hasta yatışından (174 hasta) 179'u posakonazol 114'ü

ise itrakonazol grubuna alınmış. 293 hasta yatışının 46'sında (%15,7) İFE gelişmiş. Çalışmada İFE tanısı alan hastaların 9'u (%3,1) yüksek olası veya kanıtlanmış iken, 37'si (%12,6) olası vaka olarak değerlendirilmiş. Posakonazol grubunda 18 (%10,1) hastada İFE gelişirken, itrakonazol grubunda ise 28 (%24,6) hastada İFE gelişmiş(85). Copley ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada, toplam 135 hastanın 45'i posakonazol 90'ı ise itrakonazol grubuna alınmış. İtrakonazol grubunda profilaksi başarısızlığı gelişen 79 hastadan 46'sında (%58) İFE düşünülmüş. Posakonazol grubunda ise 15 hastada profilaksi başarısızlığı gelişirken, bu hastaların 5'inde (%33) İFE düşünülmüş(86). Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada toplam 53 hastanın 29'u posakonazol, 24'ü ise itrakonazol grubuna alınmış. Posakonazol grubunda 6 (%20,6), itrakonazol grubunda ise 7 (%29,1) hastada İFE gelişmiş(87).

Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada 208 yeni tanı AML hastasının 58'i posakonazol grubuna 150'si antifungal profilaksi almayan gruba dahil edilmiş. Posakonazol profilaksisi ve antifungal profilaksi almayan gruplarda İFE insidansı sırasıyla %19,0 ve %29,3 olarak saptanmış. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış(88). Philips retrospektif çalışmada toplam 77 hastanın 43'ü posakonazol, 34'ü ise vorikonazol ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir grubuna alınmış. Posakonazol grubunda 7 (%16) hastada, vorikonazol grubunda ise 5 (%15) hastada İFE gelişmiş. İFE gelişen hastaların tamamı olası vaka olarak değerlendirilmiş(89). Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir metaanalizde posakonazol AML'li hastalarda en iyi antifungal profilaksi ajanı olarak değerlendirilmiş(82). Yee Wong ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka metaanalizde AML'li hastalarda öncelikle posakonazol profilaksinin kullanımını destekleyerek, posakonazolün özellikle tablet formu için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmış(78).

Bizim çalışmamızda yapılan diğer çalışmaların çoğuna benzer olarak posakonazol tablet profilaksisinin itrakonazol kapsül profilaksisine üstünlüğü görülmektedir. Posakonazol profilaksisi Cornely ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış olduğu çalışmayla beraber AML'li hastaların küf etkili antifungal profilaksisinde yerini öncelikli tercih olarak almıştır. Posakonazol tablet formunun hastanemizde kullanımı 2017 yılından sonradır. Dünyada da yaygın kullanımı bunun birkaç yıl öncesinde başlamıştır. Klinik pratiğinde oral süspansiyon formunun intolerans nedeni ile kullanım zorluğu ve bununla

birlikte emilim problemleri nedeni ile yeterli plazma seviyelerine ulaşımındaki güçlük gibi sebeplerle yerini çoğunlukla tablet formuna bırakmıştır. ESCMID (The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Bulaşıcı Hastalıklar Derneği) tarafından 2017 yılında yayınlanan bir rehberde posakonazol tabletin süspansiyon formuna göre, hedef plazma seviyelerine tutarlı bir şekilde ulaşma olasılığının daha yüksek ve ilaç etkileşimlerinden daha az etkilenmesi nedeniyle İFE profilaksisinde öncelikle kullanılması gerektiğini belirtmiştir(90). Yapılan çalışmalarda posakonazol tablet formuyla diğer antifungal ajanların karşılaştırmasının daha az sıklıkla yapıldığını görüyoruz. İtrakonazol kapsül formunun ise profilakside emilim problemleri nedeniyle süspansiyon formuna göre daha az tercih edildiğini görmekteyiz. Yukarıda tartışılan itrakonazolün karşılaştırmalı çalışmalarında, süspansiyon formunun tercih edildiğini görüyoruz. Ito ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, itrakonazol kapsül ve flukonazol kapsül formunun akut lösemili hastalarda antifungal profilakside karşılaştırılması yapılmış. Çalışmada itrakonazol alan hastalara 200 mg/gün verilmiş. İtrakonazol kapsülün flukonazol kapsülden etkinlik açısından farklı olmadığı sonucuna varılmış. İtrakonazolün profilakside süspansiyon formu tercih edildiğinde 2,5-7,5 mg/kg/gün önerilirken, kapsül formunda standart bir doz önerisi bulunmamaktadır(76).

Çalışmamızda İFE insidansı %47,8 olarak görüldü. Yapılan çalışmalarda AML’li hastalarda İFE insidansı %15 ve %25 arasında olduğu sıklıkla bildirilmektedir(83). Anastasia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ise İFE insidansı %29 olarak bildirilmiştir(91). Bizim çalışmamızda İFE insidansının yüksek olması ve tümünün olası vaka olarak değerlendirilmesinin üzerinde durmak gerekir. Öncelikle çalışma popülasyonumuz yeterince büyük olmayıp, kanıtlanmış ve yüksek olası İFE’nin de sık görülmediği düşünüldüğünde, bu hastaları tespit etmekte zorluklar yaşamış olabiliriz. EORTC/MSG 2019 kriterlerine bakıldığında, yüksek olası İFE tanısında şart olan mikolojik kriterlerden galaktomannan, beta-d-glukan ve aspergillus PCR gibi testler hastanemizde düzenli çalışılmamıştı(64). Çalışmaya dahil edilen 67 hastadan sadece 5’inde en az bir defa galaktomannan bakılmıştı ve bunların sonuçları da negatifti. Galaktomannan az sayıda hastaya bakıldığı için çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların trombositopenik olması, komplikasyon gelişme endişesi nedeniyle bronkoskopi ile tanısıl

materyal alınması nadiren yapılmaktaydı. İFE gelişen hastaların hiçbirinde de diğer kültür (kan, idrar, katater vs.) materyallerinden İFE lehine anlamlı sonuç elde edilmedi. Erken tanı testleri ve diğer teknik yetersizlikler nedeniyle tanı aşamasında sorunlar yaşandığı görülmektedir. İFE tanısında radyolojik kriterlerin varlığı değerlendirilirken, radyoloji uzmanı tarafından verilen raporlara bağlı kalındı. Raporlar uzman tarafından düzenlenirken geniş yorum yapılarak, mortalitesi yüksek olan İFE tanısı atlanmak istenmemiş olabilir. Raporların tekrar değerlendirilerek yorum yapılması halinde belki de hastalar İFE tanısı almayabilirdi. Öte yandan hastalığa yol açan sosyo-ekonomik ve çevresel faktörleri de değerlendirmemiz gerekmektedir. Hastanemiz çoğunlukla Türkiye'nin Güney ve Doğu bölgesinden başvuran hastalara hizmet vermektedir. Sosyal ve ekonomik şartları iyi olmayan hastaların hastanemize sıklıkla başvurduğunu görmekteyiz. Özellikle kırsal bölgelerde veya kentlerin yoksul mahallerinde yaşayan bu hastaların mantar enfeksiyonları için risklere maruz kalması, hastalarda İFE insidansını arttırmış olabilir. Hematoloji kliniğinde hastaların en az 2 kişilik odalarda kalması, iyi bir havalandırma sisteminin olmaması ve yoğun bakım şartlarının yetersiz olması da İFE insidansında artışa yol açan etkenlerden biri olabilir.

Çalışmamızda 67 hastadan 12'sinde (%17,9) ampirik antifungal tedavi başlandı. Posakonazol grubunda 8 (%23,5) hastaya ampirik antifungal tedavi başlanırken, itraconazol grubunda ise 4 (%12,1) hastaya ampirik antifungal tedavi başlandı(p=0,223). Cornely ve arkadaşlarının yapmış olduğu randomize prospektif çalışmada posakonazol grubunda 304 hastadan 81'inde (%27) ampirik antifungal tedavi başlanmış. Flukonazol (240) ve itraconazol (58) grubu birlikte değerlendirilerek toplam 298 hastanın 112'sinde (%38) ampirik antifungal tedavi başlanmış(69). Pagano ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada 293 hasta yatışının 127'sinde (%43,3) hastada ampirik antifungal tedavi başlanmış. (83). Tormo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada toplam 293 hasta yatışından (174 hasta) 179'u posakonazol 114'ü ise itraconazol grubuna alınmış. Posakonazol grubunda 53 (%29,6) hastaya ampirik antifungal tedavi başlanırken, itraconazol grubunda 74 (%64,9) hastaya ampirik antifungal tedavi başlanmış(85). Kim ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir retrospektif çalışmada toplam 53 hastanın 29'u posakonazol, 24'ü ise itraconazol grubuna alınmış. Posakonazol grubunda 7 (%24,1) hastada ampirik antifungal tedavi başlanırken,

ittrakonazol grubunda ise 3 (%12,5) hastada başlanmış(87). Cho ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada posakonazol grubuna alınan 140 hastadan 18'ine (%12,9), flukonazol grubuna alınan 284 hastadan 130'una (%45,8) ampirik antifungal tedavi başlanmış ve gruplar arasında istatistiksel fark da saptanmış ($p<0.001$)(92). Benzer çalışmalarda oranlar değişmekle beraber, bizim çalışmamıza göre daha sık ampirik tedavi yaklaşımı tercih edildiğini görüyoruz. Bizim çalışmamızda posakonazol ve ittrakonazol grupları arasında ampirik tedavi başlanması açısından fark olmadığını görüyoruz.

Jenks ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli hastalarda İFE için risk faktörlerini derledikleri bir çalışmada akut lösemi, nötropeni, mukozit varlığı, santral venöz katater kullanımı, birden fazla geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, hastanın steroid tedavisi alması, risk faktörleri arasında olduğu vurgulanmış(93). Bizim çalışmamızda İFE gelişmesinde risk faktörlerini araştırmak için yaptığımız lojistik regresyon analizinde, profilakside posakonazole karşı ittrakonazol kullanımının İFE riskinde 4,54 kat artışa yol açtığını saptadık (OR:4,54, %95 GA: 1,16-17,77, $p=0,030$). Hastanede yatış gün sayısındaki her 1 birim artışın İFE riskini 1,22 kat arttırdığını saptadık (OR:1,22, %95 GA: 1,07-1,38, $p=0,002$). Yaptığımız tek değişkenli analizde derin nötropeni, nötropenik gün sayısı ortalaması ve nötropenik gün sayısının 14 gün ve daha fazla olması istatistiksel anlamlı sonuç verirken, çok değişkenli analizde istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı. Cho ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada antifungal profilaksi altında İFE gelişmesi için risk faktörleri incelenmiş. Regresyon analizinde flukonazolün posakonazol profilaksisine göre riski arttırdığı görülmüş. Çalışmada derin nötropeni ve nötropenik gün sayısı regresyon analizinde risk faktörü olarak anlamlı sonuç vermemiş(92). Bizim çalışmamız profilaksi çalışması olduğu için risk faktörlerini ayrıntılı şekilde araştırarak çok fazla parametre değerlendirilmedi.

İFE gelişiminde hastanın aldığı kemoterapi türünün önemi bulunmaktadır. Çalışmamızda hastaların aldığı kemoterapi türleri değerlendirildi. İFE tanısı alan ve almayan hastalarda 7+3, 5+2 ve ida+atra kemoterapileri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Azasitidin tedavisi alan 8 (%22) hastada İFE gelişmezken, 1 (%3) hastada ise İFE gelişti. Hastaların azasitidin tedavisi alması ve İFE varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,018$). Azasitidin ve diğer hipometile edici ajanlar, yoğun kemoterapi ve allojenik transplantasyon için uygun

olmayan yüksek riskli AML ve MDS'li yetişkin hastalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır(94,95). Pomares ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada azasitidin ile tedavi edilen 121 AML/MDS tanılı hastada İFE riski ve antifungal profilaksi ihtiyacı araştırılmış. Hastalar toplam 948 azasitidin kürü almış ve takiplerinde 4 (%3,6) hastada İFE gelişmiş. İki hastada olası, bir hastada yüksek olası ve bir hastada ise kanıtlanmış İFE saptanmış. Azasitidin tedavisinin AML/MDS tanılı hastalarda çok düşük İFE riski yarattığı için antifungal profilaksi kullanımını destekleyecek bulgulara erişilemediği vurgulanmış(96). Kim ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hipometile edici ajan alan yüksek riskli MDS ve AML tanılı hastalarda İFE gelişiminde risk faktörleri araştırılmış. Çalışmaya alınan 209 hastadan 20'sinde (%9,6) İFE gelişmiş. Çalışmanın sonucunda azasitidin ya da desitabine gibi hipometile edici tedaviler alan hastalarda İFE riskinin düşük olmadığı ve küf etkili antifungal profilaksinin kullanılmasının düşünülmesi gerektiği vurgulanmış(97). Azasitidin ve desitabin gibi hipometile edici ajanlarla tedavi alan AML ve MDS tanılı hastalarda İFE varlığını araştıran diğer bazı çalışmalarda, İFE insidansı %3,3 ve %14,4 arasında saptanmış(98–101). Bizim çalışmamızda azasitidin tedavisi alan hasta sayısının az olmasına rağmen İFE varlığı açısından anlamlı sonuç çıktığı görülmektedir. Hipometile edici ajanlarla tedavi alan AML ve MDS tanılı hastalarda İFE varlığını, İFE için risk faktörlerini ve antifungal profilaksi ihtiyacını araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda hastaların profilaksi başladıktan 30 gün ve 100 gün sonrasındaki sağkalımını değerlendirdik. Posakonazol ve itraconazol grupları arasında 30 günlük sağkalımda anlamlı fark saptanmazken, 100 günlük sağkalımda ise gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı($p=0,018$). İtraconazol grubunda 33 hastadan 14'ü (%42,4), posakonazol grubunda ise 5 (%14,7) hastanın hayatını kaybettiğini tespit ettik. Hastaların ölüm sebebinin İFE ile ilişkisi irdelendiğinde; itraconazol grubunda ölen 14 hastadan 5'inin (%12,1), posakonazol grubunda ise ölen 5 hastadan 1'inin (%2,9) ölüm sebebinin İFE kaynaklı olduğu tespit edildi. Cornely ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada posakonazol grubunda sağkalım anlamlı şekilde daha uzun saptanmış. Posakonazol grubunda 49 (%16); flukonazol (240) ve itraconazol (58) grubunda ise 67 (%22) hasta 100 gün içinde hayatını kaybetmiş. Çalışma sırasında meydana gelen 116 ölümden 21'inin İFE ile ilişkili olduğu kabul edilmiş: posakonazol grubunda 5 (%2) ve flukonazol veya

itrakonazol grubunda 16 (%5) ölüm İFE ilişkiliymiş. Posakonolün sağkalıma anlamlı şekilde katkısı olduğu sonucuna varılmış(69). Pagano ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 12 haftalık takip sonrası posakonazol grubunda 260 kişiden 9'u (%3,5) hayatını kaybederken, 2'sinin (%0,8) ölümü İFE ilişkiliymiş. İtrakonazol grubunda ise 93 kişiden 9'u (%9,7) hayatını kaybederken, 4'ünün (%4,3) ölümü İFE ilişkiliymiş. Bu çalışmada da posakonolün sağkalıma anlamlı şekilde katkısı olduğu sonucuna varılmış(83). Dahlen ve arkadaşlarının ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada posakonazol ve flukonazol grupları arasında sağkalım açısından fark saptanmamış(102). Phillips ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada posakonazol grubuna alınan 43 hastadan 2'si 30 gün içerisinde, 10'u ise 100 gün içerisinde hayatını kaybetmiş. Vorikonazol grubunda ise 34 kişiden 3'ü 30 gün içerisinde, 11'i 100 gün içerisinde hayatını kaybetmiş. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış(89). Tormo ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada herhangi bir nedene göre genel mortalite şu şekildeydi: 64 hastadan 12'si (%18,7) ve 105 hastadan 8'i (%7,6) sırasıyla itrakonazol ve posakonazol gruplarında hayatını kaybederken, itrakonazol grubunda bulunan sadece 1 hasta yüksek olasılıkla veya kanıtlanmış bir İFE sonucu hayatını kaybetmiş(85). Kim ve arkadaşlarının çalışmasında 100 günlük sağkalıma bakıldığında posakonazol grubunda 4 (%13,8) hasta, itrakonazol grubunda 2 (%8,3) hasta ölmüş. Posakonazol grubunda 2 (%6,9) hastanın ölümü İFE ilişkiliyken, itrakonazol grubunda ölümler İFE ilişkili değildi(87). Çalışmamızdaki sağkalım verilerinin literatür verileri ile karşılaştırması yapıldığında; itrakonazol grubunda mortalite ve İFE ilişkili ölüm oranlarını yüksek olduğu, posakonazol grubunda ise mortalite oranının yüksek olduğu fakat İFE ilişkili ölüm oranının benzer olduğu görülmektedir. Çalışmamızda 100 gün içindeki İFE dışı ölüm sebepleri ayrıntılı şekilde incelenmedi. AML yeni tedavilerle birlikte prognozda olumlu gelişmeler olsa da mortalitesi yüksek bir hastalık olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardı. Öncelikle retrospektif ve gözlemsel olması, randomize olmaması, hastane kayıtlarına bağlı kalınması, örneklem sayısının az olması çalışmanın kısıtlılıkları arasındadır. Hastanemizde hastaların yattığı sürede fungal enfeksiyon tanısında kullanılan galaktomannan, beta-d-glukan ve aspergillus PCR gibi testlerin düzenli olarak çalışılmaması, bronkoskopik incelemenin nadiren yapılması İFE tanısında zorluklara yol açmıştır.

Sonuç olarak İFE gelişmesini önlemek için profilaksi önemli bir avantaj olarak elimizde bulunmaktadır. Tez çalışmamızda AML’li hastaların remisyon indüksiyon kemoterapisinde, posakonazolün itrakonazole göre daha başarılı bir antifungal profilaksi ilacı olduğu önemini ortaya koymaktadır. AML’li hastalarda posakonazol tablet profilaksisi başlanması İFE açısından morbiditeyi azaltacaktır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. AML’li hastaların remisyon indüksiyon tedavisinde antifungal profilakside posakonazol tablet öncelikli olarak tercih edilmelidir.

2. Hematoloji hastalarında profilakside itrakonazolün tercih edilmesi durumunda oral solüsyon ya da IV formları, kapsül formu yerine tercih edilmelidir.

3. Hastaneler, ulusal-uluslararası rehberleri ve lokal epidemiyolojik verileri göz önüne alarak, hastalık ve kemoterapi türlerine göre standart antifungal profilaksi rehberlerini geliştirmelidir.

4. İFE tanısında kullanılan galaktomannan, beta-d-glukan, aspergillus PCR ve T2Candida gibi testlerin ulaşılabilirliğinin artırılması gerekmektedir.

5. Klinik pratiğinde, İFE tanı kriterlerinin doğru kullanımına uyum artırılarak, hastaların tanı ve tedavi yönetiminde daha etkin bir yol izlenmelidir.

6. Hastanelerin fiziksel koşullarının iyileştirilerek immünsüpresif hastalarda İFE gelişimi açısından risk oluşturacak çevresel faktörlerin standartlara uygun hale getirilmesi sağlanmalıdır.

7. Hematoloji hastalarında antifungal profilaksinin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilebilmesi için geniş hasta katılımlı ve iyi dizayn edilmiş ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. AML’li hastalarda İFE etkenlerinde geçen yıllar içerisinde mayaların yerini çoğunlukla küflere bırakması, maya etkili antifungal profilaksinin sık kullanımına bağlı olmuştur. Günümüzde azol profilaksinin aspergillus türleri yerine mucor gibi diğer küf mantarlarının seçilimine yol açabileceği göz önüne alınarak, epidemiyolojik verilerin yakın takibi gerekmektedir.

9. Azasitidin gibi hipometile edici ajanlarla tedavi alan AML ve MDS tanıılı hastalarda İFE varlığını, İFE için risk faktörlerini ve antifungal profilaksi ihtiyacını araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015.
2. Liesveld JL, Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. İçinde: Kaushansky K, Prchal JT, Burns LJ, Lichtman MA, Levi M, Linch DC, editörler. *Williams Hematology*. 10. baskı, 2021; 73–436.
3. Lichtman MA. Obesity and the Risk for a Hematological Malignancy: Leukemia, Lymphoma, or Myeloma. *Oncologist*. 2010.
4. Welch JS, Ley TJ, Link DC, Miller CA, Larson DE, Koboldt DC, vd. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. *Cell*. 2012.
5. Yamada O, Oshimi K, Motoji T, Mizoguchi H. Telomeric DNA in Normal and Leukemic Blood Cells Key words: telomeric DNA-myeloid leukemia-lymphocytic leukemia hemato-poietic stem cells hematologic disease. *C. 95, J. Clin. Invest*. 1995.
6. Pastore F, Dufour A, Benthaus T, Metzeler KH, Maharry KS, Schneider S, vd. Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2014.
7. Grimwade D, Hills RK, Moorman A V., Walker H, Chatters S, Goldstone AH, vd. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: Determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010.
8. Genomic and Epigenomic Landscapes of Adult De Novo Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2013.
9. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *C. 36, Blood*

Reviews. Churchill Livingstone; 2019; 70–87.

10. Schiffer CA, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia in Adults : Mast Cell Leukemia and Other Mast Cell Neoplasms. İçinde: Holland Frei cancer medicine 8. 2010.
11. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, vd. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016.
12. Türk Hematoloji Derneği. Akut Lösemiler Tanı Ve Tedavi Kılavuzu [Internet]. Ulusal Tanı Ve Tedavi Kılavuzu. Ankara; 2011.
13. Klastersky J. Science and pragmatism in the treatment and prevention of neutropenic infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1998.
14. Akova M, Akan H. Febril Nötropeni, Bilimsel Tıp Yayınevi; 2010; 97–102.
15. Görük M, Dal MS, Dal T, Karakus A, Tekin R, Özcan N, vd. Evaluation of febrile neutropenic patients hospitalized in a hematology clinic. Asian Pac J Trop Biomed. 01 Aralık 2015;5(12):1051–4.
16. Claudio V. The evolution of the empirical management of fever and neutropenia incancer patients. J Antimicrob Chemother. 1998;41(Suppl. D):65–80.
17. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, vd. Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines. Ann Oncol. 2016.
18. Akova ve ark. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Flora. 2004;4:5–28.
19. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network. Open Forum Infect Dis. 2018.
20. Drgona L, Khachatryan A, Stephens J, Charbonneau C, Kantecki M, Haider S, vd.

Clinical and economic burden of invasive fungal diseases in Europe: Focus on pre-emptive and empirical treatment of *Aspergillus* and *Candida* species. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014.

21. Karakoç Z. İnvazif Fungal İnfeksiyonların Epidemiyolojisi. *Klimik Derg.* 2019;32(suppl.:118–23).
22. Hansen BA, Wendelbo Ø, Bruserud Ø, Hemsing AL, Mosevoll KA, Reikvam H. Febrile neutropenia in acute leukemia. Epidemiology, etiology, pathophysiology and treatment. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2020.
23. Caniza MA, Odio C, Mukkada S, Gonzalez M, Ceppi F, Chaisavaneeyakorn S, vd. Infectious complications in children with acute lymphoblastic leukemia treated in low-middle-income countries. *Expert Review of Hematology*. 2015.
24. Ho G, Wun T, Muffly L, Li Q, Brunson A, Rosenberg AS, vd. Decreased Early Mortality Associated With the Treatment of Acute Myeloid Leukemia at National Cancer Institute-Designated Cancer Centers in California. *Cancer*. 2018.
25. Jaeger K, Zenz S, Jüttner B, Ruschulte H, Kuse E, Heine J, vd. Reduction of catheter-related infections in neutropenic patients: A prospective controlled randomized trial using a chlorhexidine and silver sulfadiazine-impregnated central venous catheter. *Ann Hematol*. 2005.
26. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, Boyer M, Elting L, Feld R, vd. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000.
27. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Içinde: Methods in Molecular Biology*. 2017.
28. Langenbeck B. Auffindung von Pilzen aus der Schleimhaut der Speiseröhre einer Typhus-Leiche. *C. 12*. 1839; 145–147.

29. Joachim H, Polayes SH. Subacute endocarditis and systemic mycosis (monilia). J Am Med Assoc. 1940.
30. Pappas PG. Candidemia in the intensive care unit: Miles to go before we sleep. Critical Care Medicine. 2011.
31. Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular Trends in Candidemia-Related Hospitalization in the United States, 2000–2005. Infect Control Hosp Epidemiol. 2008.
32. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. Japanese Journal of Medical Mycology. 2007.
33. John E. Bennett, Raphael Dolin MJB. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015;2879–2976.
34. Doğan Çelik A, Öztürk R. Febril Nötropenik Hastalarda İnvaziv Kandida İnfeksiyonları. İçinde: Akova M, Akan H, editörler. Febril Nötropeni. 2010;415–29.
35. Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. Clin Infect Dis. 2005.
36. Ghannoum MA. Candida: A causative agent of an emerging infection. J Investig Dermatology Symp Proc. 2001.
37. Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP, vd. Nosocomial Bloodstream Infections in United States Hospitals: A Three-Year Analysis [Internet]. C. 29, Clinical Infectious Diseases. 1999. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/29/2/239/274194>.
38. Pagano L, Antinori A, Ammassari A, Mele L, Nosari A, Melillo L, vd. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. Eur J Haematol. 1999.

39. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different candida species. *Clin Infect Dis*. 1997.
40. Zou H, Li G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Chinese Journal of Infection and Chemotherapy*. 2010.
41. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, vd. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2000.
42. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, vd. Comparison of Epidemiological, Clinical, and Biological Features of Invasive Aspergillosis in Neutropenic and Nonneutropenic Patients: A 6-Year Survey.
43. Rankin NE. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy. *Br Med J*. 1953.
44. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, Hiemenz JW, Wingard JR, Dupont B, vd. Invasive aspergillosis: Disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2000.
45. Başaran Çalık N, Akova M. İnvasive Aspergillozis. İçinde: Akova M, Akan H, editörler. *Febril Nötropeni*. 2010. s. 431–49.
46. Patterson TF. *Aspergillus Species*. İçinde: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editörler. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. einht edit. 259; 2015. s. 2895–908.
47. Eiff M von, Roos N, Schulten R, Hesse M, Zühlsdorf M, Van deloo J. Pulmonary aspergillosis: Early diagnosis improves survival. *Respiration*. 1995.
48. Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017.

49. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, vd. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol*. 1997.
50. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, vd. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: Clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007.
51. Pinto PS. The CT Halo Sign. *Radiology*. 2004.
52. Denning DW, Cadranel J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, vd. Chronic pulmonary aspergillosis: Rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016.
53. Hope WW, Walsh TJ, Denning DW. The invasive and saprophytic syndromes due to *Aspergillus* spp. *Medical Mycology*. 2005.
54. Mehta G. *Aspergillus* endocarditis after open heart surgery: an epidemiological investigation. *J Hosp Infect*. 1990.
55. Jantunen E, Volin L, Salonen O, Piilonen A, Parkkali T, Anttila VJ, vd. Central nervous system aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2003.
56. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, vd. 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.
57. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaefe RL, vd. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases.
58. Walsh TJ, Gamaletsou MN, McGinnis MR, Hayden RT, Kontoyiannis DP. Early Clinical and Laboratory Diagnosis of Invasive Pulmonary, Extrapulmonary, and

Disseminated Mucormycosis (Zygomycosis). Available at: https://academic.oup.com/cid/article/54/suppl_1/S55/285577.

59. Yıldız Y. Hematolojik malignite ve kök hücre nakil alıcılarında invaziv fungal enfeksiyon spektrumu ve antifungal kullanım pratikleri. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
60. García-Ruiz JC, Olazábal I, Adán Pedroso RM, López-Soria L, Velasco-Benito V, Sánchez-Aparicio JA, vd. Disseminated fusariosis and hematologic malignancies, a still devastating association. Report of three new cases. *Rev Iberoam Micol*. 2015.
61. Aisner J, Schimpff SC, Wiernik PH. Treatment of invasive aspergillosis: relation of early diagnosis and treatment to response. *Ann Intern Med*. 1977.
62. Asciglu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, vd. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis*. 2002.
63. Kara M. Hematolojik Malignansili Pediatrik Febril Nötropeni Olgularında İnvazif Fungal Enfeksiyonun Erken Tanısında Serum Galaktomannanın Yeri. Hacettepe Üniversitesi; 2013.
64. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, vd. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* ® [Internet]. 2020;71(6):1367–76.
65. Clancy CJ, Nguyen H. T2 magnetic resonance for the diagnosis of bloodstream infections: charting a path forward. *Journal Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018; Available at: https://academic.oup.com/jac/article/73/suppl_4/iv2/4951491.
66. Nişanyan S. Nişanyan Sözlük: Çağdaş Türkçenin Etimolojisi. 2018.

67. Akan H, Antia VP, Kouba M, Sinkó J, Tănase AD, Vrhovac R, vd. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: Practical aspects. *J Antimicrob Chemother.* 2013.
68. Deveci B, Saba R. Antifungal prophylaxis in haematological patients. *Klimik Dergisi.* 2019.
69. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, vd. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *N Engl J Med* [Internet]. 25 Ocak 2007 [kaynak 20 Ekim 2020];356(4):348–59.
70. Saba R. Hematoloji Onkoloji Hastalarında İnvaziv Mantar Enfeksiyonlarının Profilaksisi. Antalya; 2019.
71. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, vd. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases.* 2016.
72. Rieger CT, Ostermann H. Empiric vs. preemptive antifungal treatment: An appraisal of treatment strategies in haematological patients. *Mycoses.* 2008.
73. Metan G. Antifungal İlaçlar. İçinde: Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitapevleri; 2017. s. 363–72.
74. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, vd. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: Summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 01 Aralık 2018;73(12):3221–30.
75. Glasmachner A, Prentice AG. Evidence-based review of antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.*

2005;56:23–32.

76. Mellingshoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, vd. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol* [Internet]. 2017; Available at: <https://doi.org/10.1007/s00277-017-3196-2>.
77. Ashley, Elizabeth Dodds Perfect JR. Pharmacology of azoles [Internet]. Available at: https://www.uptodate.com/contents/pharmacology-of-azoles?search=posaconazole-drug-&source=search_result&selectedTitle=2~83&usage_type=default&display_rank=1.
78. Yee Wong T, Shen Loo Y, Kalkandi Veettil S, Se Wong P, Divya G, Mooi Ching S, vd. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2020;10:14575. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71571-0>.
79. Cordonnier C, Clinique H, Henri Mondor H, Rovira M, Maertens J, Olavarria E, vd. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study on behalf of the Voriconazole for Secondary Prophylaxis of Invasive Fungal Infections in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplants (VOSIFI) study group and the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2010;95(10):1762–8.
80. Boğa C, Bolaman Z, Çağırğan S, Karadoğan İ, Özcan A, Özkalemkaş F, vd. Recommendations for Risk Categorization and Prophylaxis of Invasive Fungal Diseases in Hematological Malignancies: A Critical Review of Evidence and Expert Opinion (TEO-4) Hematolojik Malignitelerdeki İnvazif Fungal Enfeksiyon

Riskinin Belirlenmesi ve Pro. Turkish J Hematol J Hematol. 2015.

81. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, vd. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 2007.
82. Wang J, Zhou M, Xu J-Y, Zhou R-F, Chen B, Wan Y. Comparison of Antifungal Prophylaxis Drugs in Patients With Hematological Disease or Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2020; Available at: <https://jamanetwork.com/>.
83. Pagano L, Caira M, Candoni A, Aversa F, Castagnola C, Caramatti C, vd. Evaluation of the Practice of Antifungal Prophylaxis Use in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Results From the SEIFEM 2010-B Registry. 2012; Available at: <https://academic.oup.com/cid/article/55/11/1515/371579>.
84. Metan G, Türe Z, Pala Ç, Kaynar L, Yıldırım A, Elmalı F, vd. A Single Center Experience for Antifungal Prophylaxis in Patients with Acute Myelogenous Leukemia. *Indian Soc Haematol Transfus Med*. 2015.
85. Tormo M, Pérez-Martínez A, Calabuig M, Hernández-Boluda JC, Amat P, Navarro D, vd. Primary prophylaxis of invasive fungal infections with posaconazole or itraconazole in patients with acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndromes undergoing intensive cytotoxic chemotherapy: A real-world comparison. *Mycoses*. 2018.
86. Copley MS, Waldron M, Athans V, Welch SC, Brizendine KD, Cober E, vd. Itraconazole vs. posaconazole for antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukemia undergoing intensive chemotherapy: A retrospective study. *Int J Antimicrob Agents*. 2020.
87. Kim C, Yoon SY, Lee M-Y, Kim KH, Lee N, Won J-H. Posaconazole versus Itraconazole as Prophylactic Antifungal Agents during Induction Chemotherapy

- for Acute Myeloid Leukemia: A Real-World Single Center Comparison. *Soonchunhyang Med Sci.* 2019;25(2):91–6.
88. Chen T-C, Wang RC, Lin Y-H, Chang K-H, Hung L-Y, Teng C-LJ. Posaconazole for the prophylaxis of invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Is it still useful outside the clinical trial setting? *Ther Adv Hematol.* Ocak 2020;11:204062072096584.
 89. Phillips K, Cirrone F, Ahuja T, Siegfried J, Papadopoulos J. Posaconazole versus voriconazole as antifungal prophylaxis during induction therapy for acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *J Oncol Pharm Pract.* 2019;25 (2):398–403.
 90. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdoglu S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, vd. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018.
 91. Anastasia W, Linder K, Castillo CG, Zhou S, Kauffman CA, Marisa HM. Breakthrough Invasive Fungal Infections in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Mycopathologia* [Internet]. 185. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11046-019-00418-8>.
 92. Cho SY, Lee DG, Choi SM, Choi JK, Lee HJ, Kim SH, vd. Posaconazole for primary antifungal prophylaxis in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome during remission induction chemotherapy: A single-centre retrospective study in Korea and clinical considerations. *Mycoses.* 2015.
 93. Jenks JD, Cornely OA, Chen SCA, Thompson GR, Hoenigl M. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses.* 2020.
 94. Estey EH. Epigenetics in clinical practice: The examples of azacitidine and decitabine in myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Leukemia.* 2013.
 95. Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes. *Journal of Clinical Oncology.* 2011.

96. Pomares H, Arnan M, Sánchez-Ortega I, Sureda A, Duarte RF. Invasive fungal infections in AML/MDS patients treated with azacitidine: a risk worth considering antifungal prophylaxis? *Mycoses*. 2016.
97. Kim GY, Burns J, Freyer CW, Hamilton KW, Frey N V., Gill SI, vd. Risk of invasive fungal infections in patients with high-risk MDS and AML receiving hypomethylating agents. *Am J Hematol*. 2020.
98. Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, Vidal L, Aviv A, Gatt ME, vd. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukemia treated with azacitidine: A retrospective multicenter study. Available at: <http://wileyonlinelibrary.com/cgi-bin/jhome/35105>.
99. Latagliata R, Niscola P, Fianchi L, Aloe Spiriti MA, Maurillo L, Carmosino I, vd. Pulmonary infections in patients with myelodysplastic syndromes receiving frontline azacitidine treatment. *Hematol Oncol*. 2020.
100. Falantes JF, Calderón C, Márquez-Malaver FJ, Aguilar-Guisado M, Martín-Peña A, Martino ML, vd. Patterns of infection in patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia receiving azacitidine as salvage therapy. Implications for primary antifungal prophylaxis. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk*. 2014.
101. Trubiano JA, Dickinson M, Thursky KA, Spelman T, Seymour JF, Slavin MA, vd. Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma*. 2017.
102. Dahlén T, Kalin M, Cederlund K, Nordlander A, Björkholm M, Ljungman P, vd. Decreased invasive fungal disease but no impact on overall survival by posaconazole compared to fluconazole prophylaxis: A retrospective cohort study in patients receiving induction therapy for acute myeloid leukaemia/myelodysplastic syndromes. *Eur J Haematol*. 2016.

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

% **2**

2

febrilnotropeni.net

İnternet Kaynağı

% **1**

3

es.scribd.com

İnternet Kaynağı

% **1**

4

epdf.tips

İnternet Kaynağı

% **1**

5

www.klimikdergisi.org

İnternet Kaynağı

% **1**

6

drfevziantuntas.com

İnternet Kaynağı

% **1**

7

Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Öğrenci Ödevi

% **1**

8

archive.org

İnternet Kaynağı

% **1**

9

dspace.trakya.edu.tr

İnternet Kaynağı

% **1**

10

www.thd.org.tr

İnternet Kaynağı

% **1**
