

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

**HEMATOLOJİK KANSERLİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA**  
**GÖRÜLEN İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ İLE İLİŞKİLİ RİSK**  
**FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. A.Eda GENÇALIOĞLU**

**Trabzon-2014**

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

**HEMATOLOJİK KANSERLİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA**  
**GÖRÜLEN İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ İLE İLİŞKİLİ RİSK**  
**FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. A.Eda GENÇALIOĞLU**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Selçuk KAYA**

**Trabzon-2014**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
KISALTMALAR.....	II-III
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2-32
3. MATERYAL VE METOD.....	33-41
4. BULGULAR.....	42-51
5. TARTIŞMA.....	52-60
6. SONUÇLAR.....	61-64
7. ÖZET.....	65
8. SUMMARY.....	66
9. KAYNAKLAR.....	67-74

## **TEŞEKKÜR**

*Uzmanlık eğitimim süresince ilminden faydalandığım, asistanı olmaktan onur duyduğum, her konuda desteğini gördüğüm, saygıdeğer hocam, Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof.Dr.İftihar KÖKSAL'a, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı sevgi, saygı, hürmet ve teşekkürlerimi sunarım.*

*Tezimin hazırlanma sürecinde bilimsel katkıları ile yardımcı olan, eğitimim süresince , daima güleryüz gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli tez danışman hocam Doç.Dr.Selçuk KAYA'ya,*

*Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji branşını seçmeme vesile olan, birlikte çalıştığımız zaman zarfında her an bilgilerinden, tecrübelerinden yararlanma fırsatı veren, sıkıntılı günlerimde yanımda olduğunu hissettiren, yardımlarını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç.Dr.Gürdal YILMAZ'a*

*Asistanlık eğitimimin ikinci senesi itibariyle çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam Prof.Dr.Ahmet KALKAN'a*

*Oldukça zorlu ve yoğun olan asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım, kimi zaman şen şakrak kimi zaman hüzünlü zaman geçirdiğim, her ne olursa olsun çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım Dr.Seçil Güneş ARSLAN, Dr.Arzu BURNAZ, Dr.Seval Sönmez YILDIRIM, Dr.Bariş ERTUNÇ, Dr.Firdevs AKSOY, Dr.Şükrü ERENŞOY, Dr.Hava AYDIN, Dr.İlknur YAVUZ, Dr.Korhan AKÇAY, Dr.Serhat ATALAR'a*

*Bugünlere ulaşmamda büyük pay sahibi olan, en iyi şekilde yetişmem için çocukluğumdan beri didinen, iyi günümde, kötü günümde daima yanımda olan, benim için her türlü fedakarlıkta bulunan, kelimelerle anlatılamayacak kadar çok sevdiğim sevgili annem ve babama,*

*Varlıkları ile dünyamı aydınlatan, ablalık duygusunun muhteşemliğini sayelerinde tattığım sevgili kardeşlerim Burak ve Mert'e,*

*Hayatta olup uzman olduğum günü görebilmesini dilediğim (kısa bir süre önce dünyaya gözlerini yuman), hayatımda unutulmaz yeri olan ve hatıraları kalbimden asla silinmeyecek olan biricik anneanneme,*

*Gerek tez yazımı, gerek asistanlık süreci boyunca, geri gelmeyecek zamanlarından çaldığım, sevgili eşim Okyay ve dünya tatlısı oğlum Kayra'ya, gösterdikleri sabır, anlayış ve manevi destek için*

**Sonsuz sevgiler ve teşekkürler...**

**KISALTMALAR**

%95 GA	%95 Güven Aralığı
ABCD	Amfoterisin B Kolloidal Dispersiyon
ABLÇ	Amfoterisin B Lipid Kompleks
ABPA	Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
AKİT	Allojenik Kemik İliğı Transplantasyonu
ALL	Akut Lenfoblastik Lenfoma
AmB	Amfoterisin B
AML	Akut Myeloid Lösemi
BAL	Bronkoalveolar Lavaj
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi)
CMV	Sitomegalovirus
EAA	Eğri Altında Kalan Alan
ECIL	European Conference on Information Literacy
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EORTC/MSG	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikoz Çalışma Grubu
FEN	Febril Nötropeni
GM	Galaktomannan
GMS	Gomori Metenamin Silver
GVHH	Graft Versus Host Hastalığı
HEPA	High Efficiency Particulate Arresting (Yüksek Verimli Partikül Filtresi)

HKHT	Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu
HL	Hodgkin Lenfoma
IDSA	The Infectious Diseases Society of America (Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği)
İA	İnvaziv Aspergilloz
İFİ	İnvaziv Fungal İnfeksiyon
İKK	İnfeksiyon Kontrol Komitesi
İPA	İnvaziv Pulmoner Aspergilloz
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu
KLL	Kronik Lenfositler Lösemi
KOAH	Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
LA	Lateks Aglutinasyon
L-AmB	Lipozomal Amfoterisin B
MASCC	The Multinational Association for Supportive Care in Cancer
MDS	Myelodisplastik Sendrom
MM	Multiple Myelom
MNS	Mutlak Nötrofil Sayısı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NHL	Non Hodgkin Lenfoma
NPD	Negatif Prediktif Değer
OKİT	Otolog Kemik İliği Transplantasyonu
OR	Odds Ratio (Tahmini Rölatif Risk)
PAS	Peryodik Asit Shift
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RSV	Respiratuar Sinsityal Virüs
SDA	Sabouraud Dekstroz Agar
SOT	Solid organ transplantasyonu
YRBT	Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Febril nütropeni (FEN), antineoplastik kemoterapinin en sık görülen komplikasyonlarından (1). Nötrofil düzeyi  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında veya  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup, 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durumlar nütropeni olarak tanımlanırken; nütropenik bir hastada tek ölçümle oral ve aksiller  $38.3^\circ\text{C}$  ve üstünde veya bir saat süreyle  $38-38.2^\circ\text{C}$  arası sıcaklık ölçümü ise FEN olarak tanımlanmıştır (2-5).

Aspergillus türleri, doğada yaygın olarak bulunan ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi fırsatçı infeksiyonlara neden olabilen küf mantarlarıdır. Son yıllarda hematolojik kanserli hastalarda uygulanan ağır kemoterapi rejimleri ve transplantasyon sonrası alınan immunsupresif tedaviler sonucu invaziv aspergilloz (İA) görülme sıklığı artmaktadır. İA'nın en sık görülen ve mortaliteye neden olan formu invaziv pulmoner aspergilloz (İPA)'dur (6). Hastalığın gelişimiyle ilişkili tanımlanmış birçok risk faktörü mevcuttur. İPA ile ilişkili risk faktörleri arasında, uzun süreli derin nütropeni, sitotoksik kemoterapi ile vücut savunma bariyerlerinin hasarlanması, uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına bağlı flora değişikliği, remisyonda olmayan hematolojik kanser varlığı, kortikosteroid kullanılması nedeni ile gelişen nötrofil disfonksiyonu, allojenik kemik iliği transplantasyonu (AKİT), hastane yapım-onarım çalışmaları sırasında yeterli koruyucu önlemlerin alınmaması sayılabilir. İPA gelişimi, bir yandan hastanın primer hastalığının tedavisini geciktirerek prognozu olumsuz yönde etkilemekte, diğer yandan fungal infeksiyonun gerektirdiği tedavi maliyeti nedeniyle önemli boyutta ekonomik kayba yol açmaktadır (6, 7).

Çalışmamızda güncel literatürün ışığında, hematolojik kanserli hastalarda İPA gelişimindeki risk faktörlerinin araştırılması planlanmıştır. Risk faktörlerinin belirlenmesi hastalık gelişiminin önlenmesi ve infeksiyonun düşünüldüğü olgularda erken tedavinin sağlanabilmesi açısından önemlidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. HEMATOLOJİK KANSERLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Hematolojik kanserler, biyolojileri ve davranış modelleri ile oldukça değişken bir kanser grubudur. Son yıllarda hastalığın tedavisiyle ilgili sağlanan gelişmeler, bu hastaların yaşam sürelerinde olumlu değişiklikler sağlamıştır. Uzamış ve ciddi nötropeni olan hematolojik kanserli hastalar ve AKİT yapılan hastalar, invaziv fungal infeksiyonlar (İFİ) açısından yüksek riskli hasta grubunu oluşturmaktadır. Bu hastalardaki mantar infeksiyonları ağır seyirli, hızlı ilerleyen, tanı ve tedavisi güç olan infeksiyonlardır (8, 9).

Son yıllarda fırsatçı bir küf olan *Aspergillus* spp.'nin neden olduğu infeksiyonların insidansında belirgin bir artış görülmeye başlanmıştır. *Aspergillus* infeksiyonları klinik olarak; alerjik bronkopulmoner aspergilloz, aspergilloma, kronik nekrotizan aspergilloz ve İPA şeklinde görülmekte olup, İPA en sık görülen ve mortalitesi en yüksek olan formdur. Hastalığın gelişimiyle ilişkili tanımlanmış birçok risk faktörü mevcuttur (10). Hematolojik kanserli hastalarda İPA gelişimi, primer hastalığın tedavisini geciktirip prognozu olumsuz yönde etkilemekte ve maliyeti de arttırmaktadır (11).

### 2.2. FEN HASTALARINDA TANIMLAR VE RİSK BELİRLENMESİ

#### 2.2.1. FEN tanımı ve FEN Hastalarının Özellikleri

Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının (MNS)  $500/\text{mm}^3$ 'ün altında olması veya nötrofil düzeyi  $500-1000/\text{mm}^3$  arasında olup, 48 saat içinde  $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen durum olarak tanımlanır. Derin nötropeni ( $<100/\text{mm}^3$ ), nötrofil düzeyinin hızlı düşüşü ve nötropeni süresinin 10 günden uzun olması infeksiyon gelişme olasılığını belirgin olarak arttıran faktörlerdir.

Vücut ısısının oral veya aksiller tek ölçümle 38.3 °C ve üzerinde olması veya vücut ısısının bir saat süreyle 38.0-38.2°C arasında ölçülmesi ‘ateş’ olarak belirtilmiş ve bu özellikleri taşıyan nütropenin eşlik ettiği durumlar da FEN olarak tanımlanmıştır (3).

FEN hastalarının genel özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir (12).

**Tablo 1.** Febril Nütropenik Hastalarının Genel Özellikleri

---

İnflamasyon yanıtının yetersizliği nedeniyle silik klinik tablolar olması
Etkenlerin sıklıkla endojen kaynaklı olması
Aynı anda birden fazla etkenle ikincil infeksiyonların oluşabilmesi
Tanısal güçlüklerin olması
Tedavi seçeneklerinin fazla olmaması
Nüksün sık olması

---

### 2.2.2. Febril Nütropenik Hastalarda Risk Faktörleri ve Risk Değerlendirmesi

Kemoterapötik ilaçların kemik iliğini baskılaması sonucu ortaya çıkan nütropeni, kanseri olan hastalarda infeksiyona zemin hazırlayan en önemli faktördür. İnfeksiyonun sıklığı, nütropenin derinliği ve uzaması ile ilişkilidir. Altta yatan hastalığa bağlı veya kemoterapi sonucu gelişebilecek nötrofillerdeki fonksiyon bozuklukları da infeksiyona eğilimi artırır (5, 13).

Komplikasyonlar açısından tüm FEN hastaları aynı risk altında değildir. Yapılan çalışmalarda prognozun öngörüsü için hastalar düşük riskli ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Bunlar arasında günümüzde en yaygın kabul edileni ‘The Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC) tarafından geliştirilen risk sınıflamasıdır (Tablo 2) (14).

**Tablo 2.** MASCC Sınıflaması

Hastalığa ait semptom yok veya hafif bulgular mevcut	5
Hipotansiyon olmaması (Sistolik kan basıncı<90 mmHg)	5
Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) olmaması	4
Solid tümörlü olması veya hematolojik hastalığı olup önceden fungal infeksiyon geçirmemiş olması	4
İntravenöz sıvı gerektiren dehidratasyon olmaması	3
Hastalığa ait orta derecede bulgular olması	3
Ayaktan tedavi ediliyor olması	3
60 yaşın altında olması	2

MASCC: The Multinational Association for Supportive Care in Cancer.

### 2.2.2.1. MASCC Skorlamasına Göre Düşük-Yüksek Riskli FEN Hasta Tanımı

MASCC skoru, hastada FEN atağı geliştiğinde Tablo 2'deki kriterlere göre hesaplanmaktadır. En yüksek skor 26'dır. MASCC skorunun  $\geq 21$  olan hastalar komorbidite ve komplikasyonlar açısından düşük riskli olarak kabul edilir. Düşük riskli hastalarda ayaktan oral tedavi veya kısa süreli hastane izleminde oral veya parenteral tedaviyi takiben hastane dışı izlem önerilir.

MASCC skoru  $< 21$  olan hastalar yüksek riskli hasta olarak kabul edilir ve bu hastalar hastanede yatırılarak parenteral tedavi uygulanarak izlenmelidir. Tedavi, hasta nötropeniden çıkıncaya kadar sürdürülmelidir.

MASCC skorlama sisteminin geçerliliği sınıandığında; pozitif prediktif değeri (PPD) %91, negatif prediktif değeri (NPD) ise %36 olarak bulunmuştur. Duyarlılığı ve özgüllüğü ise sırasıyla %71 ve %68'dir. Bu tür sınıflandırmalardan elde edilmesi beklenen en büyük yarar, hastaların hastaneye yatırılmadan ayaktan tedavi edilebilmesi veya erken taburcu edilebilmesidir (3, 14).

## 2.3. HEMATOLOJİK KANSERLİ HASTALARDA İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR

Hematolojik kanserli hastaların en önemli özelliği diğer hasta gruplarına kıyasla İFİ risklerinin yüksek olmasıdır. Yapılan birçok çalışma, İFİ insidansında son yıllarda artış olduğunu göstermiştir. Bu artışın nedenleri arasında; yoğun kemoterapi uygulamaları,

mikolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler, uzun süreli nötropeni, doku bütünlüğünü bozan girişimler, önceden fungal infeksiyon ve/veya kolonizasyon öyküsü varlığı sayılabilir (15).

Kanser hastalarında riskin değerlendirilmesi, İFİ'lerin değerlendirilmesinde de önemlidir. Genelde uzun süreli (10-15 gün), derin nötropenik (MNS<100/mm<sup>3</sup>) hastalar, sitotoksik kemoterapi alanlar ve eşlik eden önemli bir medikal durumu (hipotansiyon, pnömoni, yeni başlayan karın ağrısı, nörolojik değişiklikler gibi) olan hastalar yüksek riskli olarak kabul edilir (16, 17).

Hematolojik kanserli hastalarda en sık görülen invaziv küf mantarı etkeni *Aspergillus* 'tur. İA için yüksek risk altında olan hasta grubu akut myeloid lösemi (AML), myelodisplastik sendromlu nötropenik hastalar, hematopoetik kök hücre transplantasyon alıcıları (HKHT) ve graft versus host hastalığı (GVHH) olanlardır (10, 12, 17).

### **2.3.1. İFİ Tanımları**

İFİ epidemiyolojisi, tanımı ve tedavisine ilişkin yayınlanmış çok sayıda farklı çalışma olmakla birlikte, özellikle infeksiyonu tanımlamadaki güçlükler nedeniyle bir standartizasyon söz konusu değildir (18, 19). Avrupa ve Kuzey Amerika'dan bir grup otör bir araya gelerek, 2000 yılında ortak bir dil oluşturma projesini başlatmıştır. Bu projede standartlaştırılmış, karşılaştırılabilir protokoller ve tedavi yaklaşımları geliştirerek, karmaşıklığı önlemek amaçlanmıştır. Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) ve Mikozyoz Çalışma Grubu (MSG)'ndan oluşan bu ekip, 2002 yılında EORTC/MSG kriterleri olarak bilinen tanı kriterlerini yayınlamıştır (Tablo 3). EORTC/MSG tanı kriterlerine göre İFİ'ler "ispatlı" (proven) , "yüksek olası " (probable) ve "olası " (possible) olarak üç gruba ayrılmıştır (Tablo 4) (18).

**Tablo 3. EORTC/MSG Kriterleri**

<b>Konak faktörü</b>
*Nötrofil sayısının <500 nötrofil/mm <sup>3</sup> olması ve nötropeninin >10 gün olması
*Allojenik kök hücre alıcısı olmak
*Uzun süreli kortokosteroid kullanımı (3 haftadan uzun süre en az 0,3mg/kg/gün dozda)
*Son 90 gün içinde T hücre baskılayıcı tedavi (Monoklonal antikor ya da nükleozit analogu almak)
*Ailesel ciddi immun yetmezlik (Kronik granümatöz hastalık ya da ciddi kombine immun yetmezlik vs)
<b>Klinik kriterler</b>
*Alt solunum yolu enfeksiyonu Bilgisayarlı tomografide (BT) aşağıdaki bulgulardan en az birinin saptanmış olması *Çevresinde halo işareti olsun/olmasın , yoğun içerikli, iyi sınırlı lezyon *Hava-hilal bulgusu *Kavite
*Trakeobronşit Bronkoskopide trakeobronşial ülserasyon, nodül, psödomembran, plak ya da skar varlığı
*Sinozal enfeksiyon Görüntüleme sinüzit ile birlikte aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı, *Akut lokalize ağrı *Siyah skar içeren nazal ülserasyon *Paranasal sinüslerden kemik bariyerlere ya da orbitaya uzanım gösteren lezyon
*Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu Aşağıdakilerden en az birinin varlığı *Görüntüleme fokal enfeksiyon varlığı *Manyetik rezonans görüntüleme ya da BT’de meningeal tutulum
*Dissemine kandidiyazis Son iki haftada gelişen kandidemi atağı sonrası aşağıdakilerden en az birinin varlığı *Karaciğer ve dalakta küçük, hedef benzeri apseler *Göz dibi incelemesinde ilerleyici retinal eksudasyon
<b>Mikolojik kriterler</b>
*Direkt testler (sitoloji, direkt mikroskopi ya da kültür) Balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, fırça örnekleme ya da sinüs aspirasyon örneğinde küf varlığı *Küf düşündürülen fungal eleman varlığı *Kültürde küf üremesi (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes ya da Scedosporium türleri)
*İndirekt testler (Antijen ya da hücre duvar elemanı araştırılması) *Plazma,serum, bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında ya da beyin omurilik sıvısında (BOS) galaktomannan antijeni saptanması *Serumda beta-glukan saptanması

EORTC/MSG: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikoz Çalışma Grubu.

**Tablo 4.** EORTC/MSG Kriterlerine Göre İFİ Tanımlamaları

Olası (Possible) İFİ	Yüksek Olası (Propable) İFİ	İspatlı (Proven) İFİ
Bir konak faktör varlığı	Bir konak faktör varlığı	Doku faktörü içeren
Bir klinik kriter varlığı	Bir klinik kriter varlığı	(direkt test pozitifliği)
	Bir mikolojik kriter varlığı	Mikolojik kriter
	(İndirekt test pozitifliği)	varlığı

EORTC/MSG: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikoz Çalışma Grubu.

## 2.4. ASPERGILLUS TÜRLERİ

### 2.4.1. *Aspergillus* Türlerinin Genel Özellikleri

*Aspergillus*, doğada bol olarak rastlanılan saprofitik filamentöz bir fungusdur. Doğal yaşam ortamı toprak ve çürüyen bitki materyalidir. Doğada yaygın olarak bulunmakta ve herhangi bir konağa bağımlı olmadan yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Saprofit olarak buldukları ortamlarda beslenmek amacıyla yaptıkları dekompozisyon faaliyetleri sırasında insanlara bulaşmaları ve duyarlı kişilerde hastalık oluşturmaları mümkün hale gelmektedir. Etkenin asıl hedefi başta nötroopenik olmak üzere immunsupresif hastalardır (20, 21).

*Aspergillus* cinsi ilk kez 1729 yılında Floransa'da tanımlanmış olup mantarın şekli Hristiyan ayinlerinde kutsal su serpmeye yarayan *aspergilum*'a benzediği için *Aspergillus* ismi kullanmıştır (Resim 1, 2). Organizmanın tam mikroskopik tanımlaması ise ilk kez 1856 yılında yapılmıştır (20-22).



**Resim 1.** *Aspergillus fumigatus*'un mikroskopik morfolojisi (solda)

**Resim 2.** *Aspergillus flavus*'un mikroskopik morfolojisi (sağda)

*Aspergillus*'lar mantar ailesinde yalnızca eşeysiz çoğalan mantarları içeren Deuteromycota şubesinde, Hyphomycetes sınıfında Moniliaceae ailesinde bulunurlar. Eşeyli şekilleri tanımlanmış olan türler ise Ascomycota şubesinde, Euascomycetes sınıfında, Trichocomaceae ailesinde yer almaktadır (20-22).

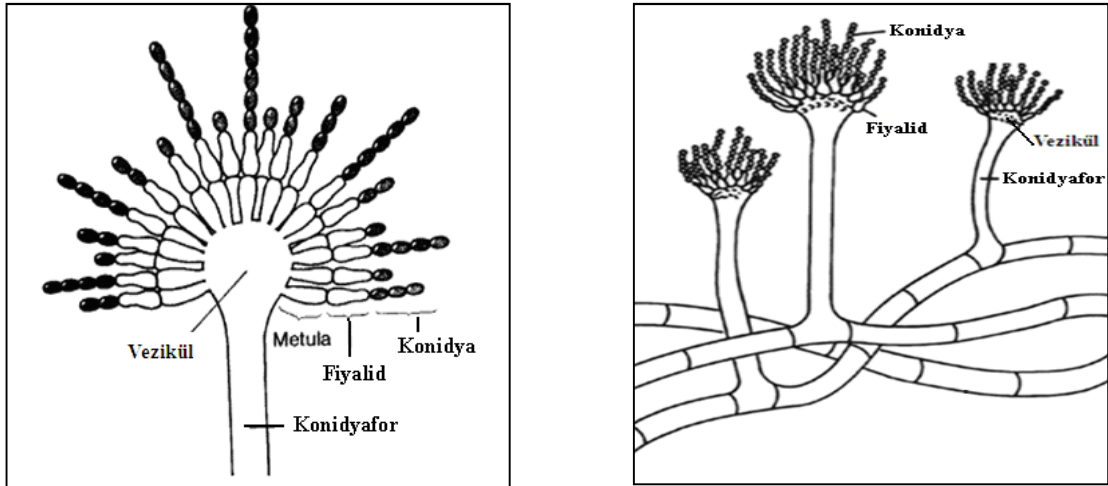
Aspergilloz, *Aspergillus* cinsine ait türlerin neden olduğu geniş bir hastalık spektrumudur. Çevredeki *Aspergillus* sporlarına maruz kalınması, duyarlılığı yüksek konaklarda alerjik reaksiyonlara, bağışıklığı baskılanmış bireylerde invaziv akciğer enfeksiyonu ve yaygın hastalığa neden olabilir. Günümüze kadar 250'den fazla tür tanımlanmış olup insanda enfeksiyon etkeni olarak karşılaşılan türler Tablo 5'de belirtilmiştir. *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. oryzae* ve *A. versicolor* insanda fırsatçı enfeksiyonlara neden olan türlerdir (19-23). İnsanlarda invaziv enfeksiyona neden olan başlıca dört *Aspergillus* türü vardır. Bunlardan en sık etken olan *A. fumigatus* olup diğerleri *A. flavus*, *A. terreus* ve *A. niger*'dir (20).

**Tablo 5.** Enfeksiyon etkeni olabilen *Aspergillus* türleri

<i>A. fumigatus</i>	<i>A. versicolor</i>
<i>A. flavus</i>	<i>A. glaucus</i>
<i>A. niger</i>	<i>A. sydowi</i>
<i>A. terreus</i>	<i>A. candidus</i>
<i>A. nidulans</i>	<i>A. restrictus</i>
<i>A. oryzae</i>	<i>A. amstelodami</i>
<i>A. ustus</i>	<i>A. clavatus</i>

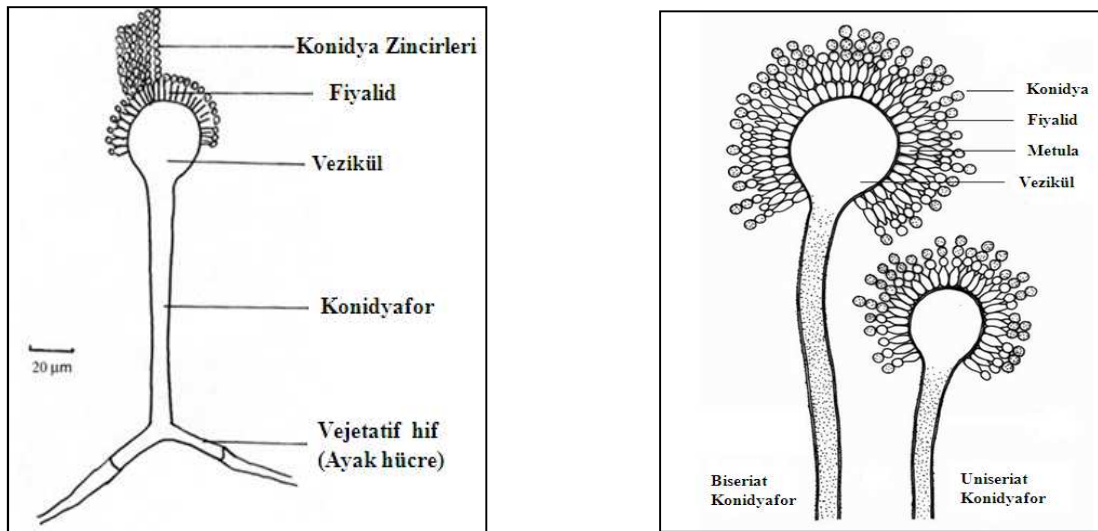
#### 2.4.2. *Aspergillus* Türlerinin Morfoloji ve Kültür Özellikleri

*Aspergillus* türlerinin çoğu eşeysiz olarak dallanan septumlu hifler şeklinde ürer. Mikroskopik görünümde; septalı ana vejetatif hiften (ayak hücre) gelişen septalı veya septasız konidyaför, düzensiz veya düzgün, hiyalin veya pigmentli olarak apikalde genişleyerek vezikül oluşturmaktadır (Resim 3-6).



**Resim 3, 4.** *Aspergillus* türlerinin mikroskopik morfolojilerinin şematik görünümü

Konidyogenöz hücre olan fiyalidler, direkt vezikül üzerinden tek sıralı (uniseriat) veya metula (vezikül üzerinde fiyalid taşıyan hücre veya kısa dal) üzerinden çift sıralı (biseriat) çıkarlar (Resim 6). Fiyalidlerin ucundan yuvarlak, oval, pigmentli konidya (spor) zincirleri oluşur. Tek hücreli bu sporlar hidrofobik hücre duvarına sahip olması nedeniyle su ve havada kolayca yayılır (20-22).



**Resim 5.** Vejetatif hif ve yapılarının şematik görünümü (solda)

**Resim 6.** Biseriat, uniseriat konidyaför şematik görünümü (sağda)

**Tablo 6. Bazı *Aspergillus* Türlerinin Morfoloji ve Kültür Özellikleri**

<b>Mantar</b>	<b>Konidyumları</b>	<b>Hif çapı (µm)</b>	<b>Konidyofor boyu (µm) ve şekli</b>	<b>Vezikül</b>	<b>Koloni özelliği</b>	<b>Üreme zamanı (gün)</b>
<i>A.fumigatus</i>	2-5 µm yuvarlak, sıkı ayrılmayan zincirler	3-8	150-300 Düzgün paralel duvarlar	Üst yarısı tek sıra (uniseriate) fiyalidle kaplı, şişe şeklinde	Granüllü tozumsu, yünümsü, pamuğumsu, mavi-yeşil pigmentli	Çabuk 2-6
<i>A.flavus</i>	3-6 µm yuvarlak, gevşek ayrılabilen zincirler	5-6	850 Düzensiz paralel duvarlar	Yuvarlak, küre şeklinde, bütün yüzey iki sıra fiyalidle kaplı	Sarı, sarı yeşil pigmentli yüzey	Çabuk 3-6
<i>A.niger</i>	6 µm yuvarlak, sıkı ayrılmayan zincirler	6	3 Geniş, üst yarısı hafif kahverengi	Küre şeklinde vezikülü çeviren iki sıra (biseriate) fiyalidler	Granüllü siyah yüzey, tersten açık sarı-kahverengi	Çabuk 2-6
<i>A.terreus</i>	2 µm düzgün, oval, uzun zincirler	5	100-250 Düzgün paralel duvarlar	Kubbe şeklinde, üst yarıda iki sıra (biseriate) fiyalidler	Yünümsü, tarçın-bej renginde, tersten kahverengi	Çabuk 5-10

*Aspergillus* türleri nadiren eşeyli olarak çoğalabilmektedir. Eşeyli çoğalmada seksüel sporlar, askus adı verilen genişlemiş ve uzamış hücre keseleri içinde oluşurlar. Aynı veya ayrı hifalarda, birbirine komşu iki hücrenin uzaması ve birbirleriyle birleşmesi sonucu askosporlar meydana gelmektedir. Çoğu türde askus içinde sekiz askospor bulunur. *A.nidulans*'da askosporlar kırmızı kahve veya mor menekşe renklerindedir. İnfeksiyon etkeni olarak izole edilen bazı *Aspergillus* türlerinin özellikleri Tablo 6'da belirtilmiştir (20, 24).

*Aspergillus* türlerinin sınıflandırılması kültür ve morfolojik özelliklerindeki farklılıklara dayanmaktadır. Tanım için tarif edilmiş standart besiyerleri Czapek Dox agar (%3 sukroz) ve %2 Malt Özütü agardır (20, 21, 24).

Tür ve üreme şartlarına bağlı olarak *Aspergillus* kolonileri, siyah, kahverengi, sarı, kırmızı, yeşil veya diğer renklerde olabilmektedir. Koloni kenarlarının yapısı, yoğun ve keskince, ince ve yaygın, düzgün ve kesintisiz, düzensiz loplu, batık veya kalkık; koloni yüzeyi ise kadifemsi, yünümsü veya granüllü olabilmektedir (Resim 7,8).



**Resim 7.** *A.flavus* kolonisi



**Resim 8.** *A.fumigatus* kolonisi

Sıcaklık ve ışık bakımından standart koşullar altında, besiyerindeki koloni çapı ve makroskopik görünüm tanımlamada kullanılmaktadır. Koloni rengi tanım için kabul edilmiş standart renk skalalarıyla karşılaştırılarak belirlenmektedir. Koloni görünümü, *Aspergillus* türüne ilişkin olarak ilk anda bir fikir verebilir (Tablo 7). Tür tanımı için konidili başların biçimi, boyutu, rengi, fiyalidlerin sayısı, vezikül biçimi, konidyaforların yapısı ve rengi, üreme hızları gibi özellikler kullanılmaktadır. Kesin identifikasyon için hiflerin ve konidyal baş yapısının mikroskopik olarak incelenmesi gerekmektedir (20-23).

**Tablo 7.** Çeşitli *Aspergillus* Türlerinin Koloni Renkleri

<b>Tür adı</b>	<b>Koloni rengi</b>
<i>A.clavatus</i>	Mavi-yeşil
<i>A.flavus</i>	Sarı-yeşil
<i>A.fumigatus</i>	Mavi-gri yeşil
<i>A.glaucus</i>	Sarı bölgeleri olan yeşil
<i>A.nidulans</i>	Yeşil, sarı ten rengi
<i>A.niger</i>	Siyah
<i>A.terreus</i>	Kahverengi
<i>A.versicolor</i>	Başlağıçta beyaz, sonra sarı,yeşil-kahve ya da pembe

### 2.4.3. Direkt Mikroskopik İnceleme

*Aspergillus*'lara ait hif elemanları ve hif morfolojileri, kalkoflor beyazı veya Blankophor P gibi floresan bileşikler içeren rutin potasyum hidroksit (KOH) preparatlarında veya Gomori metenamin gümüş boyası gibi mantar boyalarıyla boyanmış doku kesitlerinde kolayca gözlenebilmektedir. Hematoksilen-eozin ile boyanan dokuda, canlı hifler eozinofilik boyanma eğilimindedir.

*Aspergillus* hiflerinin görünümü infeksiyon tipine göre değişiklik gösterebilir. İA'da *Aspergillus*'lar tipik olarak hiyalen, 3-6 µm çapında septumlu hifleri olan, dar açıyla (45°) dallanan, düzgün yüzeyli, duvarları birbirine paralel, septum yerlerinde çok hafif bir daralma olan ya da olmayan yapılar şeklinde görünmektedirler.

Akciğer kavitelerinde konidyumlardan meydana gelen tipik yuvarlak yapıların veya askomaların varlığı tanıya yardımcı olur (20-24).

## 2.5. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Son üç dekad içinde modern tıptaki gelişmeler, kanser kemoterapisi alan veya organ transplantasyonu yapılan hasta sayısındaki artışa paralel olarak, bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması, aspergilloz insidansında artışa neden olmuştur (25, 26). İPA, *Aspergillus* türlerinin oluşturduğu en önemli klinik tablo olup, özellikle immunsupresif konakta görülmektedir. İPA olgularının üçte ikisini hematolojik kanserli ve organ nakli yapılan hastalar oluşturmaktadır (27-29).

İPA gelişimi ile ilişkili tanımlanmış birçok risk faktörü mevcuttur. Bu risk faktörleri; konak faktörleri, çevresel faktörler, kemoterapi ve/veya nötropeni ile ilişkili risk faktörleri olmak üzere üç grupta incelenebilir (Tablo 8).

En yüksek risk altındaki hastalar, derin ( $MNS < 100/mm^3$ ) ve uzamış nötropeni ( $> 2$  hafta), yüksek doz kortikosteroid kullanımı, remisyon indüksiyon kemoterapisi almakta olan lösemik hastalar ve allojenik/otolog kemik iliği veya solid organ transplantasyonu (KIT/SOT) yapılan hastalardır (25, 28, 30).

**Tablo 8.** İnvaziv Pulmoner Aspergilloz Gelişimi ile İlgili Risk Faktörleri

<b>Konak faktörleri</b>	<b>Çevresel faktörler</b>	<b>Kemoterapi ve/veya nötropeni ile ilişkili risk faktörleri</b>
İleri yaş	Mevsim	Uygulanan kemoterapi
Altta yatan hematolojik kanser	Hastanede yapım-onarım çalışmaları	protokolü
Primer hastalık relapsı	KİT esnasında etkili hava	Nötropeni süresi
KOAH varlığı	filtrelerinin	Derin nötropeni varlığı
Eşlik eden diğer bakteriyel/ viral ajanlar	kullanılmaması	Geçirdiği nötropenik atak sayısı
Çoklu antibiyotik kullanımı		Hastanede yatış süresi
Antifungal tedavi kullanımı		Yüksek doz steroid kullanımı

KIT: Kemik iliği transplantasyonu, KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı.

İPA genellikle inhalasyon yoluyla ekzojen olarak gelişmektedir. Hastane ortamında gerçekleşen inşaat/yapım-onarım çalışmaları, havalandırma ve su sistemlerine yapılan müdahaleler duyarlı hasta grubunda aspergilloz riskini arttıran önemli faktörlerdir (30, 31).

Nötropeni süresi uzadıkça, İPA riski artmaktadır. Nötropeni süresi 10–12 günden az olduğunda, İPA nadir görülmektedir. Nötropenin ilk üç haftasında, İPA gelişme sıklığında her gün %1 oranında artış beklenirken, beşinci haftadan sonra artış her gün %4–5 oranında olmaktadır (32).

Sitotoksik kemoterapi uygulanması, santral venöz kateter ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı olarak mikrobiyal floradaki bozulma ve mukozal bariyerlerde hasar oluşması diğer risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (16, 25, 28).

İkinci riskli grubu, SOT yapılan hastalar oluşturmakta olup, bu grupta insidans nakledilen organa göre değişmektedir. AKİT uygulanan alıcılarda insidans %2-26, otolog kemik iliği transplant (OKİT) alıcılarında %0-5, renal transplant alıcılarında %1-3, karaciğer transplantasyonunda %5-15 ve kalp- akciğer transplantasyonu yapılanlarda %0-20 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte kemoterapiye bağlı nötropeni olan hastalarda bu oran %70'e kadar çıkabilmektedir. Hematolojik hastalığı olmayan yoğun bakım hastalarında ise %5.8'e varan oranlar bildirilmektedir (26, 30).

Transplantasyon sonrası hastalığın ortaya çıkış zamanı da, giderek daha geç dönemlere kaymaya başlamıştır. Günümüzde olguların yaklaşık yarısının, transplantasyondan 3 ay veya daha sonra ortaya çıktığı bildirilmektedir (32, 33). AKİT yapılan hastalarda, İPA için risk faktörleri transplantasyon sonrası ilk 40 gün, 40-180 gün ve 180 gün sonrası olmak üzere üç dönemde incelenmektedir (Tablo 9) (33).

**Tablo 9.** Allojenik Kök Hücre Transplantasyonunda İnvaziv Aspergilloz Risk Faktörleri

<b>İlk 40 gün</b>	<b>40 gün- 6 ay</b>	<b>6 ay sonrası</b>
İleri yaş	İleri yaş	Kronik GVHH
Donör tipi (Kord Kanı)	Multipl myelom	CMV enfeksiyonu
Aplastik Anemi	GVHH, nötropeni, lenfopeni	
MDS	Kortikosteroid kullanımı	
	CMV, RSV enfeksiyonları	
	T hücre azaltılmış /CD34 seçilmiş kök hücreleri kullanılması	

MDS: Myelodisplastik sendrom, GVHH: Graft versus host hastalığı, CMV: Sitomegalovirüs, RSV: Respiratuar sinsityal virüs.

Mevsimsel değişikliklerin havadaki spor sayısını etkileyerek, İPA insidansında değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (34). Sıcak yaz aylarında havadaki spor sayısının daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen, bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (35, 36).

## 2.6. PATOGENEZ

*Aspergillus*'un yüksek sporulasyon kapasitesine bağlı olarak, normal hava 1-100 spor/m<sup>3</sup> arasında değişen konsantrasyonlarda spor içermektedir. *Aspergillus* sporulasyonunda havaya salınan sporlar alveoluslara ulaşacak kadar küçük olduğundan (2-3mm boyutunda), *Aspergillus* tarafından etkilenen temel organ akciğer olup, en sık karşılaşılan klinik tablo da İPA'dır (20, 35, 36).

Sağlıklı konakta *Aspergillus* konidiaları epitelyumun siliyer aktivitesi ile atılmaktadır. Hava yollarındaki defans mekanizmalarının çeşitli nedenlerle bozulması sonucu, konidyanın epitelyal tabakaya yapışması kolaylaşmaktadır. Böylelikle *Aspergillus* suşları ilk olarak bronşial mukozayı, sonra pulmoner parankimi, son olarak da vasküler yapıları invaze ederek pulmoner hasara neden olmaktadır (20, 37-40).

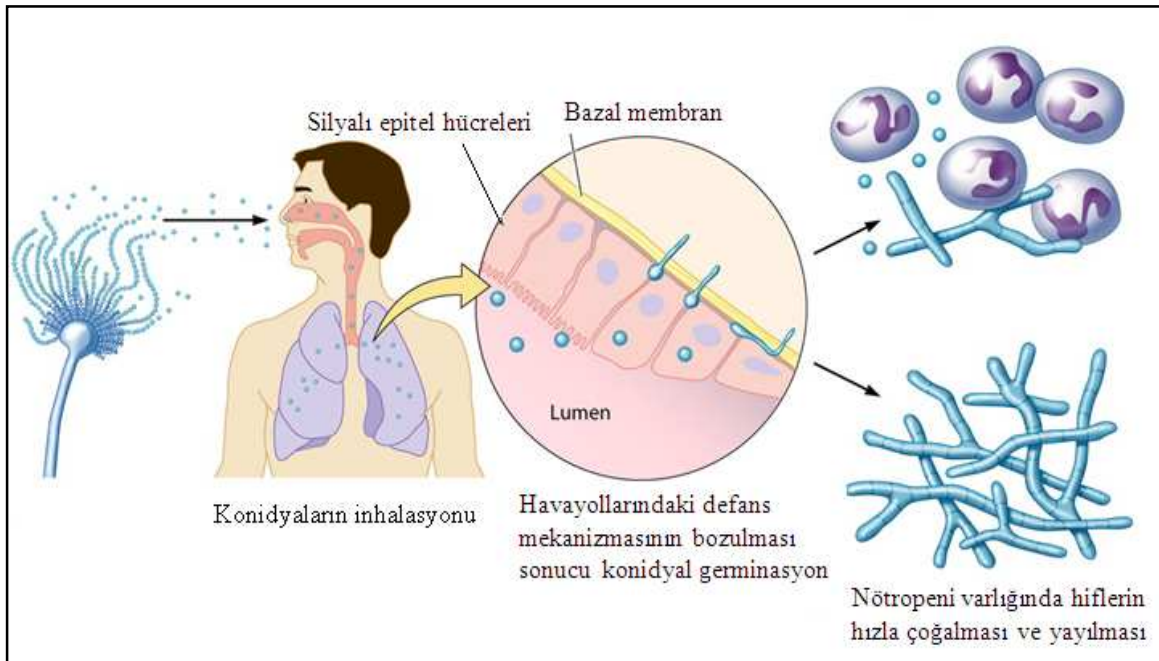
Solunum yoluyla alınan ve alveoler boşluğa ulaşan *Aspergillus* sporlarına karşı ilk savunma, alveoler makrofajlar tarafından yapılmaktadır. Alveoler makrofajlar fagositik savunma mekanizması olarak devreye girerler. Bu esnada spesifik cevabın gelişmesi için gerekli olan antijenin immun sisteme tanıtılması fonksiyonu başlar. Bu süreçte çok sayıda medyatör salınarak inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur (20,40,41).

Normal koşullarda bu makrofajlar konidiaları ortadan kaldırma yeteneğine sahipken, spor yoğunluğu arttıkça bu özellik yetersiz kalmaktadır. Kemoterapi nedeni ile alveoler makrofajların sayısında azalma veya steroid uygulaması nedeniyle fonksiyonlarında bozulma olması da, konidiaların fagositozunu engelleyen faktörlerdendir. Sonuçta fagositozdan kurtulan konidialar hif üretmeye başlar (40, 41).

Dokuda *Aspergillus* hiflerinin çoğalması nötrofillerin bu bölgeye gelmesine neden olur. Hifler ve germinasyon yapan sporlar, başlıca nötrofiller tarafından ekstraselüler olarak öldürülür (20, 21, 40). Germinasyon sürecinde doku invazyon yeteneği bulunan fungal hifler gelişmişse, nötrofillerin savunmada aktif olarak rol alması ile hastalığın gelişimi engellenmektedir. Bu nedenle nötropeni ve nötrofil disfonksiyonu İPA için önemli risk faktörleridir. Normal şartlarda, organizma bu etkeni süratle tanır ve elimine eder. Hastalık gelişmesi için konağın normal immun cevabını verememesi veya verilen immun yanıtın, alerjik kişilerde olduğu gibi, organizmaya da zarar veren bir boyuta ulaşması gereklidir (40,41).

Hif yapılarının oluşması sırasında *Aspergillus* çok sayıda toksik metabolit sentezleyip, virülans faktörleri ile konak faktörlerine karşı koyar. Bunlar arasında kompleman inhibe edici faktör, çeşitli proteazlar ve mikotoksinler sayılabilir. Virülans faktörleri mantarın adezyonunu, kolonizasyonunu, dissemine olmasını ve konak ortamında canlılığını sürdürmesini sağlar ve konağın bağışık yanıt mekanizmalarını etkisizleştirmeye çalışır. Ancak, virülans faktörlerinin İPA patogenezindeki rolleri tam olarak ortaya konulamamıştır. İPA'nın en önemli patolojik bulgularından biri anjiyoinvazyon ve bu nedenle oluşan doku nekrozudur (20, 40, 41).

İPA infeksiyonu sıklıkla *Aspergillus* sporlarının solunum yolundan vücuda girmesi sonucu oluşur. Ancak cerrahi yaralar veya damar içi kateter yolunun kontaminasyonu sonucu gelişen lokal doku invazyonunu takiben de gelişebilir (Resim 9) (20,40,42).



**Resim 9.** Aspergilloz patogenezinin şematik gösterimi

(Dagenais TRT and Keller N P Clin. Microbiol. Rev. 2009;22:447-46)

## 2.7. KLİNİK SENDROMLAR

Aspergilloz, solunum yollarının kolonizasyondan, doku invazyonu ve çoklu organ tutulumuna kadar değişik tablolara yol açabilen bir hastalık grubudur. Klinik tablo, etkilenen bölge ile ilişkili olup, akut ve progresif bir hastalık tablosu biçimindedir.

Tutulan organ ve/veya vücut bölgelerine göre gelişen klinik tablolar; aşırı duyarlılık sendromları, saprofitik kolonizasyon, yüzeysel infeksiyon, akut veya subakut invaziv sendromlar olarak sınıflandırılabilir (20, 21, 40).

### 2.7.1. Aspergilloza Bağlı Aşırı Duyarlılık Sendromları

#### 2.7.1.1. Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA)

Akciğerlerin hipersensitivite hastalığı olup, genellikle atopik bireylerde görülür. *Aspergillus* türlerine, özellikle de *A.fumigatus* antijenlerine karşı yoğun alerjik yanıt ile karakterize olan ve akciğer parankimine fungal invazyonun olmadığı bir durumdur. Hastalığın prevalansı %2-8 olup, özellikle astım veya kistik fibrozisi olan hastalarda görülür. Hastalık, remisyon ve alevlenmeler ile karakterizedir. Hastalık alevlenme dönemlerinde mukopürülan sekresyonlar, ateş, respiratuvar distres nedeni ile pnömoniyi taklit edebilir. İleri dönemlerde kalıcı hava yolu obstrüksiyonu ve pulmoner fibrozis nedeniyle solunum yetmezliği görülebilir (20).

ABPA için tanı kriterleri; epizodik bronşiyal obstrüksiyon, *A.fumigatus*'a karşı erken cilt reaksiyonu, serum IgE titrelerinde yükseklik (>150 IU/mL), *A.fumigatus*'a karşı prespitan antikorların varlığı, proksimal bronşektaziler, akciğer grafisinde infiltrasyonlar, grafideki infiltrasyonlarla eş zamanlı periferel eozinofili, *A.fumigatus*'a karşı IgG antikor titrelerinde yükseklik olarak sayılabilir. Tanı en az altı kriterin varlığı ile konmaktadır. *Aspergillus* sporlarının inhalasyonunu takiben periferel eozinofili ve bronşiyal obstrüksiyon atakları görülür (20, 41, 42).

#### 2.7.1.2. Alerjik Fungal Sinüzit

Kronik rinosinüzitli normal genç erişkinlerde görülen, relapslarla seyreden klinik tablodur. Hastalarda sıklıkla tek taraflı nazal polipozis, sarı yeşil renkli koyu nazal veya sinüzal mukus söz konusudur. Nazal polipozisin aşırı derecede büyümesi, buna bağlı olarak sinüs duvarlarında nekroz, etmoid kemiğin destrüksiyonuyla alerjik müsinin

orbitaya yayılımı ve propitoz gelişebilir. Polipoid materyal, septal deviasyona da neden olabilir. BT’de birden fazla sinüste kapalılık, mukozal kalınlaşma, kemiklerde erozyon mevcuttur. Ancak bu durum doku invazyonunu göstermez. Tanı cerrahi debridmanla veya endoskopik inceleme sırasında elde edilen alerjik müsinin mikroskopik incelemesinde eozinofiller ve fungal element varlığının gösterilmesi ve doku invazyonunun ekarte edilmesiyle konur (20, 41, 42).

### **2.7.1.3. Ekstresek Alveolar Alveolit**

Ekstresek alveolar alveolit, atopik olmayan bireylerde organik tozlara tekrarlayan maruziyet sonucu oluşan bir aşırı duyarlılık pnömonisidir. *Aspergillus*, bu sendroma yol açan birçok organik maddeden birisidir. Patogenez net olarak bilinmemekle birlikte, diğer immunojenlerin yol açtığı alveolite benzer bir immun kompleks hastalığıdır (20,42).

Klinik belirtiler, toza maruziyetten 4-6 saat sonra başlayan ateş, öksürük ve dispnedir. Fizik muayenede, hışıltı olmaksızın ronküsler duyulur. Kan ve balgam örneklerinde eozinofiliye rastlanmaz. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel infiltrasyon görülür. Kronik maruziyet giderek kalıcı akciğer fibrozisine yol açar (20, 41, 42).

### **2.7.2. Saprofitik Kolonizasyon ve Yüzeyel Aspergilloz**

#### **2.7.2.1. Aspergillom (Fungus Topu, Miçetom)**

Tüberküloz, sarkoidoz, büllöz amfizem veya akciğerde kaviteleşmeye yol açan diğer hastalıklara bağlı gelişen akciğer lezyonlarının *Aspergillus* türleri ile sekonder olarak enfekte olması sonucu oluşan, içinde hifa, fibrin ve inflamatuvar hücrelerin bulunduğu nekrotik görünümlü bir kitledir (20,41).

Çoğu mantar topları asemptomatiktir ve radyografide tesadüfen görülür. Mukoza, damar veya kemik invazyonu yapmaz. Tipik olarak tek taraflı ve akciğerlerin üst loblarına yerleşir. Nadiren bilateral tutulum olabilir. Olguların bir kısmında lokal vasküler invazyona bağlı hemoptizi görülebilir. Tanı radyolojik olarak konur. BT’de etkilenen sinüste kapalılık, kalsifikasyon saptanır. Hava-sıvı seviyesi görülmez. En sık maksiler sinüsler tutulur (41,42).

Balgam kültüründe etken izole edilebilir. Serolojik olarak, spesifik prespitinlerin saptanması tanıda kullanılmaktadır. Aspergillomada çoğu zaman tedavi gerekli değildir. İlaç tedavisinin ve cerrahi tedavinin yararı gösterilememiştir. Ancak aşırı kanama

durumunda acil cerrahi tek seçenek olabilir. Cerrahiye tolere edemeyen olgularda endoskopik bronşiyal arter embolizasyonu bir diğer seçenektir (20, 41, 42).

#### **2.7.2.2. Otomikoz**

Mantar türlerine bağlı olarak dış kulak yolunda gelişen, kaşıntılı, süpüratif, inflamasyonla karakterize, subakut veya kronik yüzeysel bir enfeksiyondur. Etken sıklıkla *A.niger*, ikinci sıklıkta ise *A.fumigatus*'tur. Vakaların üçte birinde *S.aureus* ve *Pseudomonas* türleri ile birlikte enfeksiyon görülmektedir (20,41).

Çoğunlukla tutulum tek taraflıdır. Hastalarda kulak ağrısı, kaşıntı ve dolgunluk hissi, başlıca yakınmalardır. Otore, işitme azlığı ve tinnitus daha az rastlanan semptomlardır. Otoskopik muayenede siyah renkli miçel yumaklarının görülmesi tipiktir (20, 41, 42).

#### **2.7.2.3. Endoftalmit ve Keratit**

Travmaya sekonder veya cerrahi sırasında direkt fungal inokülasyon sonucu gelişen, görme kaybına yol açabilen iki önemli enfeksiyondur. Dissemine fungal enfeksiyon sırasında da gelişebilir. En önemli bulgular gözde ağrı, bulanık görme ve görme kaybıdır (20, 41).

#### **2.7.2.4. Onikomikoz**

Onikomikoz, diğer bir nadir görülen, yüzeysel aspergilloz enfeksiyonudur. En önemli neden, direkt travma ile inokülasyondur. Nadiren, dissemine hastalığın bir bulgusu olarak görülebilir (20, 41).

### **2.7.3. Aspergillusun Neden Olduğu İnvaziv Sendromlar**

#### **2.7.3.1. İnvaziv Pulmoner Aspergilloz**

*Aspergillus* sporları, vücuda giriş yolu olarak en sık solunum yolunu kullandıkları için, pulmoner aspergillozis, invaziv hastalığın en sık rastlanılan formu olarak karşımıza çıkmaktadır (20,41).

Farklı hasta gruplarında farklı klinik tablolar oluşturabilir. Genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda görülür. Fokal veya diffüz olabilir. Nötropenik hastalarda ve organ transplant hastalarında hematogen yolla uzak organ yayılımı sıktır. *Aspergillus* türleri, akciğerlerden omurga, göğüs duvarı, diyafragma ve mide gibi komşu yapılara invazyon gösterebilir. Kan damarlarının tutulumu beyin, göz, kemikler ve diğer organlara yayılıma

yol açabilir. En ağır ve hayatı tehdit eden komplikasyon ise büyük pulmoner damarlardan birinin tutulumu sonucu oluşan akut akciğer kanamasıdır (20, 40-43).

Nötropenik bir hastada genellikle ilk semptom, geniş spektrumlu antibiyotiklere cevap vermeyen dirençli ateştir. Hastalarda kuru öksürük, subfebril ateş, plevral ya da nonspesifik göğüs ağrısı, dispne, diffüz ve bilateral tutulum olduğunda, hipoksemi saptanır. Göğüs ağrısı hafiftir, ancak plöritik tarzda da olabilir. Çoğu hastanın, başlangıçta belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur (20, 40-42).

Akciğer grafisinde nodüler lezyonlar görülebileceği gibi, hastaların %10'unda grafi tamamen normal de olabilir. İnfeksiyon alanının radyolojik olarak görüntülenmesinde, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) en duyarlı yöntemdir. YRBT'de, akciğer dokusunda kama biçimli/nodüler infiltrasyonlar etrafında, daha düşük yoğunluktaki bir infiltrasyonla çevrili alanın bulunması (halo belirtisi), nötropenik hastalarda İPA için oldukça tipik kabul edilir. Patolojik olarak bu lezyon, tromboz nedeni ile oluşmuş infarkt alanını çevreleyen ödem ve kanamadan oluşmaktadır. Nötropenin düzelmesini takiben, bu lezyonlarda kavite ortaya çıkıp, kavite içinde yarım ay biçiminde hava görüntüsüne neden olabilmektedir (40, 42, 44).

İnvaziv akciğer aspergillozunun tanısı genellikle zordur. Solunum yolu örneklerinden yapılan kültürlerin duyarlılığı düşüktür. Özellikle HKHT yapılan olgularda solunum yollarındaki kolonizasyon artmaktadır. Bu nedenle pozitif balgam kültürünün tanısal değeri sınırlıdır. Kan kültüründe etkenin izolasyon oranı çok düşüktür. Ancak uzun süreli nötropenisi olan, klinik bulguları ve radyolojik belirtileri olan olguların balgam kültürlerinde *Aspergillus* türlerinin izolasyonu, invaziv aspergillozu kuvvetle destekler ve tedaviye başlamak için endikasyon oluşturur. BAL sıvısının kültürü ile transbronşiyal akciğer biyopsisi kültürü, tanıda kullanılan diğer yöntemleri oluşturmaktadır (20, 37, 43-45).

Son zamanlarda serolojik testlerden de tanı amacıyla yararlanılmaya başlanmıştır. Kanda sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile *Aspergillus galaktomannan*ın (GM) saptanmasının, %90'ın üzerinde duyarlılığı ve özgüllüğü bulunmaktadır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile kanda *Aspergillus* ilişkili 19S rRNA'nın saptanması, tanıda kullanılan bir diğer yöntemdir (46, 47). Tomografi eşliğinde nodüler lezyondan yapılan ince iğne aspirasyon örneğinin histopatolojik incelemesinde, septalı hiyalen hiflerin görülmesinin kesin tanısal değeri vardır. Hyalen hifler her zaman

görülmeyebilir. Böyle durumlarda radyoloji ve kültür sonuçları ile birlikte granülomların görülmesi tanıya götürür (48, 49).

Radyolojik olarak fokal infeksiyon saptanması halinde, mikrobiyolojik ve histopatolojik inceleme için perkütan akciğer biyopsisi yapılmalıdır. Bronkoskopik inceleme nadiren tanıda yardımcıdır. Radyolojik olarak diffüz tutulum saptanması halinde, mutlaka bronkoskopik inceleme yapılmalıdır. Nötropenik kanser hastaları ve hematopoetik kök hücre transplant hastalarında, BAL'ın mikroskopik incelemesi ve kültürü, tanının doğrulanmasında en faydalı yöntemdir (37, 50).

### **2.7.3.2. Trakeobronşit**

Özellikle akciğer transplantasyonu yapılan ve edinsel immun yetmezliği olan hastalarda tanımlanan bir klinik tablodur. Bazı hastalarda dissemine infeksiyon gelişebilir (20,41).

Hastalar öksürük, ateş, wheezing ile başvurur. Bronşlarda bol miktarda *Aspergillus* miçelleri içeren mukus tıkaçları ve buna bağlı segmental veya lobar atelaktazi gelişimi söz konusudur. Bu tıkaçlar ekspektore edilebilir veya bronkoskopik olarak çıkarılabilir (41).

Trakeobronşit, BT'de genellikle saptanamaz. Akciğer grafisinde, bilateral alt loblarda infiltrasyonlar saptanır. Bronkoskopik incelemede ülseratif lezyonlar, nekrotik psödomembranların görülmesi tanıyı kolaylaştırmaktadır. Tedavi edilmediği takdirde, invazyonla yukarı doğru yayılarak, bronş ya da trakea obstrüksiyonuna neden olup mortal seyredebilmektedir (20, 41, 42).

### **2.7.3.3. Sinüzit**

Sinüs infeksiyonunun en ciddi formu invaziv sinüzittir. İn hale edilen *Aspergillus* konidyalari, nazal konkalarda yerleşip burada çoğalır ve sinüsleri invaze eder. Bu invazyona en sık *A.fumigatus* ve *A.flavus* neden olur. Hifler mukoza ve kemikleri tutarak hemorajik infarkta neden olmaktadır. Takiben orbita ve beyin gibi önemli komşu bölgelere yayılım görülmektedir (20).

Klinik olarak ateş, yüzde tek taraflı şişlik, baş ağrısı, sinüzal veya nazal konjesyon ve ağrı, seroanjinöz nazal akıntı saptanır. Sert damakta veya nazal türbinlerde nekrotik siyah lezyonlar diagnostiktir. Pitoz, propitoz, oftalmopleji ve görme kaybı gelişir. Olguların %25'inde, infeksiyon beyine yayılarak ölümle sonuçlanır. BT'de genellikle birden fazla sinüs (etmoid, sfenoid) etkilenmiştir, ancak tek taraflı tutulum belirgindir. Hava sıvı seviyesi saptanmaz. Mukozal kalınlaşma ve kemiklerde destrüksiyon saptanır. Manyetik

rezonans görüntüleme (MRG)'nin BT'ye belirgin bir üstünlüğü yoktur. Ancak beyin ve kavernoöz sinüs tutulumu hakkında daha net bilgi verir. Lokal biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi, nazal ve sinüzal dokunun kültürü ile kesin tanı konur (20, 41, 42).

#### **2.7.3.4. Dissemine İnfeksiyon**

Ağır immunsupresyonu olan hastalarda *Aspergillus*, akciğer dışında yaygın hastalık tablosuna neden olur. Bu durumda ateş ve sepsis gibi klinik bulgular sık görülmektedir. Hastalık seyri sırasında tüm organlar etkilenebilmekle birlikte, sıklıkla karaciğer, böbrekler, dalak ve santral sinir sisteminde İA'ya ilişkin bulgulara rastlanır. Yaygın mantar enfeksiyonu varlığında ölüm oranları %90'a kadar çıkmakla birlikte, antifungal tedavilere cevap oranları %20'den azdır (20).

#### **2.7.4. Diğer İnvaziv Sendromlar**

##### **2.7.4.1. Serebral Aspergilloz**

Serebral aspergilloz, invaziv aspergilloz olguları arasında en yüksek mortaliteye sahip tablodur. Tek veya çok sayıda serebral apse, menenjit, epidural apse veya subdural kanama biçiminde olabilir. Çoğu hastada serebral hemisferler ve serebellumda bir veya birden fazla odak tutulur (20).

Genellikle kalıcı immunsupresyonu olan ve yaygın hastalığı olan bireylerde görülür. İmmunsupresif hastalarda veya intravenöz madde kullanıcılarında izole serebral aspergillozis görülebilir. Sıklıkla pulmoner bir odaktan hematogen yayılım ya da paranasal sinüs enfeksiyonlarından komşuluk yoluyla gelişir (20, 41, 42).

Klinik tablo spesifik değildir, fokal nörolojik bulgular, bilinç değişiklikleri, baş ağrıları görülür. Görüntüleme yöntemlerinin tanısal özelliği yoktur. Tanı için biyopsi gerekli değildir ancak yaygın aspergillozis dökümanente edilmişse ipucu sağlar. Yapılan çalışmalarda BOS'ta da GM antijeninin tespit edilebileceği bildirilmiştir (40,41).

*Aspergillus*'a bağlı menenjit oldukça nadirdir. İntravenöz ilaç kullanıcılarında, nötropenik, diyabetik, tüberkülozlu hastalarda ve uzun süreli kortikosteroid kullananlarda bildirilmiştir. BOS incelemesinde mononükleer hücre artışı, protein yüksekliği ve değişken derecelerde glukoz düşüklüğü görülebilir (20,41,42).

Hastalığın kliniği ve ilerleme hızı, hastanın durumuna bağlıdır. Bağışıklık sistemi ciddi biçimde baskılanmış hastalarda, mental durum değişiklikleri ve konvülsiyon gibi özgül olmayan bulgular görülürken, bağışıklık sistemi görece olarak daha iyi olan hastalarda ise hemiparezi, kranial sinir felci ve fokal nöbet gibi bölgesel nörolojik belirtiler görülmektedir. Meningeal irritasyon bulguları nadirdir (20, 42).

#### **2.7.4.2. Osteomyelit ve Septik Artrit**

*Aspergillus*'un neden olduğu osteomyelit ve artrit oldukça nadir görülen bir durum olup, hematogen yolla, travma/cerrahiye takiben inokülasyonla veya viseral bir odakta doğrudan yayılımla gelişebilir (20). Hematojen osteomyelit, genellikle nötropenik hastalarda, intravenöz ilaç kullanıcılarında ve kalıtsal immün yetmezliği olan kişilerde gelişir. En sık vertebra tutulumu görülür. Hastalarda ateş, etkilenen bölgede ağrı ve hassasiyet vardır. Hastaların çoğunda çevre yumuşak dokuda tutulum, plevral hastalık ve paraspinal apse görülür (20, 42).

#### **2.7.4.3. Endokardit**

*Aspergillus*, *Candida*'dan sonra fungal endokarditin en önemli ikinci nedenidir. Genellikle protez kapağı olan hastalarda görülür. Çoğu hastada protez kapağın ameliyat sırasında kontamine edilmesi söz konusudur. Daha seyrek olarak kalıcı intravenöz kateteri olan veya intravenöz ilaç bağımlısı hastalarda görülebilir. En karakteristik klinik bulgular ateş ve emboliye ait bulgulardır. Kan kültürlerinde *Aspergillus* çok nadiren gösterilebilir. Tanı ancak emboli materyalinde veya protez kapakta *Aspergillus*'un gösterilmesiyle konulmaktadır. *Aspergillus* nedenli perikardit ve miyokardit tablosu, genellikle yaygın hastalık tablosunun bir bileşeni olarak görülebilir (20, 42).

#### **2.7.4.4. Deri İnfeksiyonu**

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda iki tip deri tutulumu bildirilmiştir. Primer infeksiyonda lezyon genellikle intravenöz kateter giriş yeri yakınında oluşur. Sıklıkla kontamine tıbbi malzemelerden kaynaklanır. Nötropenin yanı sıra kronik granülomatöz hastalık, ciddi yanıklar, organ transplantasyonu, GVHH ve edinsel immün yetmezlik sendromu, primer infeksiyonun görüldüğü durumlardır (20).

Sekonder deri infeksiyonu ise genellikle hematogen yayılımın sonucudur. Yaygın hastalığın bir göstergesi olduğundan kötü prognoz ile ilişkilidir. Deri infeksiyonlarının

çoğunluğunu *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A. terreus* ve *A.chevalieri* tarafından oluşturulur. Deri lezyonları bir veya daha fazla olabilir. Genellikle ekstremiteleri tutar. Eritematöz bir papül şeklinde başlar. Giderek püstüle dönüşür. Deriden kabarık sınırları olan, siyah skar dokusu ile kaplı santral ülserasyon gelişir. Lezyonlar ektima ganrenozumu taklit edebilir. *A.chevalieri*'ye bağlı oluşan lezyonlar ise diğerlerinden farklı olarak eritematöz, hiperkeratotik ve vezikülopapülerdir (20, 41).

Bütün bunların dışında çok nadiren de olsa kalp, böbrek, özefagus, karaciğer, dalak, periton, ince ve kalın bağırsaklar gibi organların tutulduğu karın içi infeksiyonlar, larinks-trakea-bronş infeksiyonları, üriner sistem infeksiyonları ve lenf nodu infeksiyonları da bildirilmiştir (20).

## **2.8. İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ TANI YÖNTEMLERİ**

İPA tanısı koymak oldukça güçtür. Tanısında, direkt mikroskopik inceleme, kültür, histopatoloji, serolojik testler, moleküler yöntemler ve radyolojik incelemelerden yararlanılmaktadır. Kesin tanı için, klinik örneklerde mantarın gösterilmesi veya bu örneklerin kültürlerinde etkenin üretilmesi ve hastanın klinik bulgularının değerlendirilmesi gereklidir (20).

### **2.8.1. Direkt Yöntemler ve Kültür**

#### **2.8.1.1. Direkt Mikroskopik İnceleme ve Histopatoloji**

İPA tanısında altın standart, histopatolojik incelemede invaziv hiflerin gösterilmesi ve normal şartlarda steril olması gereken plevral sıvı, BAL gibi örneklerde *Aspergillus* hifleri için pozitif kültürün gösterilmesidir. Klinik örneklerin %10 potasyum hidroksit ve kalkoflor beyaz ile doku örneklerinin Peryodik asit shift (PAS) ve Gomori-metenamin gümüş boyası (GMS) gibi özel boyalarla incelendiğinde, *Aspergillus* hiflerinin karakteristik olarak 45°'lik açıyla dallanan septalı yapılar şeklinde görülmesi tipiktir. GMS mantar elemanlarını daha iyi boyamakla birlikte, PAS konak doku strüktürünü, hücresel yapıyı daha iyi göstermektedir. Bu nedenle GMS ve PAS birbirinin tamamlayıcısı olarak kullanılmaktadır (50,51).

Fungal hücre duvarındaki polisakkaritleri, onlara bağlanarak floresan mikroskopta görünür hale getiren floresan boyalar, *Aspergillus*'lar için spesifik olmamakla birlikte

oldukça sensitiftir. Frozen veya parafin bloklar için kullanılabilirdiği gibi, korneal kazıntı ve BAL örnekleri de bu yöntemle mantarlar açısından incelenebilir (50, 51).

### **2.8.1.2. Kültür**

*Aspergillus* infeksiyonlarının kesin tanısı, etkenin kültürde üretilmesi ile konulabilir. Ancak kültür diğer yöntemlere göre daha az duyarlı ve yavaştır. *Aspergillus* türlerinin çoğu, mantar besiyerinde üreyebilen, termofilik özelliğe sahip mantarlardır. Sabouraud dekstroz agarda (SDA), 36-90 saat içinde, besiyeri yüzeyinde köpüksü beyaz koloniler oluşturması tipiktir. Türlerin ayrımı için ‘Czapek-Dox’ ve ‘Malt Extract’ gibi özel besiyerleri kullanılabilir (20,51).

Vücutta infeksiyonun gösterilebildiği tüm dokuların (kan, BOS, BAL, endotrakeal aspirat, idrar, kemik iliği, iç organ biyopsileri ile cilt, tırnak ve mukozal yüzeyler gibi steril olmayan bölgelere ait örnekler) kültüründen üretilebilmektedir. Gelişen kolonilerin makroskopik özellikleri ve konidyum yapılarının oluşturduğu morfoloji, mikroskopta incelenerek türler tanımlanır (20, 51, 52).

### **2.8.2. Serolojik Testler**

İPA tanısı için mevcut serolojik testler, GM, 1-3-beta-glukan antijenleridir. GM ve beta-glukan, fungal hücre duvarı bileşenleridir. Sistemik infeksiyon sırasında serumda ölçülebilir (20, 44).

#### **2.8.2.1. Galaktomannan Antijeni**

GM, *Aspergillus* türlerinin de içinde olduğu *Hyalohyphomycete* grubu küf mantarlarının hücre duvar yapısında bulunan, ısıya dayanıklı bir heteropolisakkarittir. Sistemik infeksiyon sırasında serumda ölçülebilir. *Aspergillus* infeksiyonu için spesifiktir (53).

GM, BAL, idrar, BOS gibi diğer vücut sıvılarında da ölçülebilir. Test, lateks aglütinasyon (LA) veya ELISA yöntemleri ile çalışılmaktadır. ELISA, LA’ya göre daha duyarlı ve özgül bir test olduğundan, klinik uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük seviyelerinde farklılıkların saptanması, ELISA testinin kullanılmasını karmaşık hale getirmiştir. Testin eşik değeri 0.5 olmakla birlikte, ardışık testlerle seviye takibi önerilmektedir. Tek bir örnekte elde edilen 0.7 ve üzerindeki değer de anlamlıdır. Bu testin duyarlılığı %85-90, özgüllüğü %80-98 dolayındadır (53,54).

GM antijeni, serumdan kısa sürede uzaklaştırıldığı için, en az haftada iki kez bakılması önerilmektedir. İki veya daha fazla sayıda ardışık serum örneğinin pozitif olması testin duyarlılığını daha da arttırmaktadır. Tanıda titre artışının saptanması da yol göstericidir (54, 55).

Nötropenik hastalarda düzenli aralıklarla yapılan GM testleriyle, İPA gelişmesinden ortalama 3-4 gün kadar öncesinde serumda antijen pozitifliği gösterilebilmektedir. İPA'lı olguların takiplerinde serum GM değeri, uygulanan antifungal tedavinin başarı düzeyi ile doğru orantılı olarak değişmektedir (56).

BAL GM düzeyleri, pulmoner aspergilloz tanısında serum GM düzeylerinden daha değerlidir. BAL örneklerinde eşik değer 1 olarak tutulduğunda, duyarlılık değişmeden özgüllük artmaktadır (57).

GM'nin kandan çabuk elimine edilmesi nedeniyle yalancı negatiflik; amoksisilin, piperasilin gibi mantar kökenli antibiyotiklerin kullanımı ya da gastrointestinal sistemin mukozal hasarı sonucu besinlerde bulunan GM'nin kana karışması nedeniyle de yalancı pozitifliğin görülebileceği unutulmamalıdır (20, 54, 58).

FEN hastalarında sık kullanılan piperasilin-tazobaktama bağlı yalancı pozitifliğin en aza indirilmesi için kan örneklerinin infüzyondan önce alınması ve eşik değer 0.7 olması önerilmektedir (58).

### **2.8.2.2. (1,3)- $\beta$ -D Glukan Antijeni**

(1,3)- $\beta$ -D glukan, mantar hücre duvarının tanısız amaçla kullanılan bir elemanıdır. İPA tanısında GM'den daha duyarlı ancak daha az özgüldür. *Cryptococcus* spp. ve *Zigomiçetes* türleri gibi istisnalar dışında pek çok mantarın yapısında vardır. Pozitif olduğu durumlarda, hastada fungal infeksiyon varlığından söz edilebilmekte, ancak tip tayini mümkün olmamaktadır. Akut lösemili hastaların İPA tanısında, ardışık iki pozitif testin duyarlılığı %63, özgüllüğü %96 bulunmuştur. Bakteremik kişilerde ve fungal kökenli antibiyotiklerle tedavi edilen kişilerde, yanlış pozitif sonuçlar bildirilmiştir. Klinik uygulamalardaki yerini tam olarak alabilmesi için daha fazla çalışma gereklidir (51, 59).

### **2.8.3. Aspergillus Metabolitlerinin Saptanması**

*Aspergilluslar*'a bağlı olarak gelişen infeksiyonlar sırasında çeşitli metabolitler üretilmektedir. Bunlardan en iyi bilinenler; metalloproteazlar, fosfolipazlar, D-mannitol ve gliotoksindir. Üzerinde en çok araştırma yapılan ve en eski bilinen D-mannitol, iyi bir

tanı testi olmasına rağmen, ölçüm metodunun zor olması klinik kullanımını sınırlamaktadır. Mikotoksin başta olmak üzere diğer metabolitler araştırma aşamasında olan yöntemlerdir (52).

#### **2.8.4. Nükleik Asit Tespit Yöntemleri**

Mantar infeksiyonlarında konak faktörü ve hastalığın ağır seyri nedeni ile hızlı ve kesin sonuç alınan tanı yöntemleri hayati önem taşımaktadır. Bu amaçla kullanılan PZR, nükleik asit amplifikasyon esasına dayalı bir yöntem olup, maliyet ve profesyonel personel ihtiyacı gerektirmesi nedeni ile kullanım alanları sınırlıdır. (52, 60).

#### **2.8.5. Radyolojik Görüntüleme**

Radyolojik inceleme, diğer akciğer hastalıklarında olduğu gibi İPA tanısında da öneme sahiptir. Hastalığın erken dönemlerinde akciğer grafisi ile yeterli tanısal bulgu elde etmek zor olup YRBT daha yararlı olmaktadır (42,44,51).

İPA'lı hastaların akciğer grafisinde, diğer infeksiyonlar veya infeksiyon dışı nedenlerden ayrılması çok güç olan diffüz infiltratif bir görünüme rastlanabilir. Kama şeklinde, tabanı plevraya oturan dansite ve kaviterler geç rastlanan bulgular olmasına karşın sıklıkla İPA'yı destekler (42, 44, 51, 61).

Genellikle YRBT'de değişik aşamalarda, değişik lezyonlar görülür. Nodül görülmesi, başlı başına *Aspergillus* infeksiyonu lehine kanıt olarak kullanılabilirse de, erken dönemde İPA için tipik görünüm, tek veya multipl nodüller ve bu nodüllerin etrafındaki buzlu cam (halo belirtisi) manzarasıdır. Bu lezyon genellikle beşinci günde görülür. Nötropenisi düzelen hastalarda bir süre sonra yerini konsolidasyona bırakır (42,51,62).

Nodüller, fokal infarktlara bağlı olarak geç dönemde kaviteleşip, hava-yarım ay (air-crescent) görüntüsünü oluşturabilmektedir. Bu görünüm diğer İFİ'lerde de görülebilmekle birlikte, *Aspergillus* türlerinde daha sık ortaya çıkmaktadır. Ancak hastalığın tanısı için tipik olan bulgular nispeten daha nadir görülmekte olup, konsolidasyon, buzlu cam görünümü ve plevral efüzyon şeklindeki lezyonlar daha sık izlenmektedir. Radyolojik görünüm kişinin klinik tablosuyla da ilişkilidir (42, 44, 51, 61, 62).

## 2.9. İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ TEDAVİSİ

İPA tedavisi için 3 ana yöntem söz konusudur. Bunlar; altta yatan immunsupresyonun düzeltilmesi, etkili antifungal tedavinin uygulanması ve gerekli durumlarda cerrahi girişimin yapılmasıdır (20, 42, 44, 45, 51).

### 2.9.1. İmmunsupresyonun Düzeltilmesi

Uzamış nötropeni ve kronik GVHH, İPA tedavisindeki başarısızlığın 2 önemli nedenidir. Bu nedenle immunsupresyonu düzeltmek tedavi başarısı ile doğrudan ilişkilidir. İPA tedavisi hakkında Amerikan İnfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) tarafından yayınlanmış kılavuzda, nötropenik İPA hastalarının granülosit-koloni stimülan veya granülosit-makrofaj koloni stimülan faktörden fayda görebileceği görüşü savunulmaktadır. Ayrıca kortikosteroid tedavisi altındaki hastalarda İPA saptandığında, steroid dozunun azaltılmasının da tedavi yanıtını olumlu etkileyeceği bildirilmektedir (20, 51, 63).

### 2.9.2. Antifungal İlaç Kullanımı

İPA tedaviye rağmen yüksek mortalite riski taşıyan bir klinik tablodur. Bu nedenle risk faktörleri hızla değerlendirilmeli, tanıya yönelik çalışmalar yürütülmeli ve klinik şüphe yüksekse tanı kesinleşmese bile antifungal tedaviye başlanmalıdır (49, 51, 63).

Beş-yedi günlük uygun antibiyotik tedavisine rağmen, ateş kontrolünün sağlanamadığı FEN hastalarında, ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir. Ampirik yaklaşımda amfoterisin B ve kaspofungin ilk tercih edilecek ajanlardır. Bu hasta grubunda lipozomal Amfoterisin B (L-AmB) ve konvansiyonel AmB'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda, lipozomal formun daha başarılı bulunması, toksisite profilinin daha iyi olması nedeni ile lipid formulasyonunun tercih edilmesi önerilmektedir (51, 63).

Ampirik yaklaşım ile çok sayıda hasta gereksiz antifungal kullanmakta, fazladan toksisiteye maruz kalmaktadır. Bu nedenle *Aspergillus* infeksiyonunu destekleyen bulguların varlığında, preemtif olarak tedaviye başlanması akılcı bir yaklaşımdır. Bu amaçla GM ve YRBT kullanılmaktadır (49, 51).

Maertens çalışması, GM pozitifliği ve tomografide İPA varlığını destekleyen bulguların bulunması durumunda, tedavi başlanmasının başarılı olduğunu ve belirgin derecede antifungal kullanımını azalttığını göstermiştir (49).

İPA tedavisinde daha önceleri L-AmB en sık kullanılan ajan iken, bugün için vorikonazol ilk seçilecek antifungal ajandır. Sağkalım avantajı bakımından, vorikonazol

tedavisinin L-AmB tedavisinden daha üstün olduğu gösterilmiştir. Vorikonazolün bir diğer üstünlüğü de oral formunun bulunmasıdır. Bununla birlikte, tedaviyi tolere edemeyen veya tedaviye refrakter hastalarda da L-AmB kullanılabilir (63-65).

4.ECIL (European Conference on Information Literacy) konsensus raporunda İPA'nın primer tedavisinde vorikonazol (ilk gün 2x6mg/kg, sonra 2x4mg/kg IV) AI, L-AmB (3-5mg/kg) BI, kanıt düzeylerinde önerilmektedir. Alternatif tedavide kaspofungin BII, posakonazol BII, itrakonazol CIII, amfoterisin B kolloidal dispersiyon (ABCD) DI, konvansiyonel amfoterisin B DI kanıt düzeylerinde yer almaktadır (63).

IDSA rehberinde de İPA tedavisinde ilk tercih olarak önerilen ajan vorikonazoldür. Alternatif olarak aynı rehberde L-AmB, ABLC, kaspofungin, mikafungin, posakonazol ve itrakonazol yer almaktadır (65) (Tablo 10).

**Tablo 10.** İnvaziv pulmoner aspergilloz tedavisinde kılavuz önerileri

	ECIL-4	IDSA
<b>Primer Tedavi</b>		
Vorikonazol	AI	AI
L-AmB	BI	*AI
<b>Alternatif Tedavi</b>		
Kaspofungin	BII	BII
Posakonazol	BII	BII
İtrakonazol	CIII	BII
ABCD	DI	**
ABLC	DI	**
Konvansiyonel AmB	DI	**

\*Primer alternatif tedavi, \*\*Kanıt düzeyi belirtilmemiş

ABCD: Amfoterisin B Kolloidal Dispersiyon, ABLC: Amfoterisin B Lipid Kompleks, ECIL: European Conference on Information Literacy, L-AmB: Lipozomal Amfoterisin B, IDSA: Infectious Diseases Society of America.

Renal toksisite riski yüksek olanlarda, AmB ve formlarından, hepatotoksisite durumunda ise vorikonazol gibi azollerden uzak durmak doğru bir yaklaşımdır. Ekinokandinler (kaspofungin) yan etkilerinin minimum olması, L-AmB etki spektrumunun geniş olması nedeni ile tercih edilebilmektedir (65).

Tedavi süresi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Başlangıç indüksiyon tedavisinin, radyolojik bulgulara düzelme ve kültürlerde üreme olmayıncaya kadar sürdürülmesi, sonrasında radyolojik bulgular tamamen düzeline kadar tedavinin oral yoldan devam ettirilmesi önerilmektedir. Genel olarak İPA'nın tedavi süresi üç aydır. Tedavi edilmiş hastalar tekrar immunsupresif duruma geldiğinde, infeksiyonun tekrarını önlemek için, antifungal tedavi yeniden başlanarak sekonder profilaksi uygulanmalıdır (64,65).

Tedavi başarısının takibinde hastanın klinik olarak değerlendirilmesi gereklidir. Kontrol HRCT ile birlikte seri GM ölçümleri klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. GM düzeylerinin normale dönmesi tedavinin kesilmesi için yeterli değildir (64, 65).

### **2.9.3. Cerrahi Tedavi**

İPA tedavisinde diğer bir seçenek de cerrahi yaklaşımdır. Cerrahi genellikle hemoptizi komplikasyonuna yönelik yapılmakta olup, nekrotik ve infekte dokunun uzaklaştırılması için de kullanılabilir. Özellikle tek ve büyük kaviter lezyon, göğüs duvarına invazyon, büyük damarlara veya perikarda komşu lezyonların varlığında, cerrahi tedavi önerilmektedir (42-44).

## **2.10. KORUNMA VE KONTROL**

### **2.10.1. Antifungal Profilaksi**

İFİ açısından yüksek risk taşıyıcıları nedeni ile AKİT alıcıları ve myelosupresif kemoterapi alan akut lösemi hastalarına antifungal profilaksi uygulanması önerilmektedir. Konvansiyonel kemoterapi alan hastalarda antifungal profilaksi endikasyonu yoktur (51, 63).

Azol grubu antifungaller; ergosterol sentezini inhibe ederek etki gösteren antifungal grubudur. Bu gruptan flukonazole çok sayıda iyi planlanmış profilaksi çalışması mevcuttur. Flukonazol profilaksisinin avantajları, güvenilirlik, düşük yan etki profili ve yüksek hasta uyumudur. Buna karşın, spektrumunun dar olması, küf mantarlarına etkisiz olması flukonazol profilaksisinin sorunlarıdır (51).

İtrakonazol, mayaların yanı sıra küflere karşı da etkinliği olan azol türevi bir antifungaldir. Oral kapsül, süspansiyon veya intravenöz formda kullanılabilir. Beraber özellikle kapsül formunda emilimi sorunlu olup, kan düzeyleri düzensizdir. Bu nedenle kapsül formu profilaksizde önerilmemektedir. İPA insidansında azalma oral süspansiyonla

yapılan çalışmalarda gösterilmiş, buna karşın, kapsül formunda anlamlı sonuç elde edilememiştir. İtrakonazole yapılan çalışmalarda görülen yan etkiler kullanımını sınırlamaktadır (66, 67).

Günümüzümüzde nütropenik hastalarda İPA'ya yönelik primer profilaksizde ilk tercih posakonazoldür. Posakonazol, itrakonazolün hidroksile edilmiş bir analogudur. Diğer azollerden farkı, *Rhizopus* gibi *Zygomycetes*'lere etkisinin olmasıdır. Sadece oral formu vardır. Açlıkta biyoyaralanımı %8-48 iken, yağlı yiyeceklerle alındığında yararlanımında %400'e varan artış olur. Yüksek riskli hematolojik kanserli hastalarda ve GVHH gelişen KİT hastalarındaki İPA profilaksisinde posakonazol, flukonazol ve itrakonazolden üstün bulunmuştur (67, 68).

### 2.10.2. Çevresel Önlemler

Hastanede inşaat/yapım-onarım çalışmaları ile havalandırma ve su sistemlerine müdahaleler, duyarlı hasta populasyonunda aspergilloz riskini artıran en önemli faktörlerdir. Hastane ortamında solunan havanın kalitesi İPA insidansı ile yakından ilişkilidir. Bağışıklığı baskılanmış veya nütropenik hastaların *Aspergillus* sporları ile temasının önlenmesi hastalıktan korunmada en etkili yöntemlerden biridir. Bu nedenle konuyla ilgili çeşitli önlemlerin alınması gündeme gelmiştir (70).

2003 ve 2007 yıllarında "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)", İPA gelişimini önlemek için bir infeksiyon kontrol stratejisi önermiştir. Bu strateji, ciddi nütropenisi olan HKHT alıcılarının "koruyucu ortam" olarak adlandırılan tek kişilik pozitif basınçlı odalarda yatırılmasını önermektedir. Bu odalarda yüksek verimli partikül filtresine (HEPA) sahip, saatte  $\geq 12$  hava değişimi yapan havalandırma sisteminin bulundurulması, toz birikimini azaltmak için daha sık çevresel temizlik yapılması önerilmektedir (71).

İnşaat çalışmaları sırasında koruyucu ortamın dışına çıktıklarında HKHT alıcılarına, solunum önlemleri (N95 maske kullanımı) uygulanması önerilmektedir. Bu ortamlarda toz birikiminin önlenmesi için döşemelik kumaş veya halıların kullanılmaması, yüzeylerin silinebilir malzemelerle kaplı olması, kuru veya taze çiçeklerin ve saksı bitkilerinin odaya alınmaması gereklidir. Kabuklu yemiş ve baharat gibi *Aspergillus* kontaminasyon riski yüksek gıdalar riskli hastalardan uzak tutulmalıdır (70,71).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları, yapım-onarım faaliyetleri olan ünitelerden mümkün olduğunca uzak tutmak gerekmektedir. Eğer bu durum sağlanamazsa, hastaların

bulunduğu alanların plastik kaplama veya başka uygun yöntemler ile yalıtılarak bu odalara toz ve kontamine havanın girişi en aza indirilmelidir (70, 71).

Risk altındaki hasta popülasyonunun artmasına paralel olarak, *Aspergillus* infeksiyonları günümüzde sorun oluşturmaya devam etmektedir. Ancak tanı ve tedavideki zorluklar nedeniyle bu infeksiyonların sürveyansına ve kontrolüne yönelik önlemlerin büyük bir titizlikle yürütülmesi gerekmektedir (30).

### **3. MATERYAL VE METOD**

Bu tez çalışması, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, 01 Ocak 2010-31 Aralık 2012 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Kliniğinde yatırılarak tedavi gören hematolojik kanserli febril nütropenik hastalarda retrospektif olarak yapıldı.

FEN hastalarından Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve MikoZ Çalışma Grubu (EORTC/MSG) kriterlerine göre; olası (possible), yüksek olası (probable), ispatlı (proven) İPA teşhis edilen olguların tamamı vaka grubu olarak alınırken, eş zaman diliminde takiplerinde İPA gelişmeyen hastalar kontrol grubu olarak alındı. Her iki grup demografik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırılarak, hematolojik kanserli febril nütropenik hastalarda görülen invaziv pulmoner aspergilloz ile ilişkili risk faktörlerinin araştırılması amaçlandı.

#### **3.1. Olguların Seçimi**

##### **3.1.1.Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri**

01 Ocak 2010-31 Aralık 2012 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji kliniğinde hematolojik kanser tanısı ile takip edilmiş, yüksek doz kemoterapi almış ya da kök hücre nakli yapılmış olan 18 yaş üzeri febril nütropenik hastalar çalışmaya alındı.

##### **3.1.2. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri**

FEN atağı izlemi esnasında, İPA tanısına yönelik YRBT çekilmeyen ve/veya GM takibi olmayan hastalar ve on sekiz yaş altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

### 3.2. Febril Nötropenik Hastaların İzlemi

Hastanemiz Hematoloji kliniği, servis hastaları ve KİT hastalarının aynı katta bulunduğu, 15 yataklı, her odada 4 hastanın yatırıldığı, koğuş tipi 3 oda ve HEPA filtreli 3 transplant odasına sahip üniteyken, Haziran 2011-Mart 2012 tarihleri arasında inşaat/yapım-onarım çalışmaları yapılarak fiziki şartları değiştirilmiştir.

İnşaat sürecinde hematoloji kliniği inşaatın olduğu katın karşı servisinde hizmet vermeye devam etmiş ve yatak sayısı 16'ya çıkarılmıştır. Ancak KİT yapılması planlanan hastalar, servise kabul edilmeyerek başka merkezlere yönlendirilmiştir. Yapım-onarım çalışmaları tamamlanması ile KİT ünitesi ve hematoloji servisi aynı katta, birbirlerinden ayrı iki ünite olarak hizmet vermeye başlamıştır. İnşaat sürecinde karşı servise taşınan servis hastaları, iki kişilik odalarda yatırılmış, yapım-onarım çalışmaları bittikten sonra da servis hastaları aynı üniteye takip edilmeye devam edilmiştir. KİT ünitesindeki yatak sayısı 7'ye çıkarılarak hastalar tek kişilik pozitif basınçlı, HEPA filtreli, fiziki şartları iyileştirilen odalarda takip edilmeye başlanmıştır.

EORTC/MSG önerileri doğrultusunda, hastalarımızdan haftada iki kez serum GM çalışılmakta, sık aralıklarla YRBT çekilmektedir. Takibinde İPA düşündürecek bulguları olan hastalar, BAL açısından değerlendirilmekte ve işleme uygun olan hastalara BAL yapılarak alınan örneklerin mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirilmesi yapılmaktadır. EORTC/MSG'nin belirlediği tanı kriterleri kullanılarak, hastalar olası (possible), yüksek olası (probable), ispatlı (proven) İPA olarak tanımlanmaktadır (18).

### 3.3. Verilerin Toplanması

01 Ocak 2010-31 Aralık 2012 tarihleri arasındaki 3 yıllık dönemde, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Kliniği'nde hematolojik kanser tanısı ile yatırılarak tedavi gören ve takibinde FEN gelişmesi üzerine İnfeksiyon Hastalıkları olarak tarafımızca konsülte edilen 200 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Dışlama kriterlerine sahip olan 48 hasta çalışma dışı bırakılırken, kalan 152 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden yararlanılarak GM değerleri, YRBT raporları, BAL yapılan hastaların mikrobiyolojik ve histopatolojik rapor kayıtlarına ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen olguların demografik özellikleri (ad-soyad, yaş, cinsiyet), altta yatan primer hastalık tipi, primer hastalık relapsı varlığı, öncesinde geçirdiği FEN atak sayısı, yatışı esnasında aldığı antibiyoterapiler, başlangıç antibiyoterapisi öncesi mutlak nötrofil sayısı, nötropeni süresi, uygulanan kemoterapi protokolü, hastanede yatış süresi, bir yıl içinde hastaneye yatış sayısı, inşaat döneminde hastanede yatış varlığı, eşlik eden CMV ve bakteriyel infeksiyon, kronik akciğer hastalığı varlığı, KIT yapılıp yapılmadığı, santral venöz kateter varlığı, steroid ve/veya çoklu antibiyotik kullanımı, antifungal profilaksi kullanımı, mevsimsel faktörler gibi özellikler sorgulanarak “Hematolojik kanserli febril nötropenik hasta veri formu”na kaydedildi (Ek-1).

### **3.3.1. Serolojik Testler**

GM antijeni, üç yıl boyunca Sandwich-ELISA yöntemi ile (Platelia™ Aspergillus, Bio-Rad, France) çalışıldı. Ardışık serum örneklerinde indeks değer  $\geq 0.5$  veya tek serum örneğinde  $\geq 0.7$  olduğunda, BAL sıvısında ise GM indeks değer  $\geq 1$  olduğunda; sonuç pozitif olarak değerlendirildi (53-55).

### **3.3.2. Radyolojik Tetkikler**

YRBT’de nodül varlığı, tek veya multipl nodüller ve bu nodüllerin etrafında hemoraji nedeniyle oluşan buzlu cam görünümü (halo belirtisi), hava-hilal bulgusu veya kavitasyon gibi İPA düşündürecek bulgulardan en az birinin varlığı İPA için anlamlı olarak değerlendirildi (18,61).

### **3.3.3. İnvaziv Testler**

Hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden yararlanılarak takibinde İPA düşünülen ve kliniği uygun olup BAL yapılabilen hastalar listelendi. Alınan örneklerin mikrobiyolojik ve histopatolojik değerlendirilmeleri “Hematolojik kanserli febril nötropenik hasta veri formu”na kaydedildi.

### **3.4. Hastaların Tanımlanması**

Konak faktörleri olarak; MNS  $500 /\text{mm}^3$ ’ün altında ve nötropeni sürelerinin 10 günün üzerinde olması şartları arandı (18).

Serum ve BAL GM değerlerindeki pozitiflik mikrobiyolojik kriter olarak alınırken, hastada öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı gibi klinik bulgular ve/veya YRBT’de İPA lehine bulguların varlığı klinik kriter olarak değerlendirildi (18,19).

**Olası İPA:** Mikrobiyolojik bulgu olmadan bir konak ve bir klinik faktörün varlığı

**Yüksek Olası İPA:** Bir konak faktörü, bir klinik faktör ve bir mikrobiyolojik faktörün varlığı

**İspatlı İPA:** Doku örneklerinde histopatolojik olarak invazyonun gösterilmesi ve/veya kültürde *Aspergillus* türlerinden birinin üremesi şartları arandı (18,19).

Sonuç olarak; yukarıda bahsedilen kriterlerden yararlanılarak hastalar, olası (possible), yüksek olası (probable), ispatlı (proven) İPA olarak tanımlandı ve bu hastaların tamamı vaka grubu olarak çalışmaya dâhil edildi.

### 3.5. İstatistiksel Analiz

İPA’ya yönelik risk faktörleri tek değişkenli analiz ile tanımlanarak, niteliksel veriler için *ki-kare* ( $\chi^2$ ) testi kullanıldı. Ölçümsel veriler yönünden parametrik koşulları taşıyan değişkenler için *Student t-test* ve parametrik koşulları taşımayan değişkenler için *Mann-Whitney U-test* kullanıldı. Ölçümsel veriler aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma, niteliksel veriler sayı ve yüzde (%) ile ifade edildi. Analiz sonuçları p değeri, tahmini rölatif risk (odds Ratio; OR) ve %95 güven aralığı sunuldu. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi **p<0.05** olarak kabul edildi. Tüm analizler için SPSS 13.01 istatistik paket programı kullanıldı.

**Ek-1: Hasta Kayıt Formu:****Hematolojik Kanserli Febril Nötropenik Hasta Veri Formu:****Adı –Soyadı:****Yaşı:****Cinsiyet:** Erkek Kadın**Dosya numarası:****Altta vatan hematolojik kanser:****Öncesinde geçirdiği FEN atak sayısı:****Primer hastalık relapsı varlığı:** Hayır Evet**Yatışı esnasında aldığı antibiyoterapiler:**

- Pipeasilin tazobaktam
- Sefaperazon sulbaktam
- Sefepim
- Seftazidim
- İmipenem
- Meropenem
- Doripenem
- Teikoplanin
- Vankomisin
- Daptomisin
- Trimetoprim sulfametaksazol
- Diğer (.....)

**Kemoterapi protokolü başlanması sonrası, hastanın takiplerinde mümkün, yüksek olası, ispatlı İPA düşündürecek bulguların varlığı:**

Hayır

Evet

Olası İPA

Yüksek olası İPA

İspatlı İPA

**Başlangıç antibiyoterapisi öncesi mutlak nötrofil sayısı:**

<100

100-500

**Nötropeni süresi:**

<1 hafta

1 hafta-1 ay

>1 ay

**Uygulanan kemoterapi protokolü:**

**Yüksek doz steroid kullanımı:**

Hayır

Evet

**Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığı:**

Hayır

Evet

**Antiviral tedavi kullanımı:**

Hayır

Evet

Profilaktik (.....)

Terapötik (.....)

**Kullanılan antiviral ajan:**

Asiklovir

Gansiklovir

Valasiklovir

Valgansiklovir

Oseltamivir

Diğer (.....)

**Eşlik eden CMV enfeksiyon varlığı:**

Hayır

Evet (.....)

**Antifungal tedavi kullanımı:** Hayır Evet

Profilaktik (.....)

 Flukonazol Posakonazol

Terapötik (.....)

 Klasik Amf B Lipozomal Amf B Kaspofungin Vorikonazol

Salvage tedavi (.....)

 Kaspofungin+Lipozomal Amf B Kaspofungin+Vorikonazol**İPA tanısını düşündüren kriterler:** Persistan febril nötropeni Klinik semptomların varlığı YRBT’de İPA’yı destekleyen radyolojik bulguların varlığı Galaktomannan pozitifliği Kültür pozitifliği Histopatolojik bulgu varlığı**Bazal galaktomannan değeri:****Ardışık iki galaktomannan değerinin ikisinde de pozitiflik tespit edilmesi:** Hayır Evet

**Takiplerinde en yüksek galaktomannan değeri:****YRBT Bulguları:**

- Normal bulgular
- Nodül varlığı
- Buzlu cam varlığı:
- Nodül etrafında buzlu cam varlığı (halo)
- Çevresinde halo işareti bulunan yoğun içerikli iyi sınırlı lezyon varlığı
- Çevresinde halo işareti bulunmayan yoğun içerikli iyi sınırlı lezyon varlığı
- Hava hilal bulgusu varlığı
- Kavite varlığı
- Konsolidasyon
- Plevral efüzyon

**Radyolog tarafından YRBT'deki bulgularının İPA lehine yorumlanması:**

- Hayır  Evet

**Bronkoalveolar lavaj uygulanması:**

- Hayır  Evet (...../...../.....)

**Bronkoalveolar lavaj sıvısında küf varlığı/küf üretilmesi:**

- Hayır  Evet

**Bronkoalveolar lavaj sıvısında bakılan Galaktomannan değeri:**

- $\geq 1$    $< 1$

**Hematoloji servisinde inşaat çalışması varlığında (15 Haziran 2011-28 Şubat 2012 tarihleri arasında) hastanede yatış öyküsü varlığı:**

- Hayır  Evet

**Yatışı esnasında mevcut mevsim:**

- İlkbahar  
 Yaz  
 Sonbahar  
 Kış

**Kemik iliği transplantasyonu uygulanması:** Hayır Evet

OKİT (...../...../.....)

AKİT (...../...../.....)

**Kemik iliği transplantı esnasında etkili hava filtrelerinin kullanımı:** Hayır Evet**KIT sonrası GVHH gelişimi:** Hayır Evet**Santral kateter varlığı:** Hayır Evet**Altta yatan başka bir akciğer hastalığının varlığı:** Hayır Evet KOAH Astım Tüberküloz Bakteriyel Pnömoni Viral solunum yolu enfeksiyonu Diğer (.....)**Sonuç:** Taburcu Eks

Antifungal tedavinin kaçınıcı gününde ölüm gerçekleşti

#### 4. BULGULAR

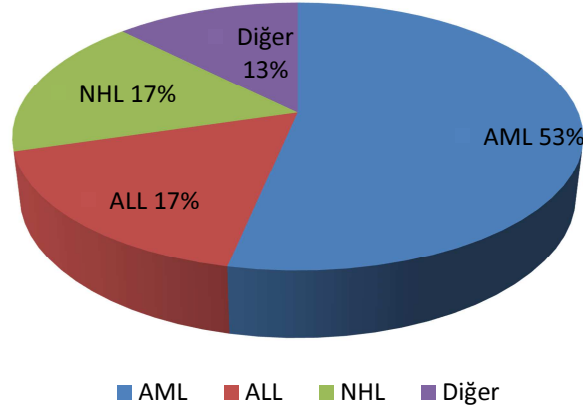
Çalışmaya dahil edilen 152 hastanın 55 (%36.2)'i kadın, 97 (%63.8)'si erkekti. Kadınların yaş ortalaması 46.3±13.5, erkeklerin yaş ortalaması 45.0±15.3 idi. Hastaların demografik özellikleri ve altta yatan primer hastalıklarının dağılımı Tablo 11 ve Grafik 1'de, öncesinde geçirmiş olduğu FEN atak sayısı Tablo 12'de gösterilmiştir.

**Tablo 11.** Febril nütropenik hastaların demografik özellikleri ve altta yatan hastalıkları

Hasta Özellikleri	n=152	Yüzde (%)
<b>Kadın</b>	55	36.2
Yaş ortalaması±sd (min-maks)	46.3±13.5 (18-78 )	
<b>Erkek</b>	97	63.8
Yaş ortalaması±sd (min-maks)	45.0±15.3 ( 18-76)	
<b>Altta yatan hematolojik kanser</b>		
Akut Myeloid Lösemi (AML)	81	53.3
Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	26	17.1
Non Hodgkin Lenfoma (NHL)	26	17.1
Multiple Myelom (MM)	9	5.9
Hodgkin Lenfoma (HL)	7	4.6
Kronik Lenfositler Lösemi (KLL)	3	2

**Tablo 12.** Hastaların öncesinde geçirdiği FEN atak sayısı

Geçirdiği Febril Nütropenik Atak Sayısı	n=152	Yüzde (%)
0 Atak	40	26.3
1 Atak	39	25.7
2 Atak	24	15.8
3 Atak ve üzeri	49	32.2



**Grafik 1.** Febril nütropenik hastaların altta yatan hastalıklarının dağılımı

Vaka grubu olarak alınan 65 hastaya karşılık olarak kontrol grubunda 87 hasta mevcuttu. Vaka grubundaki hastaların EORTC/MSG kriterlerine göre dağılımı Tablo 13’de verilmiştir. Çalışma grubumuzun nütropenik ateşli hastalar olması ve invaziv yöntemler sırasında muhtemel kanama riski bulunması nedeni ile bu hastalardan BAL örnekleri ve biyopsi örneklerinin alınımı kısıtlı idi. Trombositopeni, genel durum bozukluğu gibi nedenlerle hastaların ancak 14 (%9.2)’üne BAL yapılabilmiş olup bu vakaların hiçbirinde ispatlı İPA teşhis edilememiştir.

**Tablo 13.** EORTC/MSG kriterlerine göre İPA tanımlanan hastaların dağılımı

Tanım	n=65	Yüzde (%)
Olası İPA	14	21.5
Yüksek Olası İPA	51	78.5
İspatlı İPA	0	0
Toplam	65	100

**Tablo 14.** Vaka grubundaki hastaların radyolojik bulgularının dağılımı

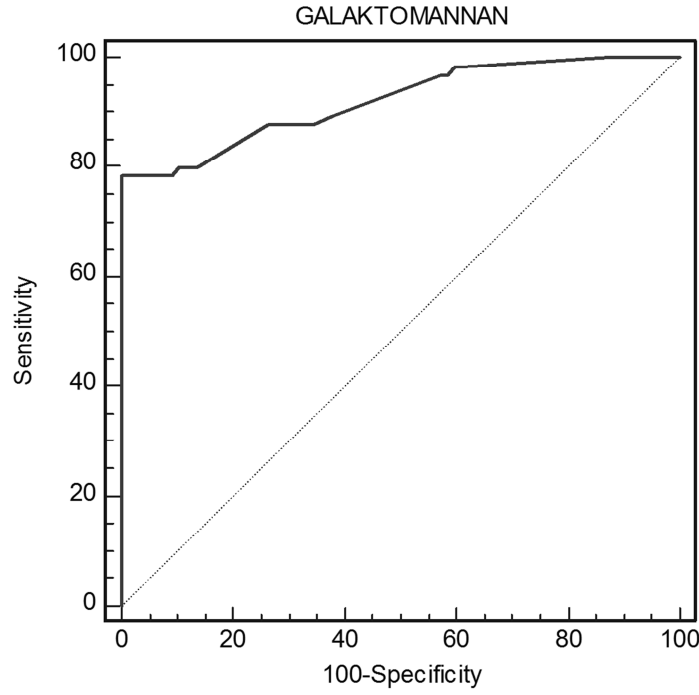
<b>VAKA GRUBU</b>	<b>n=65</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>YRBT Bulguları</b>		
Halo işareti	35	53.8
Yoğun içerikli iyi sınırlı lezyon (Halosuz)	18	27.7
Nodül	5	7.7
Kavitasyon	4	6.2
Hava-hilal işareti	3	4.6
<b>Radyolog tarafından İPA yorumu varlığı</b>		
Var	46	71
Yok	19	29

**Tablo 15.** Vaka grubundaki hastaların GM değerleri

<b>VAKA GRUBU</b>	<b>Serum</b>	<b>Yüzde</b>	<b>BAL</b>	<b>Yüzde</b>
	<b>n=65</b>	<b>(%)</b>	<b>n=10</b>	<b>(%)</b>
<b>GM (+)</b>	51	78.5	8	80
<b>GM (-)</b>	14	21.5	2	20
<b>Toplam</b>	65	100	10	100

**Tablo 16.** Yıllara göre İPA tanısı alan hastaların dağılımı

	<b>Olası İPA</b>	<b>Yüksek Olası İPA</b>	<b>Toplam</b>
<b>2010</b>	4	16	20
<b>2011</b>	4	17	21
<b>2012</b>	6	17	23
<b>Toplam</b>	14	51	65



**Grafik 2.** Hastaların GM değerlerinin ROC eğrisi analizi ile değerlendirilmesi

Hastaların GM değerlerine yapılan ROC eğrisi analizinde; sınır değeri 0.5 olarak alındığında, duyarlılık (sensitivite) 78.5, özgüllük (spesifite) 97.7, pozitif prediktif değeri (PPD) 98.1, negatif prediktif değeri (NPD) 86.0, eğri altında kalan alan (EAA) (doğruluk) 0.92 olarak hesaplandı ( $p=0.0001$ ). Farklı GM sınır değerlerinin duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 17’de gösterilmiştir.

**Tablo 17.** Farklı GM sınır değerlerinin duyarlılık, özgüllük değerleri

GM İndeksi	>0.5	>0.6	>0.7	>1
Duyarlılık (%95 GA)	78.5	76.9	64.6	50.8
Özgüllük (%95 GA)	97.7	100	100	100

Kontrol ve vaka grubundaki hastalara ait özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması Tablo 18’de gösterilmiştir.

**Tablo 18.** Kontrol ve vaka grubundaki hastalara ait özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

<b>Risk faktörleri</b>	<b>Vaka n=65 (%)</b>	<b>Kontrol n=87 (%)</b>	<b>OR</b>	<b>%95 GA</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	44.8±16.4	60.2±17.1			0.633
<b>Cinsiyet</b>	E/K:24/41	E/K:56/31			1.000
<b>Altta yatan hematolojik kanser</b>					
AML	44 (67.7)	37 (42.5)	2.83	1.37-5.87	<b>0.002</b>
ALL	10 (15.4)	16 (18.4)	0.81	0.31-2.07	0.787
NHL	7 (10.7)	19 (21.8)	0.43	0.15-1.19	0.115
Diğer	4 (6.2)	15 (17.2)	0.31	0.08-1.09	0.072
<b>Geçirdiği FEN Atak Sayısı</b>					
0 Atak	16 (24.6)	24 (27.5)	0.86	0.39-1.90	0.821
1 Atak	11 (16.9)	28 (32.1)	0.43	0.18-1.01	0.519
2 Atak	10 (15.3)	14 (16.1)	0.95	0.36-2.49	0.915
3 Atak ve üzeri	28 (43.1)	21 (24.1)	2.38	1.12-5.06	<b>0.02</b>
<b>Primer Hastalık Relaps Varlığı</b>	36 (55.3)	14 (16)	6.47	2.87-14.80	<b>&lt;0.001</b>
<b>Derin nötropeni</b>					
MNS<100/mm <sup>3</sup>	39 (60)	25 (28.7)	3.72	1.79-7.79	<b>&lt;0.001</b>
<b>Nötropeni süresinin uzun olması</b>					
>3hf	40 (61.5)	34 (39)	6.6	1.23-5.1	<b>0.009</b>
<b>Hastanede yatış süresi</b>					
>3hf	47 (72.3)	47 (54.02)	2.22	1.06-4.69	<b>0.033</b>

**Tablo 18 (Devamı)** Kontrol ve vaka grubundaki hastalara ait özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

<b>Bir yıl içinde hastaneye yatış sayısı</b> ≥3 kez	30 (46.1)	17 (19.5)	3.53	1.62-7.75	<b>&lt;0.001</b>
<b>İnşaat döneminde hastanede yatış varlığı</b> (Haziran 2011-Mart 2012)	24 (36.9)	10 (11.5)	5.07	2.01-13.07	<b>&lt;0.001</b>
<b>Eşlik eden CMV enfeksiyonu varlığı</b>	18 (27.7)	4 (4.59)	4.16	1.98-8.82	<b>&lt;0.001</b>
<b>Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığı</b>	36 (55.4)	22 (25.2)	3.67	1.75-7.76	<b>&lt;0.001</b>
<b>Çoklu antibiyotik kullanımı</b> >3 antibiyotik kullanımı	23 (35.4)	5 (5.7)	8.98	2.9-29.2	<b>&lt;0.001</b>
<b>KOAH varlığı</b>	9 (13.8)	4 (4.6)	3.33	0.88-13.62	0.084
<b>Santral venöz kateter varlığı</b>	11 (16.9)	13 (14.9)	1.16	0.44-3.02	0.915
<b>Kemik iliği transplantasyonu</b>	3 (4.6)	23 (26.4)	0.13	0.03-0.51	<b>&lt;0.001</b>
<b>Steroid kullanımı</b>	13 (20)	23 (26.4)	0.70	0.30-1.61	0.46
<b>Antifungal profilaksi verilmemesi</b>	46 (70.8)	45 (51.7)	2.26	1.09-4.73	<b>0.027</b>

Vaka grubunda yer alan 65 olgunun yaş ortalaması  $44.8 \pm 16.4$  olup 41 (%63)'i erkek, 24 (%37)'ü kadındı. Kontrol grubunda yer alan 87 olgunun yaş ortalaması  $60.2 \pm 17.1$  olup, 56 (%64)'sı erkek, 31 (%36)'i kadındı. Her iki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p > 0.05$ ).

Altta yatan hematolojik kanserler incelendiğinde, vaka grubunda AML tanılı hasta sayısı 44 (%67.7), ALL tanılı hasta sayısı 10 (%15.4), NHL tanılı hasta sayısı 7 (%10.7) diğer hematolojik kanser tanılı hasta sayısı 4 (%6.2) idi. Kontrol grubunda AML tanılı

hasta sayısı 37 (%42.5), ALL tanılı hasta sayısı 16 (%18.4), NHL tanılı hasta sayısı 19 (%21.8), diğer hematolojik kanser tanılı hasta sayısı 15 (%17.2) idi. Primer hastalık olarak AML en sık görülen olup vaka grubunda AML tanılı hasta sayısı 44 (%67.7), kontrol grubunda ise 37 (%42.5) olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). Altta yatan hematolojik kanserin AML oluşu İPA riskini 2.83 kat arttırmaktaydı. ALL, NHL ve diğer hematolojik kanser tanılı hastalar İPA riski açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p>0.05$ ).

Öncesinde geçirilen FEN atak sayıları irdelendiğinde; vaka grubunda FEN atağı geçirmeyen hasta sayısı 16 (%24.6), 1 FEN atağı geçiren hasta sayısı 11 (%16.9), 2 FEN atağı geçiren hasta sayısı 10 (%15.3), 3 ve üzeri FEN atağı geçiren hasta sayısı 28 (%43.1) idi. Kontrol grubunda ise; FEN atağı geçirmeyen hasta sayısı 24 (%27.5), 1 FEN atağı geçiren hasta sayısı 28 (%32.1), 2 FEN atağı geçiren hasta sayısı 14 (%16.1), 3 ve üzeri FEN atağı geçiren hasta sayısı 21 (%24.1) idi. Geçirilen FEN atak sayıları her iki grup arasında karşılaştırıldığında; öncesinde hiç atak geçirmeyen, 1 atak geçiren, 2 atak geçiren hastalarda İPA riski açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 3 ve üzeri FEN atağı geçirmek ile İPA riski arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.02$ ). 3 ve üzeri FEN atağı geçirmek İPA riskini 2.38 arttırmaktaydı.

Primer hastalık relapsı olan hasta sayısı vaka grubunda 36 (%55.3), kontrol grubunda 14 (%16) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Primer hastalık relapsı varlığı İPA riskini 6.47 kat arttırmaktaydı.

Derin nötropenik ( $MNS<100/mm^3$ ) hasta sayısı; vaka grubunda 39 (%60), kontrol grubunda 25 (%28.7) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Derin nötropeni varlığı İPA riskini 3.72 kat arttırmaktaydı.

Nötropeni süresi 3 haftadan uzun olan hasta sayısı; vaka grubunda 40 (%61.5) iken kontrol grubunda 34 (%39) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.009$ ). Nötropeni süresinin 3 haftadan uzun olması İPA riskini 6.6 kat arttırmaktaydı.

Hastanede yatış süresi 3 haftanın üzerinde olan hasta sayısı; vaka grubunda 47 (%72.3), kontrol grubunda 47 (%54) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.033$ ). Yatış süresinin 3 haftanın üzerinde olması İPA riskini 2.22 kat arttırmaktaydı.

Bir yıl içinde 3 ve daha fazla yatış hikâyesi varlığı; vaka grubunda 30 (%46.1) iken kontrol grubunda 17 (%19.5) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Bir yıl içinde 3 ve daha fazla yatış hikâyesinin olması İPA riskini 3.53 kat arttırmaktaydı.

İnşaat döneminde hastanede yatan hasta sayısı 34 olup bu hastaların takiplerinde 24'ünde (%70.6) İPA gelişirken 10 hastada (%29.4) İPA gelişmediği görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). İnşaat döneminde hastanede yatıyor olmak İPA riskini 5.07 kat arttırmaktaydı.

CMV enfeksiyonu var olan hasta sayısı; vaka grubunda 18 (%27.7) iken kontrol grubunda 4 (%4.59) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). CMV enfeksiyonu varlığı İPA riskini 4.16 kat arttırmaktaydı.

Eşlik eden bakteriyel enfeksiyonu olan hasta sayısı; vaka grubunda 36 (%55.4) iken kontrol grubunda 22 (%25.2) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığı İPA riskini 3.67 kat arttırmaktaydı.

Çoklu antibiyotik kullanımı (>3 antibiyotik) olan hasta sayısı; vaka grubunda 23 (%35.4) iken kontrol grubunda 5 (%5.7) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Üçten fazla antibiyotik kullanımı İPA gelişme riskini 8.98 kat arttırmaktaydı.

KOAH'ı olan hasta sayısı; vaka grubunda 9 (%13.8) iken; kontrol grubunda 4 (%4.6) idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadı ( $p=0.084$ ).

Santral venöz kateteri olan hasta sayısı; vaka grubunda 11 (%16.9) iken kontrol grubunda 13 (%14.9) idi. Santral venöz kateter varlığının İPA riski üzerine etkisi iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p=0.915$ ).

Çalışmamızda 152 hastanın 14'üne OKİT, 12'sine AKİT olmak üzere toplam 26 (%17.1) hastaya KİT yapılmıştı. KİT yapılan hastaların takibinde yalnız 3 (%21.4) hastada İPA geliştiği gözlemlendi. Bu 3 hastanın 2'si AKİT, 1'i OKİT yapılan hastalardı. KİT yapılmasının İPA riski üzerine etkisi iki grup arasında karşılaştırıldığında; İPA riskini arttırmadığı, KİT yapılan hastalarda İPA görülme oranının düşük olduğu görüldü. KİT yapılan ve yapılmayan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında; KİT yapılan hastaların %23'ünün primer tanısının AML olduğu, yine bu hastaların eşlik eden bakteriyel enfeksiyon oranının %15.3, çoklu antibiyoterapi kullanımının %15.5 olduğu görüldü (Tablo 19).

**Tablo 19.** KIT yapılan/yapılmayan hastalara ait özelliklerin ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

<b>Risk Faktörleri</b>	<b>KIT yapılan hastalar n=26 (%)</b>	<b>KIT yapılmayan hastalar n=126 (%)</b>	<b>OR</b>	<b>%95 GA</b>	<b>p</b>
<b>Yaş</b>	46.8±13.1	45.2±14.9			0.601
<b>Cinsiyet (E/K)</b>	17/9	80/46			1.000
<b>AKIT/OKIT</b>	12/14	-			
<b>İPA gelişimi</b>	3 (11.5)	62 (49.2)	0.13	0.03-0.51	<b>0.0009</b>
<b>AML tanısı varlığı</b>	6 (23)	75 (59.5)	0.2	0.07-0.59	<b>0.0014</b>
<b>Geçirdiği FEN Atak Sayısı</b>					
≥3 Atak	10 (38.5)	39 (30.9)	1.39	0.53-3.62	0.6
<b>Primer Hastalık Relaps Varlığı</b>	4 (15)	46 (36.5)	0.32	0.09-1.05	0.063
<b>Derin nötropeni</b>					
MNS<100/mm <sup>3</sup>	26 (100)	38 (30.2)	57.8	7.8-118	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Nötropeni süresi</b>					
>3hf	25 (96.1)	49 (38.9)	40.6	5.5-83	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Hastanede yatış süresi</b>					
>3hf	16 (61.5)	78 (61.9)	0.98	0.71-1.39	0.85
<b>Bir yıl içinde hastaneye yatış sayısı</b>	8 (30.7)	39 (30.9)	0.99	0.53-1.87	0.83
≥3 kez					
<b>Eşlik eden CMV enfeksiyonu varlığı</b>	2 (7.7)	20 (15.8)	0.44	0.12-1.95	0.43
<b>Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığı</b>	4 (15.3)	54 (42.9)	0.24	0.07-0.8	<b>0.01</b>
<b>Çoklu (&gt;3) antibiyotik kullanımı</b>	4 (15.5)	24 (19)	0.77	0.2-2.68	<b>0.03</b>
<b>Antifungal profilaksi verilmemesi</b>	14 (53.8)	77 (61.1)	0.74	0.29-1.88	0.22

Steroid tedavisi alan hasta sayısı; vaka grubunda 13 (%20) iken kontrol grubunda 23 (%26.4) idi. Steroid tedavisi almanın İPA riski üzerine etkisi iki grup arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p=0.46$ ).

Çalışmamızda antifungal profilaksi alan hasta sayısı; vaka grubunda 19 (%29.2), kontrol grubunda 42 (%48.2) idi. Antifungal profilakside kullanılan ajanların %23'ünü flukonazol, %77'sini posakonazol oluşturmaktaydı. Antifungal profilaksi almayan hasta sayısı vaka grubunda 46 (%70.8), kontrol grubunda 45 (%51.7) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.027$ ). Antifungal profilaksi verilmemesi İPA riskini 2.26 kat arttırmaktaydı.

Vaka grubundaki hastaların İPA tanısı aldığı esnadaki mevsimler incelendiğinde; ilkbaharda tanı alan 15 hasta (%23.1), yazın tanı alan 11 hasta (%16.9), sonbaharda tanı alan 13 hasta (%20), kışın tanı alan 26 hasta (%40) mevcuttu. Kontrol grubundaki hastaların yatışları esnasındaki mevcut mevsimleri incelendiğinde ilkbaharda yatan 21 hasta (%24.1) , yazın yatan 26 hasta (%29.9) , sonbaharda yatan 16 hasta (%18.4) , kışın yatan 24 hasta (%27.6) mevcuttu. Mevsimlerin İPA gelişme riski üzerine etkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p=0.22$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20.** Hastaların İPA tanısı aldığı esnadaki mevsim

MEVSİM	Vaka n=65 (%)	Kontrol n=87(%)	OR	%95 GA	<i>p</i>
<b>İlkbahar</b>	15 (23.1)	21 (24.1)	0.94	0.41-2.14	0.96
<b>Yaz</b>	11 (16.9)	26 (29.9)	0.48	0.20-1.13	0.1
<b>Sonbahar</b>	13 (20)	16 (18.4)	1.11	0.46-2.69	0.96
<b>Kış</b>	26 (40)	24 (27.6)	1.75	0.84-3.67	0.15

## 5.TARTIŞMA

Bir küf mantarı olan *Aspergillus* saprofit bir mikroorganizmadır. Önceleri nadiren infeksiyon etkeni iken, son 20 yıl içinde hematolojik kanserli hastalarda sık görülen ve önemli ölçüde mortaliteye neden olan fırsatçı infeksiyon etkenlerinden biri haline gelmiştir. Nitekim yapılan çalışmalar, İFİ etkenleri arasında fırsatçı mayaların azalmakta olduğunu, *Aspergillus* türleri başta olmak üzere invaziv küf infeksiyon insidansının arttığını göstermiştir. İnvaziv aspergillozun en sık görülen ve mortaliteye neden olan formu İPA'dır (7, 8, 10). Özellikle hematolojik kanseri olan ve/veya kemik iliği/kök hücre nakli yapılmış hastalarda İPA gelişimi, bir yandan hastanın primer hastalığının tedavisini geciktirerek prognozu olumsuz yönde etkilemekte diğer yandan fungal infeksiyonun gerektirdiği tedavi maliyeti nedeniyle önemli boyutta ekonomik kayba yol açmaktadır. Bu nedenle birçok araştırmacı, İPA risk popülasyonunu belirlemek ve önlem alabilmek için risk faktörlerine odaklanmıştır (7, 8). İPA ile ilişkili risk faktörleri, çevresel ve konak faktörleri olarak iki gruba ayrılmakta olup, çalışmamızda bu faktörlerin İPA gelişimi üzerine olan etkisi araştırıldı.

Çalışmamızda primer hastalık olarak AML en sık görülen olup, bunu ALL, NHL ve diğer hematolojik kanserler izlemekteydi. Yapılan birçok çalışmada İPA gelişimi açısından en riskli hematolojik kanserlerin AML ve MDS olduğu gösterilmiştir (6-10). Vaka grubunda AML tanılı hasta sayısı 44 (%67.7), kontrol grubunda ise 37 (%42.5) idi. Altta yatan hematolojik kanserin AML oluşu İPA riskini 2.83 kat arttırmaktaydı. ALL, NHL ve diğer hematolojik kanser tanılı hastalar İPA riski açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Altta yatan hastalıklar açısından bakıldığında sonuçlarımız literatürle uyumlu idi.

*Aspergilloz*'un yaş, cinsiyet ve ırk farkı göstermediği bilinmektedir (10, 11, 20). Çalışmamızda vaka grubunda yer alan olguların yaş ortalaması  $44.8 \pm 16.4$  olup 41 (%63) 'i erkek, 24 (%37) 'ü kadındı. Kontrol grubunda yer alan olguların yaş ortalaması  $60.2 \pm 17.1$

olup, 56 (%64)'sı erkek, 31 (%36)'i kadındı. Her iki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu sonuçlar literatürler ile uyumlu idi.

Öncesinde geçirilen nötropenik atak sayısı ile İPA gelişim riski arasındaki ilişkiye ışık tutacak yeterli literatür çalışması olmamakla birlikte, bazı çalışmalarda geçirilen FEN atak sayısı arttıkça, İPA riskinin artabileceği ifade edilmiştir (27, 28). Çalışmamızda öncesinde hiç atak geçirmeyen, 1 atak geçiren ve 2 atak geçiren hastalar arasında İPA riski açısından anlamlı fark yoktu. Üç ve üzeri nötropenik atak geçirmek ile İPA arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Üç ve üzeri nötropenik atak geçirmek, İPA gelişim riskini 2.38 arttırmaktaydı. Bu sonuçlar mevcut literatür bilgisiyle uyumlu bulundu.

Primer hastalık relapsı varlığı, kötü prognozla ilişkili olup, bu hasta grubunda daha agresif kemoterapiler uygulanmakta ve hastanede yatış süreleri daha uzun olmaktadır. Dolayısıyla bu hasta grubu İPA açısından daha yüksek risk teşkil etmektedir (29, 30, 32, 40). Çalışmamızda relaps olan hasta sayısı vaka grubunda 36 (%55.3), kontrol grubunda 14 (%16) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Primer hastalık relapsı varlığı, İPA gelişim riskini 6.47 kat arttırmaktaydı. Bu sonuçlar literatürler ile uyumlu idi.

İPA tanısında akciğer grafisiyle yeterli tanısız bulgu elde etmek zor olup, genellikle sınırlı fayda sağlamaktadır. Akciğer grafi bulguları, alveoler konsolidasyon ve bronkopnömonik infiltrasyon şeklinde olabildiği gibi, soliter ya da diffüz nodüllerle de karakterize olabilir. Bu nedenle İPA tanısında YRBT daha yararlı olmaktadır. Nötropenik hastalarda inatçı ateş bazen İPA'nın tek belirtisi olabileceğinden, 10-14 gün kadar nötropenik kalan, rekürren veya sürekli ateşi olan ve ampirik antibiyoterapiye cevap vermeyen hastalarda tomografi tetkiki düşünülmelidir. Ancak YRBT'de elde edilen bulguların sıklıkla nonspesifik olması; diğer birçok infeksiyöz ve infeksiyon dışı hastalıkta da benzer bulguların olabilmesi nedeniyle, İPA tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğü sınırlıdır (42-45, 61). YRBT'de İPA için tipik görünümünden söz edebilmek için halo belirtisi olarak bilinen; tek veya multipl nodüller ve bu nodüllerin etrafında hemoraji nedeniyle oluşan buzlu cam görünümünün olması gerekmektedir. Bu nodüller daha sonra fokal infarktlara bağlı olarak kaviteleşerek, hava-hilal (air-crescent sign) görüntüsünü oluşturabilmektedir. Ayrıca peribronşiyal infiltrasyon veya dağınık segmental konsolidasyonlar şeklinde de görülebilmektedir. Ancak hastalığın tanısı için tipik olan bulgular nispeten nadir olarak görülmekte olup, daha çok konsolidasyon, buzlu cam

görünümü ve plevral efüzyon şeklinde izlenmektedir. Radyolojik görünüm kişinin klinik tablosuyla da ilişkilidir (42, 44, 45, 51, 61).

Hastanemizde FEN hastalarının izleminde, öncesinde belirlenmiş protokoller uyarınca hareket edilmektedir. Buna göre; 10 günün üzerinde nötropeni olan ve geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ateşleri devam eden hastalara haftalık YRBT çekilmektedir. Çalışmamızda İPA gelişen hastaların % 53.8'inde halo işareti, % 27.7'sinde yoğun içerikli iyi sınırlı lezyon, %7.7'sinde nodül, % 6.2'sinde kavitasyon, %4.6'sında hava-hilal işareti bulguları mevcuttu. Vaka grubunda radyolog tarafından İPA yorumu varlığı, İPA tanısı alan hastaların %71'ini oluşturmaktaydı. Hastalarımızın radyolojik bulguları, İPA tanısında YRBT'nin tanısal değerinin sınırlı olduğunu göstermiştir. Bu sonuç literatür bilgisiyle uyumludur.

İPA tanısı için kullanılan mevcut serolojik testler, GM ve beta-glukandır (20, 44, 51, 59). Her iki testin birlikte kullanımının, İPA tanısında daha iyi sonuçlar verebildiğini söyleyen çalışmalar olsa da; beta-glukan testinin GM testine göre daha nonspesifik oluşu ve rutinde yapılmaması nedeniyle, çalışmamızda GM testinden yararlanılmıştır. GM antijeni FEN hastalarında *Aspergillus* infeksiyonundan ortalama 5-8 gün önce saptanabildiğinden, erken tanı için haftada iki kez testin yapılması önerilmektedir. Son yıllarda GM testi konusunda deneyimler arttıkça, özellikle FEN hasta grubunda yüksek GM indeks değeri (indeks=1.5) yerine, düşük indeks değerinin (indeks=0.5) kullanılması önerilmektedir. Birçok çalışmada, ardışık serum örneklerinde; indeks değer  $\geq 0.5$ , tek serum örneğinde  $\geq 0.7$  olduğunda, BAL sıvısında  $\geq 1$  olduğunda, GM test sonucunun pozitif kabul edilmesi önerilmektedir (53-55).

Yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük seviyelerinde farklılıklar saptanması, GM testinin kullanımını karmaşık hale getirmiştir. Ardışık alınan serum örneklerinde pozitif sonuç elde edildiğinde, testin duyarlılığının %85-90, özgüllüğünün %80-98 olduğu bildirilmektedir (53, 55). Maertens tarafından yapılan çalışmada, nötropenik erişkinlerde ve AKİT alıcılarında ardışık 2 testin 0.5 ve üzerinde olmasının duyarlılığı %97.5, özgüllüğü %92.1 olarak bulunmuştur (53). Bu testin en önemli katkısı, YRBT ile birlikte kullanıldığında, hematolojik kanserli hastalarda İPA tanısını mümkün kılmasıdır.

Küflere etkili antifungal ilaçların eş zamanlı kullanılması testin duyarlılığını azaltabilir. Ayrıca, piperasilin tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit gibi antibiyotiklerin kullanımı, gastrointestinal sistemin mukozal hasarı sonucu besinlerde bulunan GM kana karışması

ve/veya çeşitli *Aspergillus* dışı küflere maruz kalınması gibi durumlarda yalancı pozitif sonuçların elde edilebileceği unutulmamalıdır (20, 54, 58).

Literatürle uyumlu olarak, çalışmamızda GM, ardışık serum örneklerinde indeks değeri  $\geq 0.5$ , tek serum örneğinde  $\geq 0.7$  olduğunda, BAL sıvısında ise  $\geq 1$  olduğunda test sonucu pozitif olarak kabul edildi. Vaka grubunda GM pozitifliği olan hasta sayısı 51 (%78.5), GM negatifliği olan hasta sayısı 14 (%21.5) idi. BAL yapılan 14 hastanın 8'inde (%80) GM değeri pozitif, 2'sinde (%20) GM değeri negatif idi.

Çalışmamızda YRBT'de İPA düşündürecek bulgu ile birlikte GM pozitifliği beraberliği bulunan hasta sayısı 51 (%78.5) idi. Bu hastalar EORTC/MSG kriterlerine göre 'yüksek olası' olarak tanımlandı (18). YRBT'de İPA düşündürecek bulgular mevcutken, GM pozitifliği eşlik etmeyen hasta sayısı 14 (%21.5) idi. Bu hastalar EORTC/MSG kriterlerine göre 'olası' olarak tanımlandı (18). Çalışmamıza dâhil edilen tüm hastaların GM değerlerine yapılan ROC eğrisi analizinde sınır değer 0.5 olarak alındığında; duyarlılık %78.5, özgüllük %97.7, PPD %98.1, NPD %86.0 olarak bulundu.

Hematolojik kanserli ve kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda, Aspergilloz tanı ve tedavisine yönelik önerilerin yer aldığı, 2011 yılı 4.ECIL konsensus raporunda; GM testinin İPA tanısı için YRBT ile birlikte, 3-4 günde bir seri ölçümler yapılarak değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca daha düşük kanıt desteği olmakla birlikte, BOS ve BAL örneklerinde de tanı için kullanılabileceği belirtilmektedir (65). BAL sıvısında GM sınır değeri 1 olarak alındığında duyarlılık %90, PPD %75'in üzerinde bulunmuştur (57). BAL *Aspergillus* hifalarının direkt muayenede saptanabilmesi, kültüre edilebilmesi, antijen bakılabilmesi veya PCR tetkiki yapılabilmesi için gerekli malzemeyi sağlamak için oldukça faydalıdır (42, 45).

Fungal infeksiyonların kontrol altına alınmasında dolaşımda bulunan yeterli sayı ve fonksiyonda nötrofillerin önemi bilinmektedir (2, 4, 15). İPA gelişiminde önemli risk faktörleri arasında, derin ve uzamış nötropeni yer almaktadır. MNS  $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olan hastalar, derin nötropenik olarak nitelendirilmektedir (28, 32, 38, 40). Çalışmamızda derin nötropenik hasta sayısı vaka grubunda 39 (%60), kontrol grubunda 25 (%28.7) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Derin nötropeni varlığı, İPA gelişim riskini 3.72 kat arttırmaktaydı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

Nötropeni süresi uzadıkça İPA riski artmaktadır (2, 4, 15). Nötropenin ilk üç haftasında İPA gelişme sıklığında her gün %1 oranında artış beklenirken, beşinci haftadan sonra artış her gün %4–5 oranında olmaktadır (32). Yapılan birçok çalışmada, 3 haftadan uzun süren nötropeni varlığının, İPA gelişimi açısından en önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (15). Çalışmamızda nötropeni süresi 3 haftadan uzun olan hasta sayısı , vaka grubunda 40 (% 61.5) iken kontrol grubunda 34 (%39) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Nötropeni süresinin 3 haftadan uzun olması, İPA gelişim riskini 6.6 kat arttırmaktaydı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

İPA'da inkübasyon süresi kesin olarak bilinmediğinden, hastane kaynaklı olguların tanımı konusunda görüş birliği yoktur. Bu sürenin 48 saat ile 3 ay arasında olabileceği kabul edilmektedir. Bazı otörlere göre bu süre, hastaneye yatıştan 7 gün ve taburcu edildikten 14 gün sonrası olarak kabul edilmektedir (30). Hastanede yatış süresi uzadıkça, hem *Aspergillus* sporlarına daha uzun süre maruz kalma ihtimalinin artması, hem de kullanılan ağır kemoterapi rejimleri sonucunda hastaların çoklu antibiyoterapi kullanma gereksinimlerindeki artış nedeniyle, İPA görülme sıklığı artabilmektedir (15, 28, 32, 38). Çalışmamızda hastanede yatış süresi 3 haftanın üzerinde olan hasta sayısı, vaka grubunda 47 (%72.3), kontrol grubunda 47 (%54.02) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yatış süresinin 3 haftanın üzerinde olması, İPA gelişim riskini 2.22 kat arttırmaktaydı.

Literatürde kemoterapi siklusları arasındaki sürenin kısalığı ve sık hastaneye yatış öyküsünün İPA riskini arttırabileceği belirtilmektedir (28). Çalışmamızda bir yıl içinde 3 ve daha fazla hastanede yatış hikâyesi olan hasta sayısı vaka grubunda 30 (% 46.1), kontrol grubunda 17 (%19.5) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bir yıl içinde 3 ve daha fazla hastanede yatış hikâyesi varlığı, İPA gelişim riskini 3.53 kat arttırmaktaydı.

*Aspergillus* sporlarının hastane ortamında bulunması, İPA için önemli bir ekstresek risk faktörüdür. İnşaat/yapım-onarım çalışmaları sırasında, ortama bol miktarda fungus sporu saçılması nedeniyle, çok sayıda nozokomiyal fungal infeksiyon salgını bildirilmiştir (30, 31, 36). Hastanemiz hematoloji kliniğinde, Haziran 2011-Mart 2012 tarihleri arasında inşaat/yapım-onarım çalışmaları olmuş, o dönemde hematoloji kliniği, inşaatın olduğu katın karşı servisinde hizmet vermeye devam etmiştir. Ancak bu çalışmalar sırasında, inşaat alanlarında yeterli hava sirkülasyonu sağlanamamış ve hastalar izole edilememiştir. Hastalar tek kişilik odalar yerine iki kişilik odalarda takip edilmiştir. Hastanenin ortak kullanım alanları bu hastalar tarafından da kullanılmıştır. O dönemde çalışmamıza alınan

34 hastanın takiplerinde; 6'sına olası, 18'ine yüksek olası İPA tanısı konularak toplam 24 (%70.6) hastaya İPA tanısı ile tedavi başlanılmıştır. Kalan 10 (%29.4) hastanın ise takiplerinde İPA gelişmediği görülmüş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İnşaat döneminde hastanede yatış varlığı, İPA gelişme riskini 5.07 kat arttırmaktaydı.

Gerekli infeksiyon kontrol önlemleri alınmadığından, bu dönemde *Aspergillus* infeksiyonlarında artış görülmüştür. Hastane kaynaklı Aspergilloz tanı ve tedavisinin çeşitli zorluklar içermesi sebebiyle, bu infeksiyonlardan korunmak önemlidir. Bu nedenle FEN hastalarının bulunduğu ünitelerde, bu infeksiyonların sürveyansına ve kontrolüne yönelik önlemlerin titizlikle yürütülmesi gerekmektedir (70, 71).

Yapılan birçok çalışmada, CMV infeksiyonu olan hastalarda İPA riskinin artmakta olduğu belirtilmektedir (32, 33, 38). Çalışmamızda CMV infeksiyonu olan hasta sayısı vaka grubunda 18 (%27.7), kontrol grubunda 4 (%4.6) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. CMV infeksiyonu varlığı, İPA gelişme riskini 4.16 kat arttırmaktaydı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

Yapılan bazı çalışmalarda, FEN hastalarında eşlik eden bakteriyel infeksiyon ve çoklu antibiyotik kullanımının, mikrobiyal florada bozulmaya neden olarak İPA gelişimine neden olabileceği belirtilmiştir (28, 38, 66). Çalışmamızda eşlik eden bakteriyel infeksiyonu olan hasta sayısı vaka grubunda 36 (%55.4), kontrol grubunda 22 (%25.2) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bakteriyel infeksiyon varlığı, İPA riskini 3.67 kat arttırmaktaydı. Çalışmamızda 3'den fazla antibiyotik kullanan hasta sayısı vaka grubunda 23 (%35.4), kontrol grubunda 5 (%5.7) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Üçten fazla antibiyotik kullanımı İPA gelişme riskini 8.98 kat arttırmaktaydı. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu idi.

Yakın zamanda yapılan birçok çalışmada, KOAH varlığında İPA riskinin arttığı bildirilmiştir. KOAH hastalarını İPA için predispoze kılan en önemli etken, kortikosteroid kullanımınıdır. Ancak hangi doz ve sürede kortikosteroid kullanımının risk oluşturduğu konusu iyi bilinmemektedir (32, 39, 40). Çalışmamızda KOAH'ı olan hasta sayısı vaka grubunda 9 (%13.8), kontrol grubunda 4 (%4.6) idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadı. Bu sonucun KOAH'ı olan hasta sayısının az oluşundan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Farklı çalışmalarda, damar içi kateter kullanımının fiziksel bariyeri bozarak invazyona katkı sağlayacağı ve İPA riskini artırabileceği bildirilmektedir (42, 43). Çalışmamızda santral venöz kateteri olan ve uzun süre kateter ile takip edilen hasta sayısı vaka grubunda 11 (%16.9) , kontrol grubunda 13 (%14.9) idi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadı.

AKİT alıcılarında İPA sıklığı, alıcı-donör HLA uyumuna, myeloablatif, non-myeloablatif kök hücre uygulamasına göre değişmektedir. OKİT alıcılarında, AKİT alıcılarına göre İPA daha az görülmekte ve bunların çoğu nötropenik dönemde ortaya çıkmaktadır. Ancak CD 34 zenginleştirilmiş otolog kök hücre ürünüde, T hücre, doğal öldürücü hücreler ve monositlerin miktarı önemli oranda azalmakta olup, bu durum immun düzelmeyi olumsuz etkileyerek infeksiyon oranını arttırmaktadır. Bu nedenle fırsatçı infeksiyonlar, CD34 zenginleştirilmiş otolog transplantasyonda, allojenik transplantasyonla karşılaştırılabilir oranlarda görülmektedir (26, 32, 33).

Çalışmamızda 152 hastanın 14 (%9.2)'üne OKİT, 12 (% 7.9)'sine AKİT olmak üzere toplam 26 hastaya KİT yapılmıştı. KİT yapılan hastaların yalnızca 3'ünde İPA geliştiği gözlemlendi. Bu 3 hastanın 2'si AKİT, 1'i OKİT yapılan hastalardı. Bu durum literatürle çelişiyor gibi görünse de, KİT yapılan ve yapılmayan hastalarımız risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; KİT grubunda AML tanılı hasta sayısının az, eşlik eden bakteriyel infeksiyon ve antibiyotik kullanım oranlarının düşük olduğu görülmektedir.

Birçok çalışmada, steroid kullanımının İPA gelişimine neden olabileceği belirtilmektedir. Ancak hangi doz ve sürede kortikosteroid kullanımının risk oluşturduğu konusu iyi bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda  $\geq 21$  gün boyunca  $\geq 1$ mg/kg/gün steroid dozlarının İPA riskini arttırdığı belirlenmiştir (72). Bir meta-analizde 71 kontrollü çalışmanın sonuçları incelenmiş ve günlük prednisone dozu  $< 10$  mg veya kümülatif doz  $< 700$  mg ise infeksiyöz komplikasyon riskinin artmadığı görülmüştür (73). Çalışmamızda steroid kullanılan hasta sayısı vaka grubunda 13 (%20) iken kontrol grubunda 23 (%26.4) idi. Steroid olarak bazı kemoterapi rejimleri içerisinde deksametazon 40 mg/gün 4-6 gün olarak kullanılmaktaydı. Steroid kullanımının İPA riski üzerine etkisi her iki grup arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi. Bu sonucun steroid kullanım süresinin kısa olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Hematolojik kanserli FEN hastalarında profilaksi uygulaması tartışmalı bir konudur. Bu alanda bir ülkenin farklı hastanelerinde farklı uygulamalar olabilmektedir. İPA gelişimi için yüksek risk altındaki hastalar (AML, MDS, AKİT alıcıları) seçilerek primer profilaksi uygulanabilir (66). Yüksek riskli AML ve MDS hastalarında İPA profilaksisi için posakonazol kullanılması, flukonazol veya itrakonazolden etkili bulunmuştur ve IDSA klavuzunda profilakside yerini almıştır (67,68). Posakonazol profilaksisi ile ilgili yapılan yayınlar oldukça yüz güldürücü olup, giderek posakonazol profilaksisi yapılan merkezler artmaktadır (66-68). OKİT yapılan hastalarda antifungal profilaksi uygulaması halen tartışmalı bir konu olup, IDSA klavuzu bu grup hastaya antifungal profilaksi verilmesini önermemektedir (65). Hangi hasta grubunun profilaksiden gerçek fayda göreceğini anlamak için daha çok çalışmaya gereksinim vardır. Antifungal profilaksi kullanımının İPA riskinin olumlu şekilde azalttığına dikkati çeken birçok çalışma mevcuttur.

Çalışmamızda antifungal profilaksi alan hasta sayısı 61 (%40), profilaksi almayan hasta sayısı 91 (%60) idi. Profilaktik antifungal ajan olarak flukonazol alan hasta sayısı 14 (%23) iken posakonazol alan hasta sayısı 47 (%77) idi. Vaka grubunda antifungal profilaksi almayan hasta sayısı 46 (%70.7) iken kontrol grubunda 45 (%51.7) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Antifungal profilaksi verilmemesi, İPA gelişimini 2.26 kat arttırmaktaydı.

Havadaki *Aspergillus* sporlarının, bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyona neden olabilen minimum konsantrasyonu bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda 1 cfu/m<sup>3</sup>'den az miktardaki sporların bile bu hasta grubunda salgınlara neden olabileceği gösterilmiştir (30). Gerçekte dış ortam havasındaki spor miktarı 0.2-15/m<sup>3</sup> olup, mevsimsel değişiklikler gösterebilmektedir. Ancak en yüksek spor konsantrasyonunun görüldüğü mevsimlerle ilgili veriler çelişkilidir (34). Sıcak yaz aylarında havadaki spor sayısının daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olmasına rağmen bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur (35, 36). Çalışmamızda vaka grubundaki 65 hastanın İPA tanısı aldığı esnadaki mevsim dağılımı incelendiğinde; ilkbaharda tanı alan 15 hasta (%23.1), yazın tanı alan 11 hasta (%16.9), sonbaharda tanı alan 13 hasta (%20), kışın tanı alan 26 hasta (%40) mevcuttu. Kontrol grubundaki 87 hastanın yatışları esnasındaki mevsim dağılımı incelendiğindeyse; ilkbaharda yatan 21 hasta (%24.1), yazın yatan 26 hasta (29.9), sonbaharda yatan 16 hasta (18.4), kışın yatan 24 hastanın (%27.6) olduğu görülmektedir.

Mevsimlerin İPA gelişme riski üzerine etkisi karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Son yıllarda İPA risk faktörleri, tanı, tedavi ve önlenmesi konusunda yoğun çaba sarf edilmesine rağmen, bu konularda halen yanıt bekleyen çok soru bulunmaktadır. Yüksek riskli hastalarda İPA gelişiminin önlenmesi zordur. Hastanelerde İPA salgınlarının önlenmesi için HEPA filtrelerinin kullanılması, sık hava değişimleri, pozitif basınçlı ventilasyonun kullanılması, hastane içi inşaat alanlarının bariyerlerle ayrılması, duşların ve su sistemlerinin periyodik olarak temizlenmesi gibi infeksiyon kontrol önlemleri, *Aspergillus* sporlarıyla teması azaltabilir ancak, bir kısım hastada İPA gelişme riski ortadan kaldırılamamaktadır.

## 6.SONUÇ VE ÖNERİLER

01 Ocak 2010-31 Aralık 2012 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Kliniği'nde yatarak tedavi gören hematolojik kanserli FEN hastalarında retrospektif olarak yapılan çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar ve bunların ışığı altında önerilerimiz aşağıda sunulmuştur.

### SONUÇLAR

1. Çalışma döneminde toplam 200 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Dışlama kriterlerine sahip olan 48 hasta çalışma dışı bırakılırken, kalan 152 hasta çalışmaya alındı. Altta yatan hastalıklardan AML'nin (%53) ilk sırada yer aldığı, bu tanıyı ALL (%17) ve NHL'nin (%17) izlediği görüldü.

2. Hastaların öncesinde geçirmiş olduğu FEN atak sayısı irdelendiğinde 3 atak ve üzerinin (%32.2) ilk sırada yer aldığı görüldü.

3. EORTC/MSG kriterlerine göre 14'ü olası, 51'i yüksek olası toplam 65 hastada İPA tanısı konularak vaka grubu olarak tanımlandı. Eş zaman diliminde takiplerinde İPA gelişmeyen 87 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

4. Trombositopeni, genel durum bozukluğu gibi nedenlerle hastaların ancak %9.2'sine BAL yapılabilmiş, ancak bu vakaların hiçbirinde *Aspergillus* düşündürecek bulguya rastlanılmamıştı. Bu faktörler nedeniyle EORTC/MSG tanımlamalarına göre kültür veya histopatolojik inceleme ile kanıtlanmış İPA olgusu saptanamadı.

5. Çalışmamızda İPA gelişen hastaların % 53.8'inde halo işareti, % 27.7'sinde yoğun içerikli iyi sınırlı lezyon , %7.7'sinde nodül, % 6.2'sinde kavitasyon , %4.6'sında havahilal işareti, bulguları mevcuttu. Vaka grubunda radyolog tarafından İPA yorumu varlığı İPA tanısı alan hastaların %71'ini oluşturmaktaydı.

6. Vaka grubunda GM pozitifliği olan hasta sayısı 51 (%78.5), GM negatifliği olan hasta sayısı 14 (%21.5) idi. BAL yapılan 14 hastanın 8'inde (%80) GM değeri pozitif, 2'sinde GM değeri negatif idi.

7. Çalışmamızda YRBT'de İPA düşündürecek bulgu ile birlikte GM pozitifliği beraberliği bulunan hastalar vaka grubunun %33.6'sını oluşturmaktaydı. Vaka grubundaki hastaların serum GM antijen pozitifliği %78.5, BAL yapılan hastalarda BAL GM antijen pozitifliği %80 olarak tespit edildi.

8. Hastaların GM değerlerine uygulanan ROC eğrisi analizinde sınır değer 0.5 olarak alındığında; duyarlılık %78.5, özgüllük %97.7, PPD %98.1, NPD %86.0, eğri altında kalan alan 0.92 olarak hesaplandı.

9. Vaka grubunda yer alan 65 olgunun yaş ortalaması 44.8 olup %63'ü erkek, %37'si kadındı. Kontrol grubunda yer alan 87 olgunun yaş ortalaması 60.2 olup, %64'ü erkek, %36'sı kadındı. Her iki grup arasında yaş ortalaması ve cinsiyet açısından anlamlı oranda fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).

10. Alta yatan hematolojik kanserin AML oluşu İPA riskini 2.83 kat arttırdığı saptandı ( $p=0.002$ ).

11. Geçirilen nötropenik atak sayıları her iki grup arasında karşılaştırıldığında 3 ve üzeri nötropenik atak geçirmenin İPA riskini 2.38 arttırdığı saptandı ( $p=0.02$ ).

12. Primer hastalık relapsı varlığının İPA riskini 6.47 kat arttırdığı saptandı ( $p<0.001$ ).

13. Derin nötropeni varlığının İPA riskini 3.72 kat arttırmakta olduğu saptandı ( $p<0.001$ ).

14. Nötropeni süresinin 3 haftadan uzun olmasının İPA riskini 6.6 kat arttırmakta olduğu saptandı ( $p=0.009$ ).

15. Yatış süresinin 3 haftanın üzerinde olmasının İPA riskini 2.22 kat arttırdığı saptandı ( $p=0.033$ ).

16. Bir yıl içinde 3 ve daha fazla hastanede yatış varlığının İPA riskini 3.53 kat arttırdığı saptandı ( $p<0.001$ ).

17. İnşaat döneminde hastanede yatış varlığının İPA riskini 5.07 kat arttırdığı saptandı ( $p<0.001$ ).

18. CMV enfeksiyonu varlığının İPA riskini 4.16 kat arttırdığı saptandı ( $p<0.001$ ).

19. Eşlik eden bakteriyel enfeksiyon varlığının İPA riskini 3.67 kat arttırdığı saptandı ( $p<0.001$ ).

20. Çoklu antibiyotik kullanımının (>3 antibiyotik) İPA riskini 8.98 kat arttırdığı saptandı ( $p<0.001$ ).

21. KOAH'ı olan hasta sayısı vaka grubunda 9 (%13.8), kontrol grubunda 4 (%4.6) olup bu durum istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadı ( $p=0.084$ ).

22. Santral venöz kateter varlığının İPA gelişimi üzerine olan etkisi açısından iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p=0.915$ ).

23. KİT yapılan 26 hastanın takibinde yalnızca 3 (%4.6) hastada İPA geliştiği gözlemlendi. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda KİT yapılan hastalarda İPA riskinin artmadığı saptandı.

24. Steroid tedavisi almanın İPA riski üzerine olan etkisi irdelendiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ( $p=0.46$ ).

25. Antifungal profilaksi verilmemesinin İPA riskini 2.26 kat arttırdığı saptandı ( $p=0.027$ ).

26. Mevsimlerin İPA gelişimi üzerinde anlamlı bir rolünün olmadığı görüldü ( $p=0.22$ ).

## ÖNERİLER

1. Hematolojik kanserli hastalar klinik izlem ve tedavi yaklaşımları ile özel öneme sahip bir hasta grubudur. Bu hasta grubunda en önemli mortalite nedenlerinden biri İPA'dır. İPA gelişimi açısından çoklu risk faktörlerine sahip olan hastaların yakın takibi ve bu hastaların tanısal işlemlerinin geciktirilmeden yapılması özel öneme sahiptir.

2. FEN hastalarında ampirik olarak uygulanan çoklu antibiyotik kullanımları, mukozal bariyerde hasar oluşturarak fungal infeksiyonlara özellikle İPA'ya yatkınlığı arttırmaktadır. Her merkezin kendi mikroorganizma profilini yakından izleyerek tedavi protokolü oluşturması, hastaların antimikrobiyal tedavisinin o merkezin epidemiyolojik verilerine, izole edilen mikroorganizmaların sıklığı ve duyarlılık profillerine göre düzenlenmesi en akılcı yaklaşımdır.

3. *Aspergillus* spp. infeksiyonlarının tanısındaki zorluklar nedeni ile İPA'lı hastaların önemli bir kısmına geç tanı konulmakta ve hastalık sıklıkla mortal seyretmektedir. Bu nedenle İPA epidemiyolojisi ve risk faktörleri üzerinde ciddiyetle durulması gereken önemli konulardır.

4. Hastanelerde yürütülen inşaat/yapım-onarım çalışmaları ağır immüsupresyonu olan hastalarda nozokomiyal İFİ riskini arttırmaktadır. Bu çalışmalardan sorumlu personelin mutlaka İnfeksiyon Kontrol Komitesi (İKK) ile temasa geçmesi sağlanmalı ve konu ile ilgili yayınlanmış öneriler doğrultusunda gerekli önlemler alınmalıdır.

5. Hem yapım onarım işlerinde çalışanlar hem de hastaların bakımından sorumlu sağlık personeli, bu çalışmaların getirdiği fungal infeksiyon riski ve fungal sporların yayılımını önleme yöntemleri konusunda eğitilmeli ve inşaat/yapım-onarım çalışmaları sırasında hava yoluyla bulaşan hastalıklara ve İFİ'lere yönelik sürveyans yapılmalıdır.

6. Hastane ortamında solunan havanın kalitesi, İPA insidansı ile yakın ilişkilidir. İPA gelişimi açısından birden fazla risk faktörüne sahip olan derin nütropenik hastaların, tek kişilik pozitif basınçlı odalarda yatırılması uygun olacaktır. Pozitif basınçlı odalar oluşturulurken odaların sayı ve biçimine, standart prosedürler gözetilerek, ünitenin ihtiyacı doğrultusunda, İKK görüşleri de alınarak karar verilmelidir.

7. FEN hastalarının tanı, tedavi ve izleminde hematolog, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolog, göğüs hastalıkları uzmanı, radyolog ve tıbbi mikrobiyologdan oluşmuş, uyumlu çalışan bir ekibe ihtiyaç vardır.

## 7.ÖZET

### **HEMATOLOJİK KANSERLİ FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA GÖRÜLEN İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'nde 01 Ocak 2010-31 Aralık 2012 tarihleri arasında İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji kliniğinde yatırılarak tedavi gören hematolojik kanserli febril nötropeni hastalarında İPA ile ilişkili risk faktörleri retrospektif olarak araştırıldı. Yaşı 18 ve üzerinde olan ve yüksek doz kemoterapi alan veya kök hücre nakli yapılan 152 hasta çalışmaya alındı. EORTC/MSG kriterlerine göre olası, yüksek olası, ispatlı İPA teşhis edilen 65 olgu vaka grubu olarak alınırken, eş zaman diliminde takiplerinde İPA gelişmeyen 87 hasta kontrol grubu olarak alındı. Her iki grup demografik, klinik ve laboratuvar bulguları açısından karşılaştırıldı.

Yapılan istatistiksel analizler sonucunda; altta yatan hematolojik kanserin AML oluşu, 3 ve üzeri FEN atağı geçirmek, primer hastalık relapsı varlığı, derin ve/veya 3 hafta üzerinde nötropeni varlığı, hastanede yatış süresinin 3 haftanın üzerinde olması, inşaat esnasında hastanede yatıyor olmak ve/veya bir yıl içinde 3 ve daha fazla yatış hikayesinin olması, CMV ve/veya bakteriyel infeksiyon varlığı, çoklu antibiyotik kullanımı, antifungal profilaksi verilmemesi, İPA ile ilişkili risk faktörleri olarak tespit edildi.

Hematolojik kanserli FEN hastalarında en önemli mortalite nedenlerinden biri İPA'dır. İPA gelişimi açısından bir veya daha fazla risk faktörüne sahip olan hastalarda, önlenebilir risklerin ortadan kaldırılması, bir yandan bu hastalarda görülen İPA sıklığını azaltacak, diğer yandan da erken ve doğru tedavinin yapılmasına olanak sağlayarak mortaliteyi azaltacaktır.

## **8.SUMMARY**

### **EVALUATION OF RISK FACTORS ASSOCIATED WITH INVASIVE PULMONARY ASPERGILLOSIS IN FEBRIL NEUTROPENIC PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCIES**

In this study we investigated retrospectively the risk factors associated with invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in patients with hematological malignancies. The study was performed with febrile neutropenia (FEN) patients with hematological malignancy hospitalized for treatment at the Karadeniz Technical University School of Medicine Hematology Department between 01 January, 2010, and 31 December, 2012. Approval was granted by the local ethical committee. One hundred fifty two patients with FEN aged 18 and over and receiving high-dose chemotherapy or stem cell transplantation were included. Sixty five FEN patients identified with possible, probable or proven IPA on the basis of European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) criteria were enrolled as the case group. Eighty seven patients not developing IPA within the same period were included as the control group. The groups were compared in terms of demographic, clinical and laboratory findings to investigate the factors involved in development of IPA.

Statistical analysis identified AML as the underlying hematological malignancy, occurrence of 3 or more FEN attacks, presence of recurrence of primary disease, presence of deep neutropenia and/or neutropenia exceeding 3 weeks, length of hospitalization exceeding 3 weeks, being hospitalized during construction work and/or having 3 or more periods of hospitalization in one year, use of multiple antibiotics and antifungal prophylaxis not being given as IPA-related risk factors.

One of the most important reason of mortality is IPA in FEN patients with hematological malignity. Elimination of preventable risks in patients with one or more risk factors for IPA will reduce the prevalence of the condition in these patients and also reduce mortality by permitting early and accurate treatment.

## 9. KAYNAKLAR

1. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of colony-stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006;42:2433-53.
2. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966;64:328-40.
3. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi klavuzu. *FLORA* 2004;9:5-28.
4. Özsüt H. Immünespresif konakların değerlendirilmesi ve görülen enfeksiyonlar. Febril Nötropeni ,Ed:Akova M, Akan H. Bilimsel tıp, Ankara, 2010;9-17.
5. Viscoli C, Castagnola E. Treatment of Unexplained Fever in Neutropenic Patients. In Mandell GL, Bennet JE, Dolin R editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010;3802-06.
6. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care center: A autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Hematologica*, 2006;91:986-9.
7. Patterson TF, Kirkpatrick WR, White M, et al. Invasive Aspergillosis. *Disease Spectrum, Treatment Practices, and Outcomes*. 13 Aspergillus Study Group Medicine (Baltimore) 2000;79:250-60.
8. Sharma A, Lokeshwar N. Febrile neutropenia in haematological malignancies. *J Postgrad Med* 2005;51:42-8.

9. Bow EJ. Infection risk and cancer chemotherapy: the impact of the chemotherapeutic regimen in patients with lymphoma and solid tissue malignancies. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 (Supp D):1-5.
10. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and non neutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006;43:577-84.
11. Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, et al. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: A prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(6) 531-6.
12. Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infections in patients with febrile neutropenia: Epidemiology, microbiology and risk stratification. *Clin Infect Dis* 2005;40:240-5.
13. Segal BH, Freifeld AG, Baden LR, et al. Prevention and treatment of cancer-related infections. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6(2):122-74.
14. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic patients. *J Clin Oncol* 2000;18:3038-51.
15. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infection in patients with hematological malignancies in a tertiary care cancer center: An autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006;91:986-9.
16. Karthaus M, Cornely OA. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2005;84:207-16.
17. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B et al. Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34(1):7-14.

18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group: Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group, *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
19. Akan H. Fungal infeksiyonlarda EORTC tanımları, *ANKEM Derg* 2009;23(Ek 2): 130-4.
20. Patterson TF. *Aspergillus* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2010:3241-53.
21. Verweij PE, Brandt ME. *Aspergillus*. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. ASM Press, 2009:1804-18.
22. Warnock DW. Taxonomy and classification of fungi. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Phaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press, 2007:1721-7.
23. Pfaller MA, Wenzel RP: The epidemiology of fungal infections. In Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA (eds): *Clinical Mycology*. New York, Churchill Livingstone, 2003.
24. Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Press, 2003.
25. Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, et al. The Nationwide Austrian *Aspergillus* Registry: A prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(6):531-6.
26. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: Interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005;43 (Supl 1):49-58.

27. Richardson MD. Changing pattern and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* 2005;56 (Suppl 1):5-11.
28. Mühlemann K, Wenger C, Zenhausem R, et al. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia* 2005;19:545-50.
29. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, et al; for the French Mycosis Study Group. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(12):1882-9.
30. Erol S. Hastane Kaynaklı Aspergilloz: Epidemiyoloji ve Kontrol. *Mikrobiyol Bül* 2010;44:323-38.
31. Haiduven D. Nosocomial aspergillosis and building construction. *Medical Mycology* 2009; 47 (Suppl 1):s210-6.
32. Kutlu SS. Aspergilloz Epidemiyolojisi. *Bamçag Bülteni*. 2011;2:D8-11.
33. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogenic stem cell transplant recipients: Changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002;100:4358-66.
34. Panackal AA, Li H, Kontoyiannis DP, et al. Geoclimatic influences on invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2010; 50(12):1588-97.
35. Hansen D, Blahout B, Benner D, et al. Environmental sampling of particulate matter and fungal spores during demolition of a building on a hospital area. *J Hosp Infect* 2008; 70(3):259-64.
36. Warris A, Verweij PE. Clinical implications of environmental sources for *Aspergillus*. *Med Mycol* 2005;43:Suppl. 1, S59-S65.
37. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: A tool for diagnosing aspergillosis in unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(1):27-34.

38. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, Ortiz-Leyba C, et al. Isolation of *Aspergillus* spp from the respiratory tract in critically ill patients: Risk factors, clinical presentation and outcome. *Crit Care* 2005;9:R191-99.
39. Guinea J, Torres-Narbona M, Gijon P, et al. Pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence, risk factors, and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2010;16(7):870-7.
40. Kunter E. Aspergillozis ve Invaziv Pulmoner Aspergillozis. *Turkiye Klinikleri J Thor Surg-Special Topics* 2012;5(1):119-23.
41. Kantarcıoğlu SA, Yücel A: *Aspergillus* cinsi mantarlar ve invaziv aspergilloz: mikoloji, patogenezi, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri, *Cerrahpaşa Tıp Derg* 2003;34(3):140-57.
42. Barnes PD, Marr KA. Aspergillosis: Spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin North A.* 2006;20:545-61.
43. Bow EJ. Considerations in the approach to invasive fungal infection in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol* 2008;140:133-52.
44. Boucher HW, Patterson TF. Aspergillosis. In: Hospenthal DR, Rinaldi, MG, eds. *Diagnosis and Treatment of Human Mycoses*. 1st ed. Humana Press Inc., Totowa, NJ, 2008:181-94.
45. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:707-17.
46. Cordonnier C, Botterel F, Ben Amor R et al: Correlation between galactomannan antigen levels in serum and neutrophil counts in haematological patients with invasive aspergillosis, *Clin Microbiol Infect* 2009;15(1):81-6.
47. Penack O, Rempf P, Graf B, et al: *Aspergillus* galactomannan testing in patients with long-term neutropenia: Implications for clinical management *Ann Oncol* 2008;19(5):984-9.

48. Hidalgo A, Parody R, Martino R, et al. Correlation between high resolution computed tomography and galactomannan antigenemia in adult hematologic patients at risk for invasive aspergillosis. *Eur J Radiol* 2009;71:55-60.
49. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galaktomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: A prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1242-50.
50. Kimura S, Odawara J, Aoki T, et al. Detection of sputum aspergillus galactomannan for diagnosis of invasive pulmonary aspergillus in hematological patients. *Int J Hematol* 2009;90:463-70.
51. Del Bono V, Mikulska M, Viscoli C. Invasive aspergillosis: diagnosis , prophylaxis and treatment *Curr Opin Hematol*. 2008;16(6):586-93.
52. Şenol Ş. Invazif Aspergillozun Mikrobiyolojik Tanısında Karşılaşılan Sorunlar. *Bamçag Bülteni*. 2011;2:D33-36.
53. Maertens JA, Klont R, Mason C, et al. Optimization of the cut off value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2007;44:1329-36.
54. Maertens J, Van Eldere J, Verhagen J, et al. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297-306.
55. Koo S, Bryar JM, Baden LR, et al. Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan-positive invasive aspergillosis. *J Clin Microb* 2010;48:1255-60.
56. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a non invasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation. *Blood* 2001; 97:1604-10.
57. Yao JF, Su D, Huang Y, et al. Circulation galaktomannan screening for early diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2009;30:592-5.

58. Orlopp K, Von Lilienfeld-Toal M, Marklein G, et al. False positivity of the Aspergillus galaktomannan Platelia ELISA because of piperacillin/tazobactam treatment: Does it represent a clinical problem? *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1109-12.
59. Senn L, Robinson JO, Schmidt S, et al. 1,3-Beta-D-glucan antigenemia for early diagnosis of invasive fungal infections in neutropenic patients with acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2008;46:878-85.
60. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA, et al. Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:89-96.
61. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2005;43 (Suppl1):147-54.
62. Nucci M, Nouér SA, Graziutti M, et al. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: Proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies. *Clin Infect Dis* 2010; 51:1273-80.
63. Herbrecht R, Flückiger U, Gachot B, et al. Antifungal Therapy in Leukemia Patients. *ECIL 4*, 2011.
64. Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46(2):201-11.
65. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al; Infectious Diseases Society of America. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46(3):327-60.
66. Maertens J. Evaluating prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematologic malignancies. *Eur J Hematol* 2007; 78:275-82.
67. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.

68. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
69. Sispas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2006;42:1584-91.
70. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L and the Healthcare Infection Practices Advisory Committee. 2007 Guidelines for isolation precautions: Preventing transmission of infectious agents in healthcare settings. Available at: [http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/gidelines/Isolation 2007.pdf](http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/gidelines/Isolation%202007.pdf)
71. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in healthcare facilities: Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR* 2003;52(No.RR-10): 1-44.