

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	2
Giriş.....	3
Genel Bilgiler	4
Gereç ve Yöntem.....	53
Bulgular.....	55
Tartışma.....	65
Sonuç.....	78
Özet.....	79
İngilizce Özet.....	81
Özgeçmiş.....	83
Kaynaklar.....	84

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlığının her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerini büyük bir cömertlikle benimle paylaşan tez danışman hocam Prof. Dr. Birsen Mutlu'ya, uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini aktararak hekimlik bilgi ve becerilerimin gelişmesinde katkıda bulunan hocalarım Prof. Dr. AyŐe Topçu Willke, Prof. Dr. Sıla Akhan, Doç. Dr. Meliha Meriç Koç ve Yard. Doç. Dr. Emel Azak'a, birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım ve çok sevdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, tüm klinik personeline, beni yetiŐtirip bugünlere getiren çok kıymetli canım annem, babam, ağabeyim Emre Deniz'e ve tezimin her aşamasında bana destek olan çok sevgili eşim Dr.Uğur Yayla'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ

İnvaziv fungal infeksiyonlar (İFİ); ağır immünyetmezlikli, yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda başlıca mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir (1). İFİ; mortalitede artışın yanı sıra, planlı tedavi (kemoterapi, kök hücre nakli) uygulamalarının aksamasına, hastanede yatış süresinde uzamaya ve tedavi maliyetlerinde artışa yol açmaktadır (2,3). İFİ açısından riskli grupların başında akut lösemili, myelodisplastik sendromlu ve allojenik kök hücre nakilli hastalar gelmektedir (4). Özellikle akut myeloid lösemi (AML) İFİ'nin en sık görüldüğü hastalıktır (5). Son yıllarda hematolojik maligniteli hastalarda İFİ'nin sıklığında artış meydana gelmiştir ve klinikte bu hasta grubunun tedavisiyle uğraşan hekimler açısından ciddi sorunlar yaratmaktadır. Bir yandan sayıları giderek artan, nadir görülen fungal infeksiyonlar hakkında bilgi sahibi olmak; öte yandan da bu infeksiyonların tanısında kullanılan tanı testlerini yorumlamak, ek olarak da tedavide kullanılan ve her geçen gün kullanım listesine yeni eklenen antifungal ajanların uygun kullanımını içeren stratejilere ilişkin bilgi edinmek bu sorunların başlıcalarını oluşturmaktadır.

Bu çalışmada; Türkiye'de Marmara bölgesinde, bir üçüncü basamak hastanesinin hematoloji servisinde yatarak tedavi gören hematolojik maligniteli yüksek riskli hastaların, febril nötropeni atakları sırasında başlanan antifungal ilaçların; genel başarı düzeyi, ateşin düşme süresi, yan etki gelişip gelişmediği, yetersiz etkinlik nedeniyle ilacın kesilmesi ve mortalite oranları açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Hematolojik maligniteler; lösemi, lenfoma ve myelomu içeren oldukça geniş bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Klinik seyir, tedavi ve prognoz açısından akut ve kronik lösemiler arasında ciddi farklılıklar bulunur. Kronik lösemiler içindeki temel grup olan kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi de bu bakımdan değişiklik gösterir. Kronik myeloid lösemi, blastik faza geçmedikçe ve tedavisinde allojenik kök hücre nakli yapılmadıkça immün yetmezlik açısından önemli bir risk oluşturmaz. Kronik lenfositik lösemide ise; hastalık ilerledikçe ve farklı tedavi rejimlerine bağlı olarak ciddi immün yetmezlik meydana gelebilmektedir. Örneğin; anti-CD20 ve anti-CD52 monoklonal antikorlar ve fludarabin bazlı tedavilerin kullanıma girmesi, ciddi bir myelosüpresyona neden olarak farklı fırsatçı etkenlerin ortaya çıkmasına yol açar.

Lenfomaların iki ana grubundan Hodgkin lenfoma, immün yetmezlik açısından nispeten daha benzer tablolara neden olan bir hematolojik malignite olmasına karşın, Hodgkin dışı lenfomalar birbiriyle karşılaştırılmayacak kadar çok farklı immünyetmezliğe neden olurlar. Agresif lenfomalar, asemptomatik evre indolen lenfomalara göre hem hastalık özellikleri hem de uygulanan tedaviler nedeniyle doğal olarak İFİ açısından daha riskli grupları oluştururlar.

Myelomlarda da buna benzer bir durum söz konusudur. Asemptomatik (smoldering) myelomda immünyetmezlik herhangi bir klinik sorun oluşturmazken, semptomatik ileri evre myelomda ise; hastalığın ilerlemesiyle birlikte kemik iliği yetersizliğine giderek artan immün yetmezlik eşlik eder. Akut lösemiler içinde yer alan akut myeloid ve akut lenfoid lösemi, nispeten benzer sorunlara neden olurlar ancak; akut myeloid lösemi remisyon indüksiyon kemoterapisi döneminde ağır nötropeniyle birlikte çok geniş bir yelpazede infeksiyon eğiliminde artışa yol açar.

Yüksek riskli myelodisplastik sendrom olguları, akut lösemiyle benzer biyolojik karakterde olduklarından benzer şekilde tedavi edilirler; bu nedenle remisyon indüksiyon kemoterapisi alan myelodisplastik sendrom olguları risk profili bakımından akut myeloid lösemiyle eş kabul edilmektedir. Tüm lösemi, lenfoma ve myelom olgularında; genel olarak refrakter ve nüks hastalık durumu, hem hastalığın ilerlemesi hem de yüksek doz kurtarma tedavilerinin uygulanması bakımından, yeni tanı hastalara göre belirgin olarak daha ağır myelo-immünyesüpresyon oluşturur. Bu nedenle;

refrakter/nüks hastalar aynı tanıli yeni hastalara göre, hem primer hastalık sonlanımları hem de infeksiyonlar açısından daha yüksek risklidirler. Günümüzde hematolojik maligniteler her geçen gün yeni tedavi ajanlarının uygulamaya girdiği çok aktif çalışma alanlarından biridir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta, bu yeni tedavi ajanlarının kullanılmasıyla risk profilinin zaman içinde değişiklik gösterebileceğidir.

İnvaziv fungal infeksiyonlarda tedaviye erken başlanması, mortalitenin azaltılmasında ve tedavinin başarıya ulaşmasında en önemli belirleyici faktördür (6,7). Tanı olanaklarındaki tüm ilerlemelere rağmen, İFİ tanısında güvenilir ve hızlı diyagnostik testlerin olmaması, risk belirlemesinin önemini artırmaktadır. Görülme sıklığı ve mortalite oranları dikkate alındığında; invaziv fungal infeksiyon açısından iyi tanımlanmış yüksek riskli hastalar, etkili bir antifungal ajanın profilaktik kullanımından yarar görecektir. Sonuçta; risk düzeyinin doğru belirlenmesi, antifungal profilaksinin dayanağını oluşturur ve farmakoeconomik yaklaşımlara olanak tanır. Bu nedenlerle; hem epidemiyolojik verilerin bilinmesi hem de riskin doğru belirlenmesi, tedavi algoritması açısından büyük önem taşır.

Hematolojik maligniteli veya herhangi bir immün yetmezlikli hastada, küfler ve mayalar invaziv infeksiyonlar oluşturabilirler. İnvaziv fungal infeksiyonlar arasında en sık görülen iki ana grup; invaziv aspergilloz ve invaziv kandidozdur. Görece daha az infeksiyon oluşturmalarına rağmen, yüksek mortalitesi nedeniyle invaziv mukor infeksiyonu üçüncü önemli grubu oluşturur (8,9).

Fungal etkenler bakımından yıllar içerisinde değişiklikler ortaya çıkmıştır. Rutin antifungal profilaksi yaklaşımları bu değişikliklerin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynamıştır. Hematolojik maligniteli olgularda antifungal profilaksinin rutin olarak uygulanmadığı dönemlerde, kandidalar nötroopenik dönemde gelişen fungal infeksiyonların çoğunluğunu oluşturmaktaydı. Sonraları, örneğin azol profilaksinin yaygın kullanımı ile bu tür hastalarda ortaya çıkan invaziv fungal infeksiyonlarda, aspergillus türleri en başta yer almaya başladı (8). Zaman içerisinde küflere etkin empirik veya profilaktik tedavi yaklaşımları da, benzer şekilde bu etkenlerle gelişen infeksiyon sıklığında ve fungal infeksiyonlara bağlı mortalitede azalmayı sağlamıştır (6,10).

İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar İle İlişkili Tanımlar

İnvaziv fungal infeksiyon sürecini tanımlamak için değişik terimler kullanılmakta ve bunlar zaman zaman karışıklığa yol açmaktadır. Son yıllarda çok değişik kavramlar karşımıza çıkmış ise de, en temel değişim İFİ ve invaziv fungal hastalık (İFH) terimlerinin ayrışması olmuştur. Bu ayrım özellikle EORTC (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer)'nin, tanımların gözden geçirildiği ve yenilendiği 2008 yılı yayınında belirgindir. Mantar etkenine bağlı hastalık sürecini karşıladığı için İFH daha doğru bir tanım olarak kabul edilmektedir.

İFH'de, EORCT tanımlarındaki gruplar şu üç kritere dayanarak belirlenmektedir;

- 1) **Konak faktörü:** Nötropeni (10 günden uzun süreyle PMN<500/mm³), uzun süreli kortikosteroid kullanıyor olmak (son 60 gün içinde >3 hafta), T hüresine etkili immün baskılayıcı ilaç kullanıyor olmak (cyclosporine, TNF-a blokörleri, alemtuzumab gibi monoklonal antikorlar veya nükleozid analogları), allojenik kök hücre nakli alıcısı olmak ve ciddi immün yetmezlik sendromlu olmaktır. Bunlardan bir tanesi yeterli olup, uzamış ateş bu listede yer almamaktadır.
- 2) **Klinik kriterler:** Trakeobronşit (Bronkoskopi ile: Trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak, skar), sinonazal infeksiyon [Sinuzit radyolojisi ve şu üçünden biri: akut lokalize ağrı (göze yayılabilir), skar içeren nazal ülser, paranazal sinüste kemik yıkımı], santral sinir sistemi infeksiyonu (Bunların herhangi biri: Radyoloji ile fokal lezyon, MRI veya CT'de meningeal kalınlaşma), dissemine kandidiyazis, radyolojik olarak alt solunum yolu fungal infeksiyonu gösteren bir bulgu [sınırları belli koyu lezyon (halo olsun olmasın), hava- hilal bulgusu, kavite] olmasıdır. Bu grupta dikkat çekici nokta kandideminin tek başına İFH olarak tanımlanmasıdır.
- 3) **Mikolojik kriterler:** Doğrudan testler veya dolaylı testler ile mantar gösterilmesi. Galaktomannan (GM) ve beta D-glukan burada yer alır. Moleküler testler ise burada yoktur.

Şüpheli (possible) İFH: En az bir konak faktörü ile bir klinik faktör bulunan ve mikolojik bulgunun olmadığı hastalar bu gruptadır.

Olası (probable) İFH: Hastada en az bir konak faktörü, bir klinik faktör ve bir mikolojik faktörün bulunması durumudur.

Kesin (proven) İFH: Bu hastalarda belirleyici kesin bir mikolojik kanıt vardır ve bu kanıt doku biyopsisi ya da kültürlerden sağlanmıştır. Ayrıca, tanı değeri kuvvetli olan diğer dolaylı tanı araçları da burada yer alır. Örneğin; *Coccidioides* antikorunun BOS'ta pozitifliği veya *Paracoccidioidomycosis* presipitin bantlarının varlığı, *Cryptococcus neoformans* için santral sinir sisteminde (SSS) kapsüler antijen varlığı da kesin İFH olarak değerlendirilir.

TANI VE TEDAVİ İLE İLGİLİ TERİMLER

Empirik tedavi; genellikle uzamış ateş gibi bir bulgu varlığında, elimizde invaziv fungal infeksiyonu gösteren bir kanıt olmadan antifungal ajanlarla yapılan tedavidir.

Preemptif tedavi (Tanı güdümlü tedavi, diagnostic-driven); fungal infeksiyon gelişme riski yüksek ve genellikle uzamış nütropeniye eşlik eden ve uzun süren antibiyotiklerle düşmeyen ateş gibi klinik olarak fungal infeksiyonu düşündüren bulguları olan bir hastada, ek olarak dolaylı yoldan fungal infeksiyona işaret eden bulguların (Galaktomannan ve/veya Beta D-glukan pozitifliği, akciğer BT'de halo, hava hilal ve kavite) varlığında yapılan tedavidir.

Surrogate işaretleyici; direkt olarak mantarı göstermediği halde, kuvvetle muhtemel invaziv fungal infeksiyon varlığını düşündüren testlerdir. Bunlar; Galaktomannan, beta D-glukan, halo, hava-hilal, kavite gibi radyolojik bulgulardır.

Halo belirtisi (ayça belirtisi): Akciğer BT'de buzlu cam ile çevrili konsolidasyon ya da nodül olmasıdır. Buzlu cam görünümü, mantar infeksiyonun etrafında hemorajik nekroz alanını göstermektedir. Yalancı pozitiflikler olabileceği için mantar infeksiyonu açısından patognomonik kabul edilmez.

Hava-hilal belirtisi (air-crescent sign): Konsolidasyon alanında hava içeren yarım ay şeklinde bir alan olmasıdır. Genellikle de halo belirtisinden sonra ortaya çıkar.

Kavite: Akciğerde hava dolu, yuvarlak bir lezyon olmasıdır. Geç bir İFH bulgusudur.

Klinik değerlendirmeler sırasında İFİ'ler değişik tablolarla karşımıza çıkabilmektedir;

I) Aspergillus İnfeksiyonları

İnvaziv Aspergillus (İA) türleri, hematolojik maligniteli hastalarda patojen küfler içerisinde en sık karşılaşılanlardır. Hastalığın önlenmesindeki zorluklar, daha etkili kemoterapi rejimleri verilmesi ve bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması, daha çok sayıda organ ve kök hücre transplantasyonu yapılmasıyla risk altındaki hasta sayısının artışı ve graft versus host olgularının artması, HIV/AIDS olgularındaki artış, otoimmün hastalıklarda immün baskılayıcı tedavinin yaygın biçimde verilmesi, tanı yöntemlerinin (bilgisayarlı tomografi, serum Galaktomannan vb.) gelişmesi dolayısıyla Aspergillus infeksiyonlarında giderek artış görülmektedir. Akut miyeloid lösemili hastalarda İA insidansı %2-28 gibi geniş bir aralıkta seyreder. Çalışmaların çoğunda bu oran genellikle %5 -10 arasında sunulmaktadır (8,11). Akut lösemiler içinde dirençli/ nüks hastalık nedeniyle kurtarma tedavisi alanlar, yeni tanı olup ilk remisyon indüksiyon tedavisini alanlara göre İA açısından daha fazla risk altındadırlar. Riskin en az olduğu grup ise, konsolidasyon tedavisi alan remisyonundaki hastalardır.

Aspergillus türleri, dünyanın her yerinde bulunabilen saprofitik küf mantarlarıdır. Genellikle toprak ve çürüyen bitkilerde yaşayıp, temel işlevleri olan karbon-nitrojen döngüsünü sağlarlar. Yaşam döngülerini tamamlamak için konak olarak insan gereksinimleri yoktur. Üreme hız ve kapasiteleri yüksek olan bu küf mantarları, uygun koşullarda bitki, hayvan ve insanda patojen hale geçebilirler. Atmosfere dağılan konidyumları havada asılı kalabilir, toz ve diğer parçacıklarla her yere taşınabilirler. Vücuda giriş alanları paranazal sinüsler ve bronşlardır (12). Ortam çalışmalarında insanların solunumuyla günde en az birkaç yüz konidi aldıkları belirlenmiştir (12,13).

İmmunkompetan kişilerde, solunumuyla alınan konidiler doğal savunma mekanizmaları ile zararsız hale getirilir. Bu nedenle yakın zamanlara kadar Aspergillus'lar yalnız alerjik reaksiyonlara, tüberkülozlu veya sarkoidozlu hastalarda oluşmuş kavitelere Aspergilloma'ya (mantar topu) sebep olan zayıf bir patojen olarak kabul edilmiştir (14).

A. Aspergillus Türleri ve Özellikleri

Aspergillus cinsi ile ilgili olarak Raper ve Fennel'in yayınladıkları monografda 132 tür bildirilmiştir (15).

İnvaziv Aspergillus'a sıklıkla yol açan türlerin görülme oranları ve mikrobiyolojik özellikleri aşağıda gösterilmiştir (16).

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

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

B. Aspergillus Türlerinin Yol Açtığı Hastalıklar

Önceki dönemlerde Aspergillozis terimi, *Aspergillus* ile oluşmuş herhangi bir hastalığı veya kolonizasyonu tanımlamak için kullanılırdı; ancak günümüzde invaziv veya alerjik hastalıkları belirtmek için kullanılmaktadır. Akciğer veya sinüs kavitelerinde oluşan mantar topları Aspergillom olarak adlandırılır. Birden fazla organ tutulumu var ise dissemine aspergillozis söz konusudur. Aspergillus türlerinin normal ve immün sistemi baskılanmış konakta yol açtığı hastalıklar aşağıda sıralanmıştır (15):

1) Normal kontakta

a. Allerjik aspergillozis

- Allerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)
- Allerjik Aspergillus sinüziti/riniti/astma
- Eksternal allerjik alveolitis/ Hipersensitivite pnömonisi

b. Yüzeyel veya invaziv olmayan enfeksiyon

- Pulmoner aspergillom
- Sinüs aspergillomu

c. İnvaziv enfeksiyon

- Otomikoz
- Onikomikoz
- Kutanöz aspergillozis

2) Doku zedelenmesi, cerrahi ve yabancı cisim ilişkili

- Keratit ve/veya endoftalmi
- Kutanöz veya yumuşak doku enfeksiyonu (örneğin; yanık)
- Cerrahi alan enfeksiyonu (örneğin; protez kapak endokarditi, karaciğer transplantasyonu sonrası yara enfeksiyonu, subdural ampiyem)
- Yabancı cisimle ilişkili enfeksiyon (örneğin; kateter, vasküler greft)
- Aspergillom
- Osteomyelit
- Ampiyem/plevral aspergillozis
- Peritonit

3) Özellikle immün sistemi baskılanmış hastada

- Primer kutanöz aspergillozis veya mukoza aspergillozisi
- Sinoorbital aspergillozis
- Pulmoner aspergillozis
 - Akut invaziv
 - Kronik nekrotizan
 - İnvaziv aspergillus trakeobronşiti
- Dissemine aspergillozis
- Santral sinir sistemi aspergillozisi
- Gastrointestinal enfarkt

C. İnvaziv Aspergillozis İçin Risk Faktörleri

- **Aspergillus'a Ait Virülans Faktörleri**

İnsanlar, çoğu patojen olan değişik mantar türleriyle her gün karşılaşiyor olmalarına rağmen nadiren mantar enfeksiyonu geliştirirler. Hastaya ait risk faktörleriyle beraber, mantarların virülans faktörleri de enfeksiyon gelişmesinde rol oynar. Aspergillus türlerinde çeşitli virülans faktörleri bulunur:

- **Sıcaklık toleransı:** Bir kısım Aspergillus türleri 37°C'de gelişme yeteneğinden yoksundur. Bu özellik patojen olan türleri olmayanlardan ayırt etmekte yararlıdır.

- **Konidyum boyutu:** Solunum yoluyla alınan Aspergillus konidyumları akciğerdeki alveollere ulaşabilecek kadar küçüktür (2-5 µm) ve dokuya kolayca geçerek proliferere olabilirler. Konidyumlar, hidrofobik protein tabakası sayesinde zor atmosfer koşullarına dayanma yeteneğine sahiptirler. Bu tabakanın konağın savunma mekanizmalarına karşı koymakta da rol oynadığı düşünülmektedir. Patojen türler arasında bulunan *A. fumigatus*, laminine ve fibrinojene etkili biçimde bağlanır ve invazyondan önce mantar elemanlarının konağın hava yollarına daha fazla adezyonunu sağlar (16,17). Bu durumun, konidyum çapı 5 µm olan *A. niger*'in daha düşük virulansa sahip olmasını açıkladığı öne sürülmüş, ancak verilerin bunu doğrulamaya yeterli olmadığı da vurgulanmıştır (18).

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

- **Enzimler:** *A. fumigatus* tarafından salınan elastazın, hayvan çalışmalarında invaziv pulmoner aspergillozis patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. *A. flavus* ise, metalloproteinaz yapısında elastaz ve proteinazlar salgılar. Aspergillus enfeksiyonu sırasında salınan bu proteazlar pulmoner epitelin dökülmesine ve proenflamatuar sitokinlerin salınmasına yol açarlar.

- **Demir metabolizması:** Demir, Aspergillus türleri için gerekli bir mikro elementtir. Diğer bazı mantar türlerinde olduğu gibi Aspergillus türleri de demire karşı yüksek affinite gösteren sideroforlar salgılayarak demiri transferrinden ve depolandığı

dokulardan ayırıp bağlar. Genel olarak İA'ya en sık yol açan *A. fumigatus*'a patojenliğini veren özellikler aşağıda sıralanmıştır (19):

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

• Konakçıya Ait Risk Faktörleri

Aspergillus infeksiyonlarına karşı immün sistem çeşitli savunma mekanizmaları kullanmaktadır (19). Bunların başında; makrofajların konidya ve sporları fagositozu, polimorfonükleer lökositlerin (PMN) hücreleri etkisiz hale getirmesi, hücrelerin ekstraselüler ortamda ortadan kaldırılmasıdır. Kronik hastalıkta T hücre fonksiyonu savunmada ön planda yer almaktadır. Nötrofiller ve oksidatif mekanizmalar İA'da en önemli savunma yollarıdır. Bu nedenle, nötrofil disfonksiyonu olan AIDS ve kronik granülomatöz hastalıkta İA insidansı artmıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda T hücrelerin Aspergillus'a karşı immün cevaptaki rolleri de aydınlatılmaya başlanmıştır. Nötrofillerin uyarısıyla oluşan yardımcı T (Th) hücre cevabı, özellikle Th-1 aktivasyonu fagositozu artırarak fungal infeksiyonun sınırlandırılmasına yardımcı olur. Bunun yanında Th-2 aktivitesi, özellikle IL-4 ve IL-10 aracılığıyla, makrofaj ve nötrofil aktivitesini baskılayarak invazyonun ilerlemesine yol açabilir. Bu nedenle dokudaki Th-1/Th-2 hücre oranı Aspergillus infeksiyonunun prognozunu etkileyebilir (20).

Hastanın kortikosteroid kullanımı İA açısından önemli bir risk faktörüdür. Kortikosteroidlerin Aspergillus'un büyümesini in vitro şartlarda %30-40 hızlandırdığı gösterilmiştir (21). Bunun yanında kortikosteroidler, makrofajların ve nötrofillerin antifungal aktivitelerini bozar (22).

Farklı hasta gruplarında İA görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir ve nötropeninin süresi ile doğru orantılı olarak görülme sıklığı artar (20,23). Köpek, at, kuşlarda da aspergilloz geliştiren *A.fumigatus*'un bilinen bir bağışıklık yetersizliği bulunmaksızın insanda hastalandırıcı olabildiği saptanmıştır(17).

Hematolojik malignitelere veya aplastik anemiye bağlı uzamış nötropenisi olan, allojeneik kök hücre transplantasyonu (AKİT), akciğer transplantasyonu yapılmış olanlar, AIDS ve kronik granülomatöz hastalığı olanlar, yanık hastaları, uzun süreli kortikosteroid kullananlar İA için yüksek risk grubunda yer alırlar. İmmünsüpresif tedavilerin uygulamasının artmasıyla otoimmün hastalığı, multipl myelomu olan

hastalarda da İA görülmeye başlanmıştır (17). Hazırlayıcı rejimlerin daha yoğun immün baskılanmaya ve daha derin nötropeni dönemlerine yol açması, hastaların *Aspergillus* ile daha fazla kolonize olması, erken dönem komplikasyonların azaltılmasıyla geç döneme ulaşan hasta sayısının artması ve İA tanısının daha kolay ve erken konulması, CD34 seleksiyonu, insidans artışından sorumlu tutulan faktörlerdir (22, 24).

Graft versus host hastalığı (GVHH) olan ve uzun süreli kortikosteroid tedavisi alan hastalarda İA riski daha fazladır. GVHH'nın, kortikosteroid tedavisinden bağımsız olarak riski artırdığı düşünülmektedir. İnvaziv *Aspergillus*, AKİT sonrası erken (ortalama 16. gün) ve geç dönemlerde (ortalama 60-100. gün) olmak üzere iki zirve yapar (22,25,26). Geç dönem infeksiyon genellikle taburculuk sonrası ortaya çıktığı için risk faktörlerinin belirlenmesi ve önlenmesi güçtür. Erken dönemdeki infeksiyonda; nüks olmuş hematolojik malignite, HLA uyumsuz verici, yaz mevsimi ve laminar hava akımı olmayan şartlarda yapılmış transplantasyon anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır (25). Otolog kök hücre nakli alıcılarında İA insidansı düşüktür. Otolog transplantasyon yapılan ve İA gelişen hastaların %86'sı nötropenik dönemlerinde tanı alırken, allojenik transplantasyon yapılan hastalarda sitomegalovirus (CMV) infeksiyonuna bağlı immün baskılanma dönemlerinde ve kronik GVHH'de İA riski daha yüksektir (25, 26).

Hematolojik-onkolojik kanseri olan hastalarda, invaziv *Aspergillus* infeksiyonlarına yatkınlık yaratan nedenler Tablo 1'de, *Candida* infeksiyonlarına yatkınlık yaratan nedenler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 1: İnvaziv *aspergillus* infeksiyonlarına yatkınlık yaratan nedenler

Risk Faktörü	Aspergillus İnfeksiyonları
Allta yatan hastalık veya durum	AML ALL Daha önce İFİ olan AML KHN alıcısı AKHN (özellikle uyumsuz verici) OKHN(Engrafman öncesi dönem) Aşırı demir yükü Genetik polimorfizm Haploidentik veya T hücre arındırılmış KHN Yeniden KHN yapılması İA riskini artırır
GvHD	Orta-ağır GvHD İA riskini 4.6 kat artırır Grade 2-4 akut GvHD Kronik GvHD İA riski 2.1 kat artar
Streroid kullanımı (GvHD için)	Steroid +orta-ağır GvHD İA riski:%33
Yaş	KHN alıcılarında >40 yaş İA artar
Kolonizasyon	Aspergillus spp, Fusarium spp, Zygomycetes CMV veya RSV infeksiyonu gelişen KHN alıcıları Alemtuzumab kullanımı OKHN+fludarabın
Havalandırma	Ortamın kötü havalandırılması

Tablo 2: Candida infeksiyonlarına yatkınlık yaratan nedenler

Risk Faktörü	Candida İnfeksiyonları
Allta yatan hastalık veya durum	AML ALL AKHN Uyumsuz vericiden nakil olan ALL hastası
Nötropeni	Gecikmiş engrafman >3 hafta <100/mm ³ >5 hafta <500/mm ³
GvHD	Akut GvHD
Stteroid kullanımı (GvHD için)	>2 mg/kg >2 hafta >1 mg/kg >1 hafta(<100/mm ³ ise)
Yaş	<1 veya >70 yaş KHN alıcılarında her bir dekadda risk artar
Kolonizasyon	Candida tropicalis GvHD tedavisinde Siklosporin kullanımı Geniş spektrumlu antibiyotikler Tüm vücut ışınlaması+ Siklofosfamid rejimi Santral venöz katater Yüksek doz Sitarabin/ Etoposid/Daunorubisin Alemtuzumab kullanımı OKHN+Fludarabin

D. Aspergillus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

İnsanda Aspergillozis ilk kez Bennet tarafından 1842 yılında tanımlanmış ve Aspergilloma için ilk başarılı operasyon 1947 yılında Gerstle, Weidman ve Newmann tarafından yapılmıştır (27).

Aspergillus türleri zincirler halinde bol miktarda konidi üretirler ve bunlar olgunlaştıklarında ortama dağılırlar. Konidyumlar genelde 2-5 µ çapındadırlar ve hava ile taşınırlar. Aspergilloz genellikle havadaki konidyumlarının solunumla alınmasıyla bulaşır da, ameliyatlarda dokuyu bulaşabilmekte; kontamine hastane malzemeleri ile de vücuda girebilmektedirler. Örneğin mantarlarla kontamine yapıştırıcı bantların primer kutanöz Aspergilloza neden olduğu bildirilmiştir.

Normal sağlıklı bireylerde kornea ve deriden travmalarla da vücuda girebilmektedir. İnvaziv aspergilloz daha sıklıkla bağışıklığı baskılanmış hastalarda ortaya çıktığından hastane havasında Aspergillus konidyumlarının bulunması bu açıdan önemlidir. Yurt içinde yapılan bir çalışmada iç ve dış ortam konidi sayısı arasında pozitif korelasyon bulunmuş ve konidilerin havalandırma sisteminden girdiği belirlenmiştir (28). Onkoloji hastalarında aspergilloz insidansı ile mevsim değişiklikleri arasında korelasyon bulunmamıştır. Hasta odalarındaki çiçek saksıları da Aspergillus'lara kaynak olabilir.

E. İnvaziv Pulmoner Aspergillozisin Patogenezi

Aspergillus'ların patogenezi ile ilgili çalışmalar, en sık karşılaşılan başlıca tür olan *A.fumigatus* prototipi üzerinde yoğunlaşmıştır. İmmün sistemi baskılanmış kişilerde daha düşük miktarda inokulum, Aspergillus enfeksiyonuna neden olabilmektedir. Mantarın sahip olduğu virülans faktörleri ile konağın savunma mekanizmaları arasındaki karmaşık ilişkiler derin mikozların patogenezinde rol oynarlar. İnvaziv Aspergillus'da Aspergillus'un en sık giriş yeri akciğerlerdir ve genellikle anjioinvaziv form görülür. Aspergillus'lar konak vücuduna girdiğinde karşılaşılan mantar elemanlarına karşı alerjik yanıt gelişebilir, vücut içindeki hava boşluklarında kolonize ve dokuya invaze olabilirler. Aspergillus sporlarının alınmasından 36 saat ile 3 ay sonrasında İA enfeksiyonu gelişmektedir. Nötropenik hastalarda belirti ve bulgular 12. günden sonra ortaya çıkar (23). Aspergillus vasküler affinitesi nedeniyle doku düzeyinde patolojilere yol açar. Damar invazyonu, enfarkt, nekroz, ödem ve kanama ile seyreden akut İA tablosuna neden olur. Ayrıca hematojen

yolla tüm vücuda yayılır. Bu tabloda etkilenmiş organların incelenmesinde yaygın septalı hifler radyal olarak dallanan kümeler oluşturur. Kronik İA'da ise kazeifikasyon içerebilen nekrotizan granümatöz pnömoni ve alveolar konsolidasyon görülür, vasküler invazyona bağlı gelişen hematojen yayılım nadirdir ve hifler ise granülomlar içinde izlenebilir. Eksudatif bronşiolit ve kronik eozinofilik pnömoni bronkopulmoner Aspergillozis'in en sık görülen formlarıdır.

II) Kandida infeksiyonları

İnvaziv maya infeksiyonları içinde kandidalar en önemli grubu meydana getirmektedir. Hematolojik kök hücre transplant (HKHT) hastalarında İFİ'lerin en sık nedeni kandida infeksiyonlarıdır ve geniş serilerde %11-12.5 oranında geliştiği bildirilmiştir. İnvaziv kandida infeksiyonunun sıklığı, hematolojik maligniteli hastalarda değişiklik göstermektedir. Literatürdeki çalışmalarda kandidalara etkili profilaksinin kullanılmadığı hematolojik malignite serilerinde invaziv kandida infeksiyonu sıklığı %8 ile %24 arasında değişmektedir (11,29).

Kandidaların cilt ve mukozal yüzeylerde kolonizasyonu sık görülen bir durumdur. Kolonize olan kandidalar doku bütünlüğünün bozulduğu durumlarda hematojen yayılıma ve takiben derin doku infeksiyonuna yol açabilirler. Kateter kullanımı, kemoterapiye bağlı oral veya gastrointestinal mukozit ve nötropeni hematolojik maligniteli hastalarda bu geçişi belirgin şekilde kolaylaştırır. Kandidemi nedenlerinden biri de gastrointestinal mukoza bütünlüğünün bozulmasına bağlı kommensal etkenlerin portal translokasyonudur. İnvaziv kandidoz, çoğunlukla dissemine kandidoz (hepatosplenik kandidoz) olarak karşımıza çıkar. Hematojen kandidozlu hastalarda yapılan bir otopsi çalışmasında, akut lösemili hastaların hemen hepsinde, gastrointestinal kanalda yaygın tutulum ve submukozal invazyon saptanmıştır (30). Nötropenik kanser hastalarını kapsayan retrospektif bir seride, birden fazla vücut bölgesinde kolonize olan hastaların %32'sinde dissemine kandidoz gelişirken bu oran kolonize olmayan hastalarda %0,5 olarak bulunmuştur (31). *Candida albicans*, hematolojik malignite ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu hastalarındaki invaziv kandida infeksiyonlarının yaklaşık yarısının etkenidir. Aynı zamanda; non-albican kandida infeksiyonları, diğer hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında hematolojik maligniteli hastalarda görece daha fazladır. *Candida glabrata* ve *Candida tropicalis*, non-albican kandidalar içinde en yaygın olanlarıdır.

Bununla birlikte, flukonazol profilaksisinin rutin uygulamada kullanıma girmesiyle kandida infeksiyon sıklığında belirgin bir azalma sağlanmakla birlikte flukonazol dirençli *C. krusei* ve *C. glabrata* infeksiyonlarının giderek artması da dikkat çekmektedir (29,32).

Kandida İnfeksiyonlarında Gelişebilecek Klinik Tablolar (33):

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

Kandidalar, hematolojik maligniteli hastalarda ve kemik iliği transplant alıcılarında en sık görülen fungemi etkenidir. Çoğunlukla bu hastalarda en önemli bulgu antibiyotiklere yanıtız dirençli ateştir. Kandidemi süresi ile doku invazyonu ve akut dissemine infeksiyon riski doğru orantılıdır (34, 35).

Akut dissemine kandidiyazisli hastalarda dirençli ateşin yanısıra; cilt lezyonları (maküler veya eritematöz), kas ve eklem ağrıları, bozulmuş renal fonksiyon, hemodinamik destek gerektirecek hipotansiyon ve multiorgan yetmezliği gelişebilir.

Nötropeni tablosunun düzelmesine rağmen devam eden ateş ve BT'de karaciğer ve/veya dalakta abse odaklarını yansıtan multipl küçük hipodens lezyonlar ile karakterize tablo, kronik dissemine veya hepatosplenik kandidiyazis olarak tanımlanır. En sık abdominal İFİ şekli, hepatosplenik fungal infeksiyonlardır (36). Hematolojik malignitesi olan ve nötropenik hastalarda, hepatosplenik fungal infeksiyon sıklığı %20-40 arası değişmektedir (36). İFİ sonucu abdominal solid organ tutulumunda, ultrasonografi (USG) ve/veya kontrastlı abdomen BT ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır. Özellikle dalak ve karaciğerde yerleşimli mikroabselerin gösterilmesinde ise; kontrastlı üst abdomen manyetik rezonans görüntüleme (MRG) diğer yöntemlere üstünlük göstermektedir. Nötropenik dönemde gelişen bu infeksiyonda lezyonlar ancak hasta nötropeniden çıktıktan sonra görünür hale gelir (37). Hepatosplenik kandidiyaziste; sağ üst kadranda künt ağrı, hassasiyet; transaminazlarda hafif, staz enzimlerinde daha belirgin yükselme eşlik edebilen diğer

bulgulardır. Fungemi, hipotansiyon ve multiorgan yetmezliğinin eşlik etmesi nadirdir. Deri döküntüleri ve endoftalmi görülebilir. C-Reaktif Protein belirgin yüksektir. Abdominal BT'de karaciğer, dalağın yanı sıra diğer organlarda da lezyonlar saptanabilir. Kesin tanı, biyopsi örneklerinin patolojik incelemesi ile konur. Biyopsi materyalinin kültüründe sıklıkla üreme görülmez. Abseler, uygun ve yeterli süre verilen antifungal tedavi ile steril hale gelseler bile radyolojik olarak görüntülenmeye devam edebilirler (33,37,38).

III) Diğer Fungal İnfeksiyonlar

Candida ve Aspergillus türleri dışında patojenlerin etken olduğu fungal infeksiyonlar HKHT alıcılarının yaklaşık %1-2'sinde tanımlanmıştır (39, 40). Bu hasta grubunda Candida ve Aspergillus türlerinden sonra en sık bildirilen Fusarium infeksiyonlarıdır. Nonkandidal İFİ'lerin %8'ini Fusarium infeksiyonları oluşturur (41). Etkenin tanımlanması zordur ve çoğunlukla diğer türler ile karıştırılır. İnsanda infeksiyona en sık neden olan tür *Fusarium solani*'dir. Etkenin kaynağı çoğunlukla inhalasyon yolu ve cilttir, nadiren de infekte tırnaklar-paronişi ve selülit kaynak olabilir. Klinik tablo; nötropeniye eşlik eden primer veya sekonder deri lezyonları, uygun antibiyotik tedavisine cevap vermeyen ateş ve kas ağrısıdır. Cilt lezyonları Fusarium infeksiyonlarında, Aspergillus infeksiyonlarına göre oldukça sıktır (%60-90). Aspergillus infeksiyonuna benzer klinik tablo oluşturduğu ve sıklıkla hastalar bu organizmaya karşı sınırlı etkinliğe sahip amfoterisin B ile tedavi edildiği için erken tanı önemlidir. Akciğer tutulumu, çoğunlukla bilateral nonspesifik infiltrasyonlar veya nodüler lezyonlar şeklinde olmak üzere sık görülür (%84). Maksiller-ethmoidal sinüzit, ağrılı derialtı nodülleri veya santral nekrozlu eritematöz metastatik deri lezyonları sık görülen diğer bulgulardır (41). Ensefalit etkeni olarak da bildirilmiştir (42).

Mukormikozis kemik iliği transplant hastalarında %0.9 oranında bildirilmiştir (42). Ancak bu etkenin oluşturduğu invaziv mantar infeksiyonları invaziv aspergilloza göre sıklık bakımından belirgin olarak daha azdır. Mukormikozis rinoorbital, pulmoner, serebral ve dissemine fungal infeksiyonlara yol açabilir; neden olduğu infeksiyonlar aspergilloza göre daha ölümcül seyreder (44,45).

Literatürde zigomikoz vakaları yıllar içinde artış göstermiştir. 2001 yılında bir yıllık insidans 1.7/1000 iken 2004 yılında bu oran 6.2/1000'e yükselmiştir. Bu artışın vorikonazol kullanımındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir (44). Zigomikoz ve

diğer küf infeksiyonları kemik iliği nakli sonrası geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Sıklık olarak invaziv aspergilloz ve invaziv kandidiyazisten sonra üçüncü sırada yer almaktadır (45). İnvazif aspergillozlu kemik iliği nakli alıcılarında altı haftalık sağ kalım invaziv kandidiazis, zigomikoz ve diğer küf infeksiyonlarına göre önemli ölçüde daha iyidir.

İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLARIN MULTİDİSİPLİNER TANI VE TEDAVİSİ

İFİ Tanı ve tedavisinde kullanılabilir çok sayıda kılavuz mevcuttur. Ancak bu kılavuzlar pratik uygulamada pek çok pre-klinik ve klinik branşlardan hekimin iş birliğini gerektirmektedir (46). Hastaların tedavi edildiği merkezlerde bulunan tanı ve tedavi yöntemleriyle hekimlerin deneyimleri farklılık gösterebilmektedir. Bu durum, hasta yönetiminde bazı farklılıkların ortaya çıkmasına neden olabilir. Etkili bir tedavi rejimi planlanması için farklı branşlardan hekimlerin iş birliği sağlaması ve bu iş birliği içerisinde bir ekip liderinin görev alması son derece önemlidir. İFİ tedavisinde iş birliği içinde olacak uzmanlar arasında hemato-onkologlar, infeksiyon hastalıkları, göğüs hastalıkları uzmanları, cerrahlar, mikrobiyologlar, patoloji uzmanları, radyolog ve patoloğlarla, bu hastaların bakımında uzmanlaşmış hemşireler sayılabilir. Bu grup içinde takım lideri olarak hemato-onkologlar ve infeksiyon hastalıkları uzmanları görev alabilir. Ekip içinde yer alan uzmanların görev tanımları aşağıda anlatılmıştır.

İFİ Tanı Ve Tedavisinde Sorumluluk Alan Hekimlerin Görev Tanımları

Hemato-onkolog; İFİ şüphesi olan hastaların belirlenmesi, ilgili branşlardan konsültasyon istenmesi, konsultanlar arası koordinasyonun sağlanması ve önerilerin hastanın primer hastalığının tedavi planı içinde uygulanması,

İnfeksiyon Hastalıkları Uzmanı; İFİ tanısı için uygun testlerin belirlenmesi, mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilmek üzere uygun örneklerin alınması, yeterli klinik materyal sağlanmadığı durumlarda hangi testlerin öncelikli yapılacağı belirlenmesi, mikrobiyoloji laboratuvar sonuçlarının yorumlanması, uygun antifungal tedavi seçimi ve doz ayarlanması, İFİ tedavi protokollerinin lokal epidemiyolojik ve antifungal duyarlılık verileri ışığında ayarlanması, uygun bir antifungal kullanımı (**stewardship**) programı uygulanması,

Göğüs Hastalıkları Uzmanı: Solunum sistemi örneklerinin uygun yöntemle alınması, fiberoptik bronkoskopi için standart bir uygulama yapılmasını sağlama,

İlgili Cerrahi Uzmanı: Patolojik ve mikrobiyolojik değerlendirme için doku örneklerinin alınması, mümkün olduğunda fungal infeksiyon odağının debridmanı veya cerrahi eksizyonu,

Hemşire: Hasta eğitimi, ilaç yan etki izlemi, ilaç uygulama sırasında tıbbi hataların en aza indirgenmesi konusunda koordinasyon,

Tıbbi mikrobiyolog: Fungal örneklerin incelenmesi konusunda standart protokollerin geliştirilmesi, mikrobiyolojik sonuçların ilgili uzmana en kısa sürede bildirilmesi, fungal tanı yöntemleri için kalite kontrol yöntemlerinin geliştirilmesi ve uygulanması, her yeni tanı testinin klinik uyarlanabilirliği yönünden değerlendirilmesi,

Radyolog: Görüntüleme yöntemlerinin klinikte uygulanmasına yönelik protokollerin geliştirilmesi, Hastaya spesifik radyolojik tanı yöntemi seçimi konusunda primer hekime destek sağlanması, radyolojik görüntülerin yorumlanması, yeni radyolojik yöntemlerin uyarlanabilirliğinin değerlendirilmesi,

Patolog: İnvaziv fungal infeksiyon klinik örneklerinin patolojik değerlendirilmesi konusunda protokollerin geliştirilmesi, patolojik bulguların sonuçlarının en kısa sürede ilgili hekime bildirilmesi, fungal tanı yöntemleri için kalite kontrol yöntemlerinin geliştirilmesi ve uygulanması, yeni tanı yöntemlerin uyarlanabilirliğinin değerlendirilmesi konusunda sorumluluk alır.

RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Radyolojik bulgular, hastanın immün yanıtına, fungal ajanın tipine ve infeksiyonun yerleşim yerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. İFİ ile en sık paranazal sinüsler, santral sinir sistemi, solunum sistemi ve abdominal solid organlar etkilenmektedir.

a. İnvaziv Fungal Sinüzit

İnvaziv fungal sinüzit (İFS), sık karşılaşılan bir İFİ tipidir. Akut myeloblastik veya lenfoblastik lösemide immün yanıtın azalması en önemli yatkınlık sebebidir (47). Sık görülen patojenler; Aspergillus, Candida ve Mucorales subgruplarıdır.

İnvaziv fungal sinüzit şüphesinde periantral yağ doku infiltrasyonu, sinüste yumuşak doku obliterasyonu, kemikte reaktif inflamatuvar değişiklikleri ve/veya nazal kaviteye uzanım varlığını erken evrede göstermesi nedeniyle seçilecek ilk görüntüleme yöntemi paranasal BT olmalıdır (48,49). Hastalığın daha ileri aşamalarında sinüs duvarlarında kemik yıkım ve çevre dokulara yayılım saptanabilir. Özellikle intrakraniyal fossa ve boyunda komşu bölgelere olan yayılımın gösterilmesi için MRG tercih edilmelidir. MR görüntüleri, T1 ağırlıklı görüntüler (AG) ve T2 AG'de, yoğun proteinöz içerik ve fungal müsinin sudan fakir yapısına bağlı olarak düşük sinyalde izlenmektedir. Bu sinyal kaybı, özellikle T2 AG'de manyetik duyarlılık etkisi nedeniyle daha belirgindir. Kontrastlı T1 AG'de leptomeningeal boyanma, serebrit ya da serebral abse varlığı intrakraniyal yayılım varlığını göstermektedir.

İnvaziv fungal sinüzit; akut İFS, kronik İFS ve kronik granümatöz İFS olmak üzere üç alt gruba ayrılır (50). İFS alt grupları arasında en ölümcül olanı akut İFS formudur ve mortalite oranı %50-80 olarak bildirilmiştir (51). Çoğunlukla etken olarak saptanan fungal infeksiyon aspergilloz ve mukormikozistir. En önemli komplikasyonlar, orbita ve orta kraniyal fossaya yayılımdır. En önemli intrakraniyal komplikasyonlar ise; kavernöz sinüs trombozu ve karotid arter oklüzyonudur. Kranyum, infratemporal fossa, orbital fossa, pterigopalatin fossa ve oral kavite yayılımı MR görüntülemeye ortaya konmaktadır.

Rinoserebral mukormikozis, akut İFS'nin önemli bir alt grubudur. Hematolojik maligniteler (özellikle AML), DM ve solid organ transplantasyonu en önemli yatkınlık sebepleridir. Patojen genellikle solunum yoluyla nazal kaviteye ulaşır ve bulunduğu alanda anjiyo invazyon göstererek komşuluğundaki yumuşak damak, sfenoid sinüs, kavernöz sinüs, orbital kavite ve intrakraniyal fossaya hızlıca yayılır (52). En belirgin klinik bulgusu; immün yetmezlikli hastada, maksillofasial bölgede izlenen siyah nekrotik lezyondur. Günler, hatta bazen saatler içinde ilerleyen, kemik ve yumuşak dokuda yıkım ile giden ciddi nekrotik infeksiyon BT ve MRG'de gözlenebilir.

Kronik İFS ve kronik granümatöz İFS; radyolojik olarak, maligniteyi taklit eden kitle benzer lezyon görüntüsü verebilmektedir ve genellikle akut İFS'ye oranla daha

invaziv bir davranış göstermektedir (53). Paranasal sinüslerde, sıklıkla hiperdens yumuşak doku dansitesinde içeriğe bağlı olarak kontrastsız BT incelemede havalanma kaybı izlenir. Paranasal sinüs kemik duvarlarında skleroz ve/veya yıkım gibi değişiklikler saptanabilir. İFS'de, çevre dokulara yayılımın önlenmesi amacıyla, erken dönemde cerrahi debridman ve sistemik antifungal tedavi gerekmektedir.

b. İnvaziv Fungal Serebrit

İnvaziv fungal serebrit (İFSe), genellikle fungal sinüzitin intrakraniyal yayılımı sonucu ortaya çıkar. Bu tabloda, *Aspergillus* subgrupları en sık saptanan etkenlerdir. Serebral aspergillozisin prognozu oldukça kötüdür ve yapılan çalışmalarda mortalite oranı %90-100 olarak bildirilmiştir (54). Kandidal İFSe, nadiren görülür ve sıklıkla vasküler katater takılmasıyla gelişebilen fungemi sonucu ortaya çıkar (55). *Cryptococcus* türleri ise; immün yetmezlikli hastalarda görülen diğer bir fungal etkindir ve sıklıkla leptomenenjite neden olmaktadır (56). *Cryptococcus* subgruplarına bağlı leptomenenjit, özellikle AIDS'li bireylerde daha sık izlenen bir fungal infeksiyondur (57).

Serebral aspergillozis; bilinç değişikliği, hemiparezi, dizatri ve konvülsiyon gibi non-spesifik klinik bulgularla kendini gösterebilir. Hematolojik malignitesi olan immün yetmezlikli hastalarda bu değişikliklerin görülmesi, İFSe yönünden hekimi uyarıcı olmalıdır. Böyle hastalarda serebrit odağının gösterilmesi amacıyla ilk görüntüleme yöntemi kontrastlı beyin MRG olmalıdır. Serebrit aşamasında, T2 AG'de hipointens bir halka ile çevrelenmiş, T1 AG ve T2 AG'de parankime kıyasla düşük sinyalli lezyon varlığı tipik MR görüntüleme bulgusudur. Fungal elementler içinde biriken demir, mangan ve magnezyum nedeniyle T2 AG'de izlenen hipointens halka oluşmaktadır (55). Hastaların dörtte birinde; kanamaya bağlı sinyal değişikliği ve kontrastlı T1 AG'de serebrit odağında ılımlı kontrast tutulumu izlenebilmektedir (58). Patojen etken, vasküler yapıların duvarlarında tutulumu sebep olursa serebral abse ortaya çıkabilir. Serebral MRG'de, lezyonun santralinde T2 AG'de nekroza bağlı sinyal artımı ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde parlak sinyal; görünür difüzyon kat sayısı haritada ise, düşük sinyal varlığı izlenmektedir (59).

Candida subgruplarının hematojen yayılımına bağlı olarak, immün yetmezlikli hastalarda serebral mikro ya da makro abseler saptanabilir. Bu durumda oluşan serebrit ve abse odağının MRG bulguları, diğer fungal serebritlerden farklı değildir.

c. İnvaziv Fungal Pulmoner İnfeksiyonlar

İmmünkompetan kişilerde izlenen pulmoner fungal infeksiyonların en sık nedenleri *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* ve *Blastomyces dermatitidis*'tir (60). İmmünsuprese hastalarda ise en sık saptanan fungal etkenler *Aspergillus*, *Candida* ve *Mucorales* subgruplarıdır. Fungal pulmoner infeksiyon şüphesinde yüksek çözünürlüklü BT (YÇBT) ve toraks BT ilk tercih edilmesi gereken görüntüleme yöntemleridir.

Aspergilloma; bağışıklık yanıtı normal olan bireylerde, kronik zeminde gelişen, *Aspergillus* subgruplarının neden olduğu, doku invazyonu olmayan bir fungal pulmoner infeksiyon formudur (61). Genellikle tüberküloz kavitesi gibi nekrotik kavitelere ya da ektatik bir bronş lümeni içinde gelişen *Aspergillus* hifleri ve çeşitli kan elemanlarından oluşan, radyolojik olarak top şeklinde bir görüntü veren hastalık formudur. Tüberküloz ve sarkoidoz başta olmak üzere kronik bir enfeksiyon zemininde gelişen fırsatçı bir hastalıktır. Başlangıçta hastalar sıklıkla asemptomatiktir ve ilk klinik bulgu sıklıkla hemoptizidir (61). YÇBT ve toraks BT'de akciğer kavitesi ya da bronşiektazi lümeninde izlenen sferik yumuşak doku dansitesi en tipik radyolojik bulgudur.

Alerjik bronkopulmoner aspergillozis, duyarlı kişilerde bronşiyal sekresyonlarda *Aspergillus* sporlarının yerleşmesi sonrası oluşan bir hipersensitivite reaksiyonudur (61). Persistan astımlı veya kistik fibrozisli olgularda daha sık olarak görülür. Genetik faktörler, mukus kalitesi, epitel hücre aktivasyonunun rolü ile *Aspergillus*'un bronş penetrasyonu, oluşan inflamasyon ve destrüksiyon tam olarak açıklanamamıştır.

Fungal hiflerin inhalasyonu sonrası, hastalarda gelişen aşırı mukus yapımı sonucu bronşiyal mukozada hasar ve bronşiektazi gelişmektedir. En belirgin radyolojik bulgular bronşiektazi ve pulmoner infiltrasyondur. Bronşiektazi sıklıkla silendirik, santral ve proksimaldir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografinin bronşiektazi tanısında duyarlılığı yüksektir. Pulmoner infiltrasyonlar ise geçicidir. Genellikle üst lob tutulumu olmakla birlikte alt loblar da etkilenebilir. Radyolojik olarak diğer bulgular ise; sekresyonla dolu bronşların neden olduğu eldiven parmağı görünümü, tren rayı görünümü, lobar kollaps ve lokal konsolidasyondur (62,63).

Kronik nekrotizan (kısmi-invaziv) aspergillozis'in karakteristiği, tüberküloza benzer doku nekrozu ve granülomatöz reaksiyon görülmesidir. Radyolojik

görüntülemeye, kavite içeren veya içermeyen segmental konsolidasyon mevcuttur (64).

En sık İFİ tipi, invaziv fungal pulmoner infeksiyon grubudur (65). YÇBT ile en sık akciğerde sentrilobuler mikronodüller ve dallanan ince retiküler dansiteler (tomurcuklu dal görünümü) izlenmektedir. Anjio-invaziv aspergillozis, sıklıkla ağır nötropeni bulunan immün yetmezlikli hastalarda gelişmekle birlikte en önemli risk faktörleri; solid tümörler için kemoterapi almış olmak, refrakter lenfoma, myeloma ve lösemilerdir (61). Histopatolojik temel bulgu olan küçük-orta genişlikteki pulmoner arterlerde invazyon ve fungal hiflere bağlı oklüzyonun sonucunda, plevra tabanlı hemorajik nodüller ve/veya hemorajik parankim enfarktı görülebilir (65). BT’de en tipik ancak spesifik olmayan “halo bulgusu”; akciğerlerin periferinde, plevra tabanlı, buzlu cam dansitesi ile çevrelenen pulmoner nodüller ile karakterizedir (64). Bu bulgu, çevre parankimde gelişen hemoraji ve koagülasyon nekrozuna bağlı olarak ortaya çıkar. Halo bulgusu; *Candida* ve *Mucorales* subgruplarına bağlı gelişen infeksiyonlarda, Wegener granülomatuzunda, Kaposi sarkomu ve hemorajik metastazlarda da saptanabilir (61,65). Bununla birlikte immünsuprese, derin nötropenik hastalarda halo bulgusu gösteren nodül varlığı invaziv aspergillozis açısından çok kıymetli bir bulgudur. Bu nedenlerle, tedavi takibinde radyolojik olarak YÇBT kullanılmalıdır.

İmmün yetmezlikli hastalarda saptanan en sık *Candida* subgrubu *Candida albicans*’tır. Akciğer tutulumunda radyolojik olarak en sık bulgu, silik sınırlı pulmoner nodüllere eşlik eden konsolidasyon alanları görülmesidir.

Pulmoner mukormikozis; sıklıkla kemoterapi almakta olan nötropenik hastalar ve GVHH’da saptanan, oldukça mortal seyreden (%76) bir enfeksiyondur (66,67). Radyolojik olarak saptanan en sık bulgular; nodül, kitle ve kavite alanları ile lobar ya da multi-lober konsolidasyonlardır (66). Pulmoner mukormikozisin en önemli komplikasyonları infeksiyonun endobronşiyal yayılım sonucu bronşiyal oklüzyon oluşması veya pulmoner arter invazyonu sonucu psödoanevrizma gelişimidir (67). Ayrıca, göğüs duvarına invazyon da gelişebilir.

d. Abdominal İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

İFİ; abdomende sıklıkla karaciğer, dalak ve böbrekte izlenmektedir. En sık saptanan fungal ajan *Candida* subgruplarıdır. Diğer nadir fungal infeksiyonlar ise; kriptokokkozis, histoplazmozis, mukormikozis ve daha da nadiren aspergillozistir (68).

Abdominal solid organ tutulumunda, ultrasonografi (US) ve/veya kontrastlı abdomen BT ilk görüntüleme yöntemi olmalıdır. Özellikle dalak ve karaciğerde yerleşimli mikroabselerin gösterilmesinde ise, kontrastlı üst abdomen MRG diğer yöntemlere üstünlük sağlamaktadır.

En sık abdominal İFİ şekli, hematojenik yayılım ile gelişen hepatosplenik fungal infeksiyonlardır (68). Hematolojik maligniteli nötropenik hastalarda, hepatosplenik fungal infeksiyon sıklığı %20-40 oranında görülmektedir (68).

Hepatosplenik kandidiyaziste, histopatolojik olarak inflamatuvar reaksiyon bulunmaz ya da inflamasyonun çok az izlendiği süpüratif veya granülomatöz reaksiyon bulunur. Tipik histopatolojik lezyon olan mikroabseler, santral maya ya da psödohif bileşenlerinin bulunduğu, polimorfonükleer hücreler tarafından oluşturulan nekroz ile çevrelenmiş lezyonlardır. Bu lezyonlar, USG'de tekerlek içi tekerlek ("Wheel-within-a-wheel") görünümü olarak bilinen, santral hipoekoik alanı çevreleyen ekojenik halka şeklinde izlenmektedir. USG incelemede izlenen diğer bir patern ise, santral ekojenik alan ve bu alanı çevreleyen hipoekoik halkadan oluşan "bull's eye" görünümüdür. Daha seyrek olarak USG'de karaciğer ya da dalakta, tek tip hipoekoik ya da hiperekoik nodüler lezyonlar saptanabilir (68). Hepatosplenik kandidiyazisli hastalarda sıklıkla hepatosplenomegali bulunmaktadır. Boyutları 2-20 mm arası değişebilen, çok sayıda, hipodens keskin sınırlı fokal lezyonlar; kontrastlı abdomen BT incelemenin karakteristik bulgusudur. Mikroabselerin santralinde ya da periferinde, kontrast madde ile boyanma görülebilmektedir (69). Bu lezyonlar; T1 AG'de hipointens, T2 AG'de hiperintens görünüme sahiptir ve paramanyetik kontrast madde verilmesi sonrasında elde edilen T1 AG'de yoğun kontrastlanma göstermektedir (70). Kontrastlı üst abdomen MRG, hepatosplenik kandidiyazis için klinik kuşku durumunda, lezyonları göstermede en yararlı görüntüleme yöntemidir (68).

İFİ'ye bağlı renal tutulum hepatosplenik kandidiyazise oranla çok daha nadir görülmektedir. Kontrastlı abdomen BT incelemede hipodens ve çok sayıda fokal parankimal lezyon varlığı, böbrek tutulumunda en sık bulgudur (71,72).

İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLARIN KONVANSİYONEL MİKOLOJİK TANISI

İnvaziv fungal infeksiyonların tanısıyla ilgili zorluklardan ilki, klinik bulguların genelde etkene özgü özellik göstermiyor olmasıdır. Bu nedenle tanıda; klinik,

radyolojik, histopatolojik ve mikrobiyolojik bulgular önem taşır. Radyolojik ve histopatolojik bulgular, tanı için çok önemli ipuçları sağlayabilirse de; tanıda altın standart etkenin kültürde üretilmesidir. Kültür yöntemi cins ve tür düzeyinde tanımlama, türe özgü olası direnci belirleme, antifungal duyarlılık testi yapılması esasına dayanır. Bu nedenle kültür yöntemi, fırsatçı invaziv fungal infeksiyonlar için temel tanı yöntemidir.

Konvansiyonel Mikolojik Tanı Yöntemleri

Konvansiyonel mikolojik tanı yöntemleri, klinik örneklerin mantar varlığı yönünden direk mikroskopik incelemesi ve etken mantarın izolasyonu amacıyla kültürünün yapılmasıdır. İnvaziv fungal infeksiyonların tanısında birincil yöntemler; kültür ve direk mikroskopik incelemedir. Direk mikroskopik inceleme, en basit, hızlı, ucuz ve olası ön tanı sağlama sebebiyle rutin tanıda mutlaka uygulanması gereken yöntemlerden birisidir. Aynı zamanda kültür sonuçlarının değerlendirilmesinde yardımcıdır. Kültür ise; etkenin cins ve tür düzeyinde tanımlanması, tür düzeyinde antifungal duyarlılık profillerinin tahmin edilebilmesi ve o suş için antifungal duyarlılık testlerinin yapılabilmesi avantajları nedeniyle, yapılabildiği her durumda uygulanması gereken altın standart yöntem olma özelliğini korumaktadır.

Konvansiyonel Yöntemler İçin Klinik Örneklerin Alınması, Laboratuvara Transferi Ve Saklama Koşullarıyla İlgili Genel Prensipler

İnvazif fungal infeksiyonların tanısı için klinik örneklerin alınmasıyla ilgili genel kurallar, klinik mikrobiyolojide geçerli olan örnek alma prensipleriyle benzerdir. Yeterli miktarda ve steril koşullarda alınan örneklerin, steril koşullarda laboratuvara ulaştırılması büyük önem taşır. Mantar identifikasyonu amacıyla alınan klinik örneğin, kurummasını engelleyecek şekilde laboratuvara transportunun sağlanması (örneğin, eküvyonla alınan örneklerin transport besiyeri ya da steril serum fizyolojik içerisinde ulaştırılması, doku örneklerinin steril tüp ya da kapta ve serum fizyolojik içerisinde transfer edilmesi) ayrıca önem arz eder. Balgam, endotrakeal aspirat gibi bakteri içermesi olası yüksek örneklerde, örneğin laboratuvarda işleme alınmasına kadar geçecek süre 2 saati aşacaksa, örnek 2-8°C'de 24 saate kadar saklanabilir. Doku

biyopsisi, plevral sıvı gibi steril örneklerde ise; bu bekleme süresince 35-37°C sıcaklıkta saklanmalıdır.

Fırsatçı invaziv mikoz etkenlerinden *Aspergillus fumigatus* ve *Rhizopus arrhizus*'un, bekleyen örneklerden izolasyonunda sorunlar olabileceğinden gelen örneklerin, mümkün olduğunca bekletilmeden işleme alınması, kültürün duyarlılığı yönünden önem taşır. Klinik örneğin laboratuvara transfer süresinin 72 saati geçmiş olması ise, mantar kültürü yapılması için genel red kriteridir.

a. Direkt Mikroskopik İnceleme

Örneğin direkt mikroskopik incelemesi, hızlı ve olası tanı imkanı sağlayan pratik bir yöntemdir. Direkt mikroskopik inceleme, kültürde daha sonra bir küf mantarı izole edilen örnekler için, kültür sonucunun kontaminasyon yönünden ayrımının yapılmasını da kolaylaştırır. Direkt mikroskopi incelemesi, sadece gözlenmiş olan mantar yapılarını kapsayacak şekilde rapor edilebileceğinden, cins ve tür düzeyinde bir tanılamaya olanak vermez. Ancak, etken olabilecek olası mantarların tahminine önemli katkı sağlar. Kesin tanı ve tanımlama için, etkenin kültürde üretilmesi gerekir. Direkt mikroskopik inceleme duyarlılığını etkileyen başlıca faktörler; klinik örneğin uygun ve yeterli miktarda alınmış olması, boyama yöntemlerinin ilgili prensipler çerçevesinde uygulanması, mikroskopik incelemenin hazırlanmış preparattaki tüm örneği kapsayacak şekilde ve tecrübeli kişiler tarafından yapılmasıdır. Fırsatçı invaziv mikozların tanısında mikrobiyolojik ve histopatolojik inceleme amacıyla kullanılan boyama yöntemleri ve kullanım amaçları Tablo 3'te özetlenmiştir.

Tablo 3: Fırsatçı invaziv mikozların tanısında kullanılan direkt mikroskopik inceleme yöntemleri

Yöntem	Uygulama amacı	Sık gözlenen yapılar
Potasyum hidroksit (KOH) ile ıslak preparat hazırlama	Örnekteki organik bileşikleri eriterek örnekte bulunan olası bir mantarın daha kolay görülmesi	Hif, artrokonidyum
Çini mürekkebiyle ıslak preparat hazırlama	Kapsül incelenmesi	Maya hücresi çevresinde kapsüle ait halo
Gram boyama	Özellikle maya mantarlarının saptanması	Gram pozitif, tomurcuklanan maya hücreleri (psödohif, gerçek hif)
Kalkoflor beyazıyla floresan boyama	Mantara ait mikroskopik yapıların saptanabilme olasılığının artırılması	Hif, artrokonidyum vb fungal yapılar
İmmünfloresan boyama/Giems	<i>Pneumocystis jirovecii</i> nin saptanması (En az iki farklı yöntemle inceleme önerilir)	Kist / trofozoid
Gomori'nin metenamin gümüşleme yöntemi (GMS)	Doku örneklerinin histopatolojik olarak tüm mantar yapıları yönünden incelenmesi	Hif/ maya hücreleri

Bir maya mantarı enfeksiyonu varlığında, incelenen ilgili klinik örnekte, tomurcuklanan maya hücreleri, psödohif ve bazen de gerçek hif görülebilir. Direkt mikroskopik incelemede küf mantarı enfeksiyonu varlığında görülen yapılar ise hiflerdir. Septalı, dikotom dallanan, düzenli konturlu hiflerin görülmesi aspergilloz tanısını desteklerken; septasız/nadir septalı, dik açıyla dallanan, düzensiz konturlu hifler *Mucorales* takımındaki mantarların morfolojisiyle uyumludur. Hiflere ait bu özellikler

önemli ipuçları sağlayabilirse de, küf mantarlarını birbirinden kesin ayırmak ve tanımlayabilmek için yeterli değildir. Ayrıca; antifungal tedavi altındaki olgulardan alınan örneklerdeki hiflerde, etken mantarın hiflerinin özelliklerine kıyasla farklılaşmalar da görülebilir.

Özellikle immünkompromize olgulardan alınan steril örneklerin (biyopsi ve plevral sıvı vb.) direkt mikroskopik incelemesinde, mantarlara ilişkin “herhangi bir” yapı görülmesi, fungal infeksiyonun kesin göstergesidir ve acilen rapor edilmesi gereklidir.

b. Kültür

Fungal etkenin kültürde izole edilmesi, invaziv fungal infeksiyonların kesin tanısını sağlayan ve altın standart olan konvansiyonel yöntemdir. Kültürün başarısını etkileyen başlıca faktörler; uygun ve yeterli örnek alınması, örneğin laboratuvara hızlı transportu, klinik ön tanı hakkında laboratuvara bilgi verilmesi ve laboratuvardaki işlemlerin gecikmeden ve standart öneriler doğrultusunda yapılmasıdır. Kültür yöntemi, önemli avantajlarına karşın bazı dezavantajlar da taşımaktadır. Bu nedenle tanıda, kültüre ek olarak, serolojik tanı yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir. İnvaziv fungal infeksiyonların tanısında kültür yönteminin avantajları; cins ve tür düzeyinde tanımlama şansı sağlaması, etken olan suş için antifungal duyarlılık testlerinin uygulanabilmesi ve böylece suş düzeyindeki duyarlılık profili farklarının saptanabilmesini de mümkün kılmasıdır.

Dezavantajları ise; duyarlılık ve özgüllüğü değişkendir ve birçok faktörden etkilenmesi, üreme değerlendirilirken kontaminasyon-kolonizasyon-infeksiyon ayırımında kullanabilecek eşik koloni değerlerinin mevcut olmaması ve özellikle küf mantarlarında üreme süresi uzun olduğundan erken tanıya yardımının sınırlı olmasıdır.

İnfeksiyon Bölgesine Göre Uygun Örnek Seçimi ve Kültür Öncesi İşlemler

İnfeksiyon bölgesinden uygun örneğin alınmış olması direkt mikroskopik incelemede olduğu gibi kültür için de, yöntemin duyarlılığını olumlu etkileyen ilk faktördür. Kültürün duyarlılığında, doku örnekleri için kültür öncesi yapılması gereken ön işlemler de önem taşır. Ön işlem olarak genelde önerilen uygulama, kıymalaştırma sonrası ekimdir. Ancak, Mucorales takımında bulunan mantarlara bağlı infeksiyon şüphesinde, özel bir durum olarak, bu mantarların hiflerinin zarar görmemesi için,

yoğun kıymalaştırmadan ve homojenizasyondan kaçınılması ve tercihan dokunun dilimlenerek kültürünün yapılması gerekir.

Kültür İçin Besiyeri Seçimi ve İnkübasyon Koşulları

Sabouraud dekstroz agar, invaziv fungal infeksiyon şüphesinde kültür için kullanılması gereken birinci besiyeridir. Kültür, bakteriyel kontaminasyon ihtimali olan bir klinik örnekten yapılacaksa, Sabouraud dekstroz agara antibiyotik (kloramfenikol, penisilin, streptomisin, gentamisin, vb) eklenebilir. Endemik (gerçek sistemik) mikoz etkeni termal dimorfik mantarların izolasyonunda ise, Sabouraud dekstroz agara ilave olarak beyin kalp infüzyon agarın (BHIA) (kloramfenikol ve gentamisin eklenir. Ek olarak %5-10 koyun kanı da ilave edilebilir) kullanılması önerilmektedir.

Klinik örneklerden ekim yapılan plaklar, invaziv fungal infeksiyon tanısı için, aerobik ortam ve 30-35 °C sıcaklıkta inkübe edilmelidir. Kültürlerin değerlendirilmesi aşamasında, fazla sayıda plağa ekim yapılması ve ekim sırasında bazı özel ekim çizgilerinin kullanılması, kontaminasyonun ekarte edilebilmesinde yardım sağlar.

Kültürlerin Değerlendirilmesi ve Tanımlama

Klinik örneklerden yapılan kültürlerden fırsatçı invaziv mikoz etkeni mantarların izolasyonunda inkübasyon süresi için genel öneri en az 4 haftadır. Olası bir Candida infeksiyonu şüphesiyle mukozadan alınan örneklerde ise, 7 gün süreyle inkübasyon yeterli olmaktadır. Kültürlerin değerlendirilmesi, ilk hafta her gün, bir haftadan uzun inkübasyon gerektiğinde; birinci haftadan sonraki haftalarda, haftada en az 2 gün yapılmalıdır. Özellikle bağışıklığı yetersiz olgulardan alınan örneklerde bir küf mantarı izole edildiğinde, invaziv küf infeksiyonu olasılığı yönünden, tanımlama testlerinin devam ettiği ibaresiyle birlikte bu üreme ön rapor olarak acilen bildirilmelidir.

Kültürde izole edilen maya mantarlarının, cins ve tür düzeyinde tanımlama yapılabilmesi için morfolojik (çimlenme borusu testi, mısır unlu Tween 80 besiyerinde morfolojik görünüm vb.) ve biyokimyasal testlerin yapılması gerekir. Küf mantarının muhtemel tanısında ise, koloni morfolojisi ve mikroskopik özellikler önem taşır. Morfolojik özelliklerin olası bir sonuca ulaştıramadığı veya etkenin hangi türe ait olduğunun gösterilmesinin bizzat gerekli olduğu durumlarda, son yıllarda mantarların

tanımlanmasında bir moleküler yöntem olan MALDI-TOFMS yöntemi de kullanılmakta ve genelde başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Kan Kültürlerinde Mantar İzolasyonu

Ülkemizde fungemi etkeni olarak kandan izole edilmesi öncelikle olarak beklenen başlıca mantarlar; *Candida* türleri, diğer mayalar ve *Fusarium* türleridir.

Fungemi Tanısında Kan Kültürü Alınması ve Kan Kültürünün Duyarlılığı

Kan kültürünün alınmasıyla ilgili standart prensipler mantar izolasyonu için de geçerlidir. Fungemi tanısında kan kültürünün duyarlılığı genelde istenilen oranların altında kalmaktadır.

İnvaziv Fungal Hastalıkların Tanısında Serolojik Tanı Yöntemleri

İFH açısından risk altında olan kişilerde tanıda geç kalındığı ve tedavi başlanmadığı durumlarda mortalite ve morbidite yüksek oranda karşımıza çıkmaktadır (73,74). Klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri İFH tanısında özgül olmayıp, direkt mikroskopik inceleme ve kültür gibi konvasiyonel yöntemlerin de duyarlılığı düşüktür. Bu sebeple İFH tanısında farklı tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmuş ve özellikle *Cryptococcus* kapsül antijeni, galaktomannan (GM), mannan antijen ve/veya anti-mannan antikor, beta-glukan (BG) ile özgül nükleik asit gibi biyolojik belirteçlerin, serum ve diğer vücut sıvılarında gösterilmesi önem kazanmıştır. İFH tanısında kullanılabilen bu biyo-belirteçler, özellikle İFH açısından yüksek riskli hastalarda tarama testleri olarak da kullanılabilir. "European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group" (EORTC/MSG) tarafından oluşturulan İFH tanı kriterlerinde bu biyo-belirteçlerden *Cryptococcus* kapsül antijeni, GM ve BG yer almaktadır (75). Diğer belirteçler ise, tanı standardizasyonu ve validasyonu tam sağlanamadığı için henüz tanı kriterleri arasına alınmamıştır.

c. Galaktomannan Testi

Aspergillus ve diğ er bazı hyalen mantar türlerinin (fusarium, penicillum, paecilomyces türleri gibi) hücre duvarında bulunan GM, bu mantarların üremeleri sırasında ekstrasellüler olarak salgılanabilen (ekzoantijen:ExA) polisakkarit bir moleküldür. Diğ er hyalen mantarlardaki miktarı hem tespit edilemeyecek derecede düşük olması hem de bu mantarlarla geliş en infeksiyonlar oldukça nadir olduğ undan GM testinin İA tanısına spesifik olduğ u kabul edilmektedir (76).

İA tanısı için, lateks aglütinasyon testine göre GM'yi 0,5 ng/ml kadar düşük konsantrasyonlarda saptayabilen monoklonal antikör kullanan bir sandviç ELISA testi lisans almıştır (Platelia Aspergillus, Sonofi Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, France; BioRad, Redmond, Washington) (75). İA açısından yüksek riskli hastalarda GM'nin rolünün araştırıldığı çalışmalar da duyarlılık %67-100, özgüllük ise %86-99 arasında değişmektedir (79). Seri izlem yapıldığında da, GM testinin İA tanısını ortalama 6-14 gün öne çektiğ i gösterilmiştir (77). Hastaların immün durumu, anti-GM antikörlerinin varlığı, diyet, antifungal ve antibakteriyel tedavi, GM testinin performansını ve değ erlendirilmesini etkileyebilmektedir (78).

Bazı çalışmalarda semisentetik beta-laktam antibiyotiklerin (Piperasilin-tazobaktam ve amoksisilin–klavulanik asit gibi) intravenöz kullanılması sırasında yalancı pozitifliklerin olacağı vurgulanmıştır (80,81). Bu yalancı pozitifliğ in nedeni kesin olarak bilinmemekle birlikte, bu antibiyotikler doğal *Penicillium* türlerinde türetilmiş antibiyotikler olup, üretimleri sırasında taşınmış olabilecek GM molekülünün yalancı pozitifliğ e sebep olacağı düşünölmüştür. Ancak bu antibiyotiklere bağı yalancı pozitifliklerin son yıllarda sorun olmadığına dair çalışmalar da mevcuttur (82). Ayrıca; tahıl ürünleri, makarna, ek besleyici gıdalar, gıda üretiminde sıklıkla kullanılan *Aspergillus oryzae*'nin fermentasyon ürünleriyle üretilen soya fasülyesi tüketen kişilerde yanlış pozitiflikler olabilmektedir. Serum dışı sıvılarda özellikle BAL sıvısında GM testinin duyarlılığı yüksekken, özgüllüğü düşüktür.

Aspergillus türlerinden sonra ikinci sırada karşımıza çıkan Fusarium türleri, hyalen fırsatçı küf mantarıdır ve bazı vakalarda GM yüksekliğ ine yol açtığı gösterilmiştir (83).

Aspergillus türleri ile diğ er hyalen küf mantarları hava florasında bol miktarda bulunmaktadır ve özensiz laboratuvar koşullarında çalışılması durumunda yalancı pozitiflikler ortaya çıkabilmektedir. Laboratuvarlarda kontrollü olarak deneyimli ve aynı

kişilerin çalışması bu tür sorunları azaltmaktadır. Diğer önemli bir nokta ise, testin ön ısıtma işlemidir. Isıtma uygun yapılmadığı zaman immünkompleksler açılmayacağından ve proteinler çökmeyeceğinden yalancı negatif sonuçlar alınabilir (84).

Tablo 4: Galaktomannan testinin performansını etkileyen faktörler

• Hematolojik maligniteli ve KİT geçiren nötroopenik hastalarda GM duyarlılık yüksek
• Lokal infeksiyonlarda duyarlılık düşük
• Sık örnek alınarak GM bakılması durumunda duyarlılık yüksek
• İA insidansının > %7 olduğu zaman duyarlılık daha yüksek
• İnfeksiyona neden olan <i>Aspergillus</i> türü <i>A. fumigatus</i> olduğunda duyarlılık düşük
• Antifungal tedavi veya profilaksi alan hastalarda duyarlılık düşük
• Semi-sentetik beta laktam antibiyotiklerin kullanımı durumunda yalancı GM pozitiflikler görülebilir
• Nadir görülen küf mantarları (<i>Fusarium</i>) infeksiyonlarında çapraz reaksiyon görülebilir
• GM içeren besinlerle yalancı pozitiflik görülebilir
• Örneklerin ön işleminin uygun yapılmaması durumunda yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflikler görülebilir

Sonuç olarak GM testi, İA olasılığı yüksek olan hastalarda, radyolojik ve klasik mikrobiyolojik tanı desteğiyle serumda haftada iki gün çalışılmak kaydıyla tarama testi olarak kullanılabilir. Ayrıca GM test sonuçlarının yüksek olması veya antifungal tedaviye rağmen düşmemesi kötü prognoz olarak değerlendirilmelidir. Yapılabildiği durumlarda, BAL GM'nin serum GM'den daha duyarlı olması nedeniyle mutlaka çalışılmalıdır. Günümüzde hematolojik maligniteli ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan küf aktif profilaksi nedeniyle, GM testinin de bu durumdan etkilenmesi, tarama testi olarak kullanılmasını sorgulamakta ve profilaksi altındaki hastalarda radyolojik ve klinik bulgular çıktığında, iki üç gün art arda

çalışılarak tanı amaçlı kullanılması önerilmektedir. Ancak tek başına GM testiyle sonuca varmak hiçbir zaman doğru olmayıp, bütün verilerle tanı değerlendirilmelidir.

d. B-D-glukan Testi

(1→3)-β-D-glukan Candida ve Aspergillus türleri başta olmak üzere birçok maya ve küf mantarının hücre duvar yapısında bulunur. Horseshoe crab olarak bilinen deniz canlısının kan hücrelerinden (Amebocyte) elde edilen Limulus lizat'ın beta glukan ile reaksiyonu temeline dayanır. Klinik çalışmaların önemli bir kısmı kandidiyazisli hastalarda yapılmıştır, aspergillozis ile ilgili veriler kısıtlıdır.

İlk geliştirilen test Japonya orijinli Fungitec-G™ Japonya dışında kullanıma girmeyen beta glukan testidir (Seikagaku Corporation, Japan). Bu test ile 1995'te hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir çalışmada duyarlılığı %90, özgüllüğü %100 bulunmuştur (85). Sınırlı çalışmalarda duyarlılık %55-100, özgüllük %52-100 olarak bildirilmiştir (79, 86). Bakteriyel infeksiyon, siroz, selüloz hemodiyaliz membranları, abdominal cerrahi, kemoterapi ve antibiyotik uygulaması durumlarında yanlış pozitiflikler bildirilmiş olmakla birlikte yalancı pozitiflik değerleri oldukça düşüktür (<%7). Bir mantar türüne spesifik olmaması dezavantajdır. Hücre duvarlarında çok düşük düzeyde BG olan Zygomycetes ve Cyptococcus infeksiyonlarında test sonucu genelde negatiftir. Henüz yeterli klinik veri olmasa da, serolojik testler invazif aspergillozun erken tanısında ümit verici görünmektedir. Uzun vadede özellikle yüksek riskli hasta gruplarında destekleyici tanı yöntemi olarak kullanıma girebilir

e. Aspergillus Nükleik Asitlerini Saptayan Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) Testi

PCR testi, İA'da hızlı tanı imkanı sağlamakta ve Aspergillus yanında diğer fırsatçı mantarları cins düzeyinde saptayabilmektedir (87). PCR'nin duyarlılığı yüksek olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Yanlış pozitiflikler de sıklıkla görülebilmektedir. Ayrıca; örnek tipi (serum, BAL sıvısı), amplifikasyon yöntemi (nested veya konvansiyonel PCR), protokol (real-time kantitatif veya konvansiyonel PCR) ve primer seçimi (Aspergillus veya tüm küf, tüm fungal primerler) gibi konular hala standardize

edilmemiştir. Ticari sistemlerin henüz olmaması İA tanısındaki kullanımını kısıtlamaktadır.

Sonuç olarak; İA tanısında klinik bulgular ile birlikte radyolojik, mikrobiyolojik ve serolojik tanı testlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir. İnvaziv aspergillozun tanısında bir standardizasyon sağlanarak önemli bir ilerleme kaydedilmesine rağmen, Aspergillus infeksiyonlarının üçte birinden fazlasında ölüm öncesi tanı konulamamaktadır (88).

ANTİFUNGAL TEDAVİ STRATEJİLERİ

Antifungal ajanların çeşitliliği ve kullanım kolaylıkları günümüzde fungal infeksiyonların önlenmesinde önemli fırsatlar sunmaktadır. Ancak, antifungal tedavide gelişmelere rağmen İA'da güncel tedavi seçeneklerinin başarısı sınırlı kalmıştır. Konağın immun durumu ve tanı anında infeksiyonun yaygınlığı gibi birçok faktöre bağlı olarak tedavi başarısı değişmektedir. Genel olarak invaziv fungal infeksiyonların önlenmesi ve tedavide başlıca dört strateji uygulanmaktadır; profilaksi, empirik (ateş temelli) antifungal tedavi, preemtif (tanı temelli) antifungal tedavi ve kanıtlanmış fungal infeksiyonun tedavisidir (89).

a. Profilaktik Tedavi

İnvaziv mantar infeksiyonlarının tanısındaki zorluklar, tedavi geciktiğinde mortalite ve morbiditelerinin yüksek seyretmesi, infeksiyon tablosu klinik olarak belirginleştğinde prognozun kötü olması, bu infeksiyonları önlemeye yönelik (profilaktik) yaklaşımları gündeme getirmiştir.

Antifungal profilaksi; İFİ riskli hasta grubunda olan, ancak hiçbir İFİ bulgusu olmayan hastalarda, hastalık gelişmesini önlemek amaçlı antifungal tedavi verilmesidir. Güncel pratikte primer ve sekonder olmak üzere iki çeşit antifungal profilaksi uygulanmaktadır. Primer antifungal profilaksi, daha önce İFİ geçirmemiş riskli hasta grubuna uygulanan profilaksidir. Antifungal profilaksinin etkili olabilmesi için İFİ sıklığının %10-15 olması gereklidir (90). Profilakside kullanılacak ideal antifungalın etkili, uzun süreli kullanımda güvenilir, ucuz, fungisidal, hem oral hem de intravenöz formlarının bulunması istenilen özelliklerdir (91).

Profilaktik antifungal kullanımında başarıyı belirleyen temel faktör doğru hasta seçimidir. Uygulanacak profilaksinin faydasının, ilacın potansiyel yan etkilerine ve direnç sorunu gibi istenmeyen etkilere üstün geleceği iyi belirlenmelidir (92). Örneğin, AML veya MDS nedeniyle indüksiyon tedavisi alan hastalar ve GVHH'si olan allojeneik kök hücre alıcılarında profilaktik olarak posakonazol kullanılmasının invaziv fungal infeksiyonları azalttığı gösterilmiştir (93-94).

Sekonder antifungal profilaksi ise; daha önce İFİ geçirmiş olan hastaların yeniden immün sistem baskılayıcı tedavi almaları durumunda infeksiyonun nüks etmesini engellemek amaçlı verilen profilaksidir (75). Ancak invaziv aspergillozun nüks etmesine neden olan faktörler ve bunu engellemek için yapılması gerekenler henüz tam olarak bilinmemektedir. İnvaziv aspergillozun patogenezinin tam olarak aydınlatılmamış olması bu alandaki araştırmalarda en önemli sorunlardan biridir. Bu nedenle, sekonder profilaksi antifungal tedavi rehberlerinde rutin olarak önerilen bir uygulama değildir (75).

Profilaksi konusunda yapılan ve sayıları giderek artan çalışmaların hemen tamamında İFİ gelişiminin etkili bir şekilde önlenildiği gösterildiğinden, özellikle yüksek riskli hasta grubunda antifungal profilaksi uygulaması yerleşmiş bir uygulama haline gelmiştir. Hangi durumda hangi antifungal ajanın daha iyi koruma sağlayacağına dair de kanıtlar artmaktadır. Ancak yapılan çalışmaların çok azında antifungal profilaksi sağ kalımı artırmıştır. Yine de yüksek ölüm riski düşünüldüğünde, İFİ'nin önlenmesinin sağ kalım üzerine de etkili olacağı söylenebilir. Bu yöndeki çalışmalar ve hasta sayısı arttıkça daha kesin bulgulara ulaşılabilecektir.

b. Empirik Tedavi

İnvaziv fungal hastalığın yüksek morbiditesi ve mortalitesi, nütropenik ateşli hastalarda nütropeni nedeniyle inflamasyon belirtilerinin silik olması, empirik antifungal tedavi yaklaşımının yaygın olarak kabul edilmesine ve uzun yıllar boyunca tek seçenek olarak uygulanmasına neden olmuştur. Tedavinin geciktirilmesi, kötü prognoz nedeniyle pek istenmez ve klinisyen antibiyotik tedavisine yanıtız ateş karşısında, antimikrobiyal tedavinin 3-5. gününde halen ateşi devam eden hastalara empirik antifungal tedaviye başvurur (95). Hastanın ateşini temel kriter olarak kabul eden bu tedavi yaklaşımı "empirik tedavi" olarak adlandırılır. Febril nütropenik hastaların yaklaşık üçte ikisi bu yaklaşımla antifungal tedavi almaktadır. Ancak, empirik antifungal

tedavi prensibinin dezavantajı; gerçekte invaziv fungal hastalığı olmayan birçok hastanın gereksiz yere tedavi edilmesidir. Bu da gereksiz ilaç toksisitesi, ilaç etkileşimleri, yüksek tedavi maliyeti ve ekolojik çevrenin değişerek direncin yerleşmesini beraberinde getirmektedir. Ateş, invaziv mantar infeksiyonuna spesifik bir bulgu olmadığından, tek başına yanıt veya yanıtızlık kriteri olarak kullanmak ve buna dayanarak antifungal tedavi başlamak hataya yol açabilir (96). İnfeksiyöz ve non-infeksiyöz pek çok durum ateş sebebi olabilir. Empirik tedavinin fungal infeksiyonlarının erken tedavisinde başarı sağladığı tezi de tartışmalı bir konudur. Nötropenik hastalarda ateş olmaksızın mantar infeksiyonu tespit edilebilmektedir (97). Empirik tedavi yaklaşımının dezavantajları ve tanı olanaklarının gelişmesiyle birlikte “preemptif tedavi” yaklaşımı ortaya çıkmıştır.

c. Preemptif Tedavi

Preemptif tedavide yaklaşım; steril bir bölgeden veya doku örneklerinden patojenin izole edilmediği ancak klinik ve/veya laboratuvar bulgularının invaziv fungal hastalık düşündürdüğü durumda tedavi uygulanmasıdır (98).

Bu yaklaşımda empirik tedaviden farklı olarak, ateş yerine invaziv mantar infeksiyonunu gösteren daha net kanıtlar aranmakta ve tedavi buna göre planlanmaktadır. Bu kanıtlar; kültür dışı mikrobiyolojik yöntemler (KDMY) veya radyolojik incelemelerle ortaya konulan bulgulardır (98). Günümüzde pratikte kullanılacak KDMY; serum galaktomannan düzeyi ölçümü, serum beta-D-glukan düzeyi ölçümü ve polimeraz zincir reaksiyonu ile fungal DNA gösterilmesidir. Bu yöntemlerin invaziv mantar infeksiyonunu göstermede birbirlerine göre avantajlı veya dezavantajlı yönleri vardır (98). Preemptif tedavi hastaları gereksiz antifungal tedavinin yan etkilerinden ve ilaç etkileşimlerinden korumakla birlikte, bazı hastalarda tedavide geç kalmaya sebep olabilir. Ümit verici bir yaklaşım olmakla beraber, henüz preemptif tedavi algoritmasında (hastaların nasıl izlenecekleri, hangi biyolojik belirtecin ne zaman ve hangi sıklıkta çalışılacağı, görüntüleme testlerine ne zaman başvurulacağı, negatif olması durumunda ne sıklıkta tekrarlanacağı, hangi antifungal ilacın kullanılacağı ve tedavinin nasıl izlenip ne zaman sonlandırılacağı) görüş birliği yoktur. Bu nedenle “empirik tedavi mi, yoksa preemptif tedavi mi daha üstündür?” sorusunun yanıtı kesin olarak verilememektedir. Pre-emptif tedavi, antifungal tedavi kılavuzlarında da belirsizliğini korumaktadır ve daha fazla çalışma yapılması gerektiğini vurgulamıştır.

Neticede, invaziv fungal hastalık prevalansının $\geq 7\%$ olduğu, biyobelirteç sonuçlarının 24 saat içinde alınabildiği, BT'ye hızlı erişimin mümkün olduğu küflere etkin profilaksi almayan nötropenik hastalarda preemtif tedavi tercih edilebilir bir tedavi yaklaşımıdır.

d. Kanıtlanmış Etkene Yönelik Fungal İnfeksiyon Tedavisi

Belirleyici kesin bir mikolojik kanıt varlığında verilen tedavi yaklaşımıdır.

İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTİFUNGAL İLAÇLAR

İmmün sistemi baskılanmış ya da altta yatan hastalığı olan kritik hastalarda invaziv mantar infeksiyonlarının gerek tedavi yanıtlarındaki sorunlar, gerekse kullanılan ilaçların etkileşimleri ve yan etki profilleri nedeniyle en uygun zamanda doğru tedavinin başlanması önemlidir. Günümüzde mevcut olan ve sistemik mantar infeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antifungal ilaçlar fungus hücre duvarına, hücre membranına, sitoplazmik membrana etkilerine göre ayrılmışlardır. Başlıca 4 grup ilaç kullanılmaktadır; poliyen grubu antifungal ilaçlar (AmB), azol deriveleri (imidazoller ve triazoller), nükleik asit sentez inhibitörleri (5fluorositozin) ve hücre duvarına etkili ajanlar (Ekinokandinler).

a. POLYENLER

Nistatin ve Amfoterisin B'nin yer aldığı geniş spektrumlu antifungal ajanlardır. Bu grup ilaçlardan en eskisi AmB-deoksikolat olup invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde, ilk rehberlerde onaylanmış standart ilaçtır ve yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bu ilaçla karşılaştırılmıştır (99).

AMFOTERİSİN B (AmB) 1955 yılında *Streptomyces nodosus*'tan elde edilmiş bir antifungaldir. Polyenler, fungal sitoplazmik membranda bulunan ergosterole bağlanır ve porların açılmasıyla membran bütünlüğünü ortadan kaldırıp, hücre içi Mg, şeker ve metabolitlerin hücre dışına sızmasına ve hücre ölümüne neden olur (100). Diğer etki mekanizması *C. albicans* için proton pompa inhibisyonu ve membran lipid peroksidasyonunun indüksiyonudur (101). Fungal membranın primer sterolu olan

ergosterol üzerine yüksek duyarlılığı mevcuttur. Fungal ergosterolün yanı sıra insan hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden, ilaca bağlı akut ve kronik toksisite görülebilmektedir. En önemli yan etkileri böbrek üzerine bildirilmiştir. Amb deoksikolatın yan etkileri azaltmak amacı ile ilacın lipid bazlı 3 farklı formülasyonu geliştirilmiştir: lipozomal AmB(L-AmB), AmB lipid kompleks (ABLC) ve AmB koloidal dispersiyon (ABCD). Bu formülasyonlarda antifungal etkinlik benzer, ancak nefrotoksisite düşüktür (102).

ETKİ SPEKTRUMU

AmB; kandida, aspergillus, mukor, kriptokok gibi insanlarda infeksiyon nedeni birçok mantara ve Leishmania gibi bazı protozon infeksiyonuna etkilidir. *Candida lusitanae*, *Trichosporon spp*, *Geotrichum spp*, *Scedoporium apiospermum* gibi dermatomikoza neden olan bazı türlere etkisi zayıf ya da dirençlidir. *Fusarium*, *Pseudallesheria boydii*, *Sporothrix schenkii*; AmB'ye dirençlidir.

Oral yolla ve intramuskuler emilimi iyi değildir. İntravenöz (IV) yolla kullanılan AmB invaziv fungal infeksiyonlarda iyi bir seçenektir. IV enjeksiyon sonrası plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır.

AmB, nötral pH'da suda çözünmemektedir. IV uygulama için, sodyum deoksilat ile koloidal çözelti hazırlanır. %5 glukoz solüsyonunda uygulanır. Yarılanma zamanı 24-48 saat, eliminasyon yarılanma zamanı 5 güne kadar uzayabilir. Karaciğer (%14-41), akciğer (%1-6) ve böbrekte (%0.3-2) yüksek konsantrasyonda bulunur. Plevra, periton, eklem sıvısı ve humor aköze geçişi azdır. Safra ve renal yolla atılımı önemsizdir. Metabolik yolu iyi bilinmemektedir. Diyalizle temizlenmesi net değildir (103).

Klasik AmB; infeksiyonun şiddetine, etkene, böbrek fonksiyonuna, ilaç toleransına göre 0.5-1.5 mg/kg olarak 2-4 saatte IV infüzyonla kullanılır. İnfüzyon ilişkili yan etkiler; bulantı, kusma, ateş, titreme, enjeksiyon yerinde ağrı, GİS rahatsızlık, tromboflebit, bronkospazm, hipotansiyon, hipokalemi olarak bildirilmiştir (101).

AmB uygulanmasında uzun süreli infüzyon yan etkileri azaltmaktadır. Yan etkileri azaltmak için premedikasyon; asetaminofen, meperidin, klorfeniraminle yapılabilir.

İnvaziv fungal infeksiyonların prevalansı ve mikrobiyal spektrumunda değişiklikler nedeniyle AmB günümüzde uygun ve geniş spektrumlu bir alternatif olarak

bilinmektedir. Bahsedilen yan etkiler nedeniyle klasik formun kullanılması artık önerilmemektedir.

Lipid formulasyonlar ile AmB arasında klinik etkinlik açısından önemli farklılıklar gösterilmemiş, ancak güvenlik açısından lipid formülasyonlar lehine fark saptanmıştır. Lipid formülasyonda renal toksisite daha azdır ve daha yüksek dozlara ulaşabilmektedir.

Lipid formülasyonlar arasında da farklı farmakokinetik parametreler belirlenmiştir.

Üç lipid formülasyon arasında en güvenilir olanı lipozomal AmB'dir. Küçük, sferik lipozom nedeniyle diğer AmB preparatlarından farmokokinetiği farklıdır ve serum konsantrasyonu daha yüksek bildirilmiştir. Küçük çapı nedeniyle dolaşımda uzun süre kalarak lipozomal AmB konvansiyonel formdan daha yüksek plazma konsantrasyonu oluşturur. Eğri altında kalan alan daha yüksektir. Lipozomal AmB; karaciğer, dalak, böbrek ve akciğerde yüksek düzeyde bulunur. Mekanizması tam anlaşılamamış olmakla birlikte immunomodülatör etkili olduğu düşünülmektedir. Önerilen doz 3-5 mg/kg/gündür (100).

Febril nötropenide; Infectious Diseases Society of America (IDSA), The European Conference on Information Literacy (ECIL), İngiltere kılavuzlarında empirik tedavide AI kanıt düzeyinde, 1-3 mg/kg/gün dozda önerilmiştir. İnvaziv aspergillozda ve kandidemide çocuk ve erişkinde rehberlerde kullanımı önerilmiştir. Visseral layşmanyozda 3-4 mg/kg/gün ile başarılı sonuçlar alınmıştır, relaps gözlenmemiştir. Mukormikozda daha yüksek dozlarda kullanılmalıdır, 3-5 mg/kg/gün önerilir. Mukormikozda klinik sonuçları iyidir (104).

İnfüzyon ilişkili reaksiyon lipozomal AmB ile düşük bulunurken; ABLC ile klasik form arasında infüzyon ilişkili reaksiyon benzer, hatta ABCL de daha fazla bildirilmiştir.

Febril nötropenik hastalarda klasik AmB ile lipid formülasyon kullanımında beklenen yaşam süresi yönünden fark bulunmamış, ancak klasik AmB ile daha fazla breakthrough bildirilmiştir.

HIV pozitif histoplazmozlu hastada lipid formülasyonun daha etkili öngörülmüş, kriptokokozda ise klasik AmB ile benzer etkili bulunmuştur.

Bu ajanlarla tedavi maliyetleri başlangıçta yüksek iken, günümüzde ilaç fiyatında azalma gözlenmektedir. Etkinliği ve güvenlik profili nedenleriyle antifungal ilaçlar arasında önemli bir yere sahiptir (105).

b. AZOLLER

Fungal infeksiyonların tedavisinde önemli ilaç seçeneklerinden biri de azollerdir. Sistemik kullanılan azoller iki grupta belirlenmiştir: Triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) ve imidazoller (ketokonazol) (106). Azoller, mantar hücre membranında lanosterolü ergosterole çevirmekten sorumlu lanosterol demetilaz enzimi ilişkileri ile ergosterol biyosentezini bozarlar ve biriken steroller hücre fonksiyonlarını bozarak hücrenin ölümüne yol açarlar (76,107). Azoller hücre membranında permeabilite artışı ile önemli hasara, hücre ölümü ve lizise neden olurlar. Birçok fungal patojene etkilidirler. Şiddetli mantar infeksiyonları için, örneğin invaziv aspergilloz gibi durumlarda ikinci jenerasyon yeni azol preparatlarından olan vorikonazol standart seçeneklerdir (106). Azoller genellikle kandida türlerine karşı fungistatik, vorikonazol aspergillus türlerine karşı fungisidiktir.

Triazoller; flukonazol, itrakonazol, vorikonazol ve posakonazolü içerir. Bu ilaçlar için; absorpsiyon, metabolizma, atılım farklılıkları vardır. Dozları hastalığın şiddetine göre düzenlenmelidir, bu ajanların seçiminde hasta popülasyonu dikkate alınmalıdır (108). İtrakonazol alan hastalarda sistemik mikozların tedavisinde, serum konsantrasyonu izlenmelidir. Vorikonazol ve posakonazol için de standart bir uygulama olmamasına rağmen, şiddetli infeksiyonu olan hastalarda kullanımı sırasında ilaç dozu ve toksisitesi açısından dikkat edilmelidir.

Flukonazol

Flukonazol; iyi tolere edilen, yan etkileri az, orofarengeal ve vajinal kandidiyaza da etkili, kemik iliği transplantasyonu yapılmış nötropenik hastalarda profilakside ve HIV hastalarında antifungal profilaksi ve tedavide kullanılan antifungal ajandır. Kriptokoklara etkisi iyidir. Flukonazol bazı sistemik mantarlara karşı da (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides* ve *Paracoccidioides* spp.) klinik olarak etkilidir. Bununla birlikte *C.glabrata*'ya düşük etkili, *C.krusei*' ye etkisizdir (109).

Flukonazol, kandida ve kriptokok gibi fungal infeksiyonun tedavisinde düşük maliyeti ile uygun bir seçenektir. İlaç etkileşimleri azdır, ancak küflere karşı aktivitesi yoktur (110).

Hem oral hem de IV yolla kullanımı mevcuttur. Oral kullanımda biyoyararlanımı yüksektir. Absorpsiyonu gıdalardan etkilenmez. Yarılanma süresi uzundur, bu nedenle

günde tek doz olarak önerilir. İdrarla değişmeden atılır. Renal fonksiyona göre doz ayarlanmalıdır. BOS'a geçişi iyidir. Uzun süre yüksek doz kullanımına bağlı geçici alopesi bildirilmiştir. Rutinde terapötik ilaç izlemi önerilmez. Ancak santral sinir sistemi enfeksiyonu tedavisi sırasında, duyarlılığı azalmış izolatların tedavisinde, absorpsiyonun suboptimal olduğu hastalarda, özellikle prematüre olan invaziv kandidiyazlı yenidoğanlarda terapötik ilaç izlemi düşünülebilir.

Ketokonazol

Endemik mikozlara, dermatofitlere ve kandida türlerine etkilidir. 2013 yılında FDA, oral ketokonazolün ciddi ve ölümcül hepatotoksisite riski nedeniyle, herhangi bir fungal enfeksiyonun ilk basamak tedavisinde kullanılmamasını ve sadece alternatif tedaviler tolere edilemediğinde ya da uygun olmadığında, ketokonazolün potansiyel yararlarının potansiyel risklerinden fazla olduğu durumlarda kullanılmasını önermiştir. Ketokonazol tablet, diğer tedavilerin başarısız olduğu veya bu tedavilere tolerans geliştirmiş hastalarda sistemik fungal enfeksiyonların (blastomikozis, koksidioidomikozis, histoplazmozis, kromomikozis ve parakoksidioidomikozis) tedavisinde endikedir. Kandida ve dermatofit enfeksiyonları endikasyondan çıkarılmıştır. Sadece oral, krem, jel, köpük ve şampuan şeklinde kullanılır.

Oral emilimi değişkindir. Optimal emilim için asidik gastrik pH gerekir (111). BOS'a geçişi az, idrarla atılımı %10 civarındadır. Ketakonazolün serebrospinal sıvıya penetrasyonu zayıf olduğundan fungal menenjit tedavisinde oral ketokonazol kullanılmamalıdır şeklinde kısıtlanmıştır. Diğer azollere göre GİS intoleransı daha fazladır. H2 reseptör blokerleri ve antiasitle alımında emilimi azalır. CYP3A4'ün potent inhibitörüdür. Hepatotoksisite, adrenal yetmezlik ve hayatı tehdit edici QT uzamasına ve nadiren torsades de pointes'e yol açabilen ilaç etkileşmeleri dikkatle izlenmelidir. Hepatite neden olabilir. Topikal uygulamada pirürit, şiddetli irritasyona neden olabilir.

Itrakonazol

Aspergillus spp, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida spp*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Penicillium marneffe*, *Scedesporium apiospermium*, *Sporothrix schenckii*, *Malassezia furfur* ve dermatofitlere etkili flukonazolden daha geniş spektrumludur (110). Oral

kapsül ve solüsyon şeklinde kullanılabilir. Bazı ülkelerde IV formulasyonu da bulunmaktadır. Biyoyaralanım solüsyon formunda biraz daha yüksektir. Solüsyon formunun aç karnına alınması, kapsüllerin asit içeren besinlerle birlikte alınması önerilir.

Günde tek doz 200 mg önerilir. Geniş spektrumu nedeniyle kullanımı uygundur; ancak değişken biyoyaralanımı, ilaç etkileşimleri şiddetli infeksiyonu olan hastalarda bu ajanın kullanımını kısıtlamaktadır (112). 400 mg/gün üzerinde dozda biyoyaralanımı artırmak için bölünerek uygulanmalıdır. Günde üç kez 200 mg yükleme dozunu takiben günde bir veya iki kez kullanılır (113).

Sadece şiddetli infeksiyon ve amfoterisin B'ye tolerans geliştiren suşlar için saklanmalıdır. Böbrek fonksiyon bozukluklarında doz ayarlaması gerekmez. Karaciğerde metabolize olur, hidroksi metabolitinin antifungal aktivitesi devam eder.

IV formu kreatinin klerensi > 30 ml/min ise kullanılabilir. Bulantı, kusma, kaşıntı, döküntü, AST ve ALT yüksekliği, %1-5 oranında hepatit, hipokalemi, hipertansiyon, periferik ödem görülebilir (114). İtrakonazol solüsyon orofarengeal ve özefageal kandidiyazda 200 mg/gün, alerjik bronkopulmoner aspergillozda 2 kez 200 mg/gün, histoplazmoz ve blastomikozda 200-400 mg/gün, koksidiyomikozda 200 mg, günde iki veya üç kez olacak şekilde önerilir. Aspergilloz, blastomikoz ve histoplazmoz tedavisinde ilaç düzeyleri izlenmelidir.

Vorikonazol

Vorikonazol; *Aspergillus*, *Scedosporium apiospermum* ve *Fusarium* türlerine etkili, sitokrom P450 (CYP) bağımlı bir enzim olan 14- α sterol demetilazı inhibe ederek fungus hücre membranını bozarak fungal büyümeyi durduran, FDA tarafından 2002 tarihinde onay alan, sentetik ikinci jenerasyon geniş spektrumlu sentetik flukonazol türevidir. Flukonazolde mevcut olan triazol kısmı floropirimidin grubu ile değiştirilmiş ve propanol zincirine bir metil grubu eklenerek vorikonazol elde edilmiştir (115). Flukonazole rezistan *Candida glabrata* ve *Candida krusei*'ye karşı da invitro aktiviteye sahiptir. Vorikonazol; şiddetli immunsupresyonu olan hastalarda aspergillozun primer ve kurtarma tedavisinde, nötropenik olmayan hastalarda *Candida* spp kökenli dissemine enfeksiyonlarda ve diğer antifungal tedavilere refrakter veya intolerans gelişmiş scedosporiosis ve fusariosis vakalarında kullanılır (116). Mukor ve Rhizopus gibi zigomisetlere karşı etkisizdir. Vorikonazolun vücutta dağılımı iyidir, kan-beyin

bariyerini önemli ölçüde geçer. İlaç farmokokinetikleri, ilaç etkileşimleri, rölatif önemli yan etkilerin izlenmesi önemlidir (110). Vorikonazol aynı zamanda CYP450 3A4 inhibitörüdür. Asyalı popülasyonun %15-20'sinde CYP2C19 gen polimorfizminin olduğu bildirilmiştir. Bu enzim inhibitörleri veya stimülatörlerinin vorikonazol kinetiklerini etkilemesi beklenmelidir (117). Siklosporin, rifampisin, fenitoin, karbamazepin, ritonavir, uzun etkili barbitüratlar ve sirolimus alan hastalarda vorikonazol kullanımından kaçınılmalıdır (118). Vorikonazol, intravenöz infüzyonla veya oral yolla kullanılabilir. IV yolla tedavi şiddetli infeksiyonda tercih edilmelidir. Vorikonazolun biyoyararlanımı yüksektir (%90). Oral tedavi aç karnına kullanılmalıdır. Oral formülasyonda standart dozun sağlanması önemlidir, düşük dozda tedavi yetersiz olabilir, aksine yüksek dozda nörotoksisiteye neden olabilir. İlaç etkileşmelerinde ve 40 kg altında hastalarda doz azaltılması gerekir. Başlangıçta hem oral hem de IV kullanım için yükleme dozu gerekir. Yükleme dozu: IV:6 mg/kg 12 saatte 1,2 doz; oral:400 mg, 12 saatte bir, 2 doz, idame doz: IV 3-4 mg/kg 12 saate bir; oral 200 mg 12 saatte bir önerilir. Başlangıç tedaviye yanıtız veya dirençli patojen varlığında oral doz 300 mg 12 saatte bire çıkarılır. Vorikonazolün yoğun metabolizasyonu dikkate alındığında yükleme dozundan sonra hafif ve orta kronik hepatik yetmezlikte doz azaltılması önerilir. Sirozlu hastalarda (Child-Pugh sınıfı C olanlar) kullanım ise kontrendikedir. Doz artışı serum konsantrasyonunda önemli artışa ve yarılanma zamanının artmasına neden olur. Doz artırma klinik yanıtı etkilemeyeceği gibi, vorikonazol ilişkili toksisiteye neden olabileceğinden dikkat edilmelidir (119).

Verilen vorikonazol dozunun büyük çoğunluğu (%98) metabolitleri halinde olmak üzere 48 saat içerisinde atılır. Bir intravenöz doz vorikonazolün %76,9'u ve bir oral doz vorikonazolün de %79,8'i böbrek yolu ile itrah edilir. Kalan yaklaşık %20'lik kısım da feçes ile atılır (119). İlacın atılımı böbrek yetmezliği durumlarından etkilenmez. Bununla birlikte, vorikonazolün intravenöz formülasyonu böbreklerce salgılanan sülfobutil eter β -siklodekstrin sodyum içerisinde çözünme özelliği gösterir. Bu durum, böbrek yetersizliği durumlarında (CrCl <50 mL/min) doz ayarlamasını gerekli kılar (120). Bu nedenle bu tür durumlarda ilacın oral formunun kullanılması önerilir. Ayrıca peritoneal diyalize giren hastalardan elde edilen veriler, bu hastalarda doz ayarlamasının gerekli olmadığını göstermiştir (121). Vorikonazolun özellikle uzun süre kullanımında, >5.5 mcg/mL üzerinde yüksek doz serum konsantrasyonuyla ilişkili %19 oranında geçici görme değişikliği, fotofobi, %2 oranında fotosensitivite, görsel halüsinasyon, konfüzyon, ajitasyon, myoklonik hareket gibi nörolojik bulgular, döküntü

ve %7 oranında periostit, kardiyak toksisite QT uzaması gibi yan etkiler bildirilmiştir (122). En sık görülenler transaminaz enzim düzeylerinde hafif yükselme ve görme ile ilgili rahatsızlıklar, kızarıklıklar ve gastrointestinal semptomlardır. Periostit varlığında FDA tarafından ilacın kesilmesi önerilmiştir. Takrolimusla kullanımda nadir periferik demiyelizan nöropatiye dikkat edilmelidir (123).

Posakonazol

Geniş spektrumlu bir antifungal ilaçtır. Diğer azollere karşı dirençli *Candida* spp, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp, *Rhizopus* spp, *Bacillus dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum* ile diğer fırsatçı filamentöz ve dimorfik mantarlara etkilidir (125). Trichosporon türlerine karşı in vitro fungistatik aktiviteye sahiptir (126). Yapısal olarak itrakonazole benzeyen bir ilaçtır. İtrakonazolda fenil halkası üzerinde bulunan klor sübstitüentleri flor ve dioksolan halkası da furan ile yer değiştirmiştir. İtrakonazol ve flukonazole dirençli olanlar dahil orafarenks kandida infeksiyonunda 2006'da FDA tarafından onaylanmıştır. *Aspergillus* türlerine karşı etkili bir ilaç olduğundan, invaziv aspergilloz profilaksisinde, 13 yaş üzeri yüksek risk grubunda olan hastalarda kandida infeksiyonlarında, GVHH olan KİT hastalarında ve yüksek risk grubunda yer alan hematolojik malignansi ve kemoterapi nedeniyle uzamış nütropeni olanlarda onay almıştır (75).

Günümüzde, halen sadece oral yoldan kullanılabilmesi major dezavantajdır; çünkü ciddi vakalarda intravenöz olarak kullanılması mümkün değildir. Optimal güvenlik profiline sahiptir. İlacın metabolizasyonu esasen karaciğerde glukuronidasyona uğrama şeklinde gerçekleşir. Metabolitleri inaktiftir. Bu parçalanma ürünleri %70,6-77 oranında feçes içerisine atılır. Renal atılım, minör eliminasyon yolağı olduğundan idrarda metabolitlerin bulunma oranı daha düşüktür. Posakonazolün karaciğerde metabolize olması, böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda amfoterisin B'ye uygun bir alternatif olmasını sağlamaktadır. Ayrıca, posakonazol hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz. CYP4503A4 substratı olmamasına rağmen, posakonazol bu enzimi inhibe eder. Bu yolla metabolize olan ajanlarla etkileşir. Bu substratlarla kullanımda dikkatli olunmalıdır (127).

Şiddetli aspergillozda ilaç düzeyi izlemi önerilir. Profilakside >0.5 mcg/mL, şiddetli infeksiyonda >0.7 mcg/mL doz önerilir. Posakonazol başlangıçta sadece oral süspansiyon olarak, günde 3 kez 200 mg önerilmiştir. Sınırlı sayıda çalışmada

zigomiçet ve invaziv aspergillozun kurtarma tedavisinde ve koksidioidomikoziste kurtarma tedavisinde önerilmiştir. Mukormikoz veya diğer İFİ için kurtarma tedavisinde oral süspansiyon 4 kez 200 mg, yağlı yiyeceklerle birlikte alınır. Posakonazolün mide boş iken biyoyararlanımı %8-47 iken yağ içeriği yüksek bir öğünden sonra alındığında biyoyararlanımı %400 artmaktadır. Günlük birden fazla doz alınması, yağlı yiyeceklerle alınma zorunluluğu kullanımda zorluklardır (128).

Oral süspansiyonun tolere edilemediği durumlar için uzun salınlı tablet kullanımı ya da ek gıdalarla alınması önerilmiştir. 2013 yılında FDA tarafından 300 mg/gün yavaş salınlı tabletleri GVHH'li transplant alıcıları ile uzamış kemoterapinin indüklediği nötropeni gibi yüksek riskli durumlarda invaziv aspergilloz ve kandida infeksiyonlarının profilaksisi için 13 yaş altı çocuklarda da onaylanmıştır. Süspansiyona üstünlüğü yiyeceklerle alınma zorunluluğunun olmamasıdır. 2014 yılında invaziv aspergilloz ve kandida infeksiyonları için 18 yaş üzerinde yüksek riskli hastalarda IV formülasyonu onaylanmıştır (129). Ülkemizde sadece süspansiyon formu bulunmaktadır.

c- Ekinokandinler

En yeni antifungal ilaç sınıfı olan ekinokandinler; yapısal olarak siklik heksapeptid antibiyotiklere benzer, asil lipid yan zincirlerle modifiye edilmiştir. Üç semisentetik ekinokandin klinik kullanım için geliştirilmiştir; kaspofungin, mikafungin, anidulafungin. Mevcut üç ilaç da suda çözüneme özelliği gösterir ve oral biyoyararlanımı sınırlı olduğundan sadece intravenöz kullanıma uygundur. *Candida* spp. ve *Aspergillus* spp. gibi birçok patojenik mantarın hücre duvarının önemli bir biyopolimeri olan (1,3)- β -D-glukanın sentezini sağlayan (1,3)- β -D-glukan sentaz enzimini inhibe ederler ve hücre duvarı gelişmesini durdurur; bu da ozmotik değişkenlik ve duyarlı maya hücrelerinin ölümü ile sonuçlanır (130). Özellikle kandida gibi mantarlarda hücre duvarında yaklaşık %30-60 oranında bulunan 1-3 beta-D glukan sentez kompleksi ile yarışarak hücre duvarı sentezini duyarlı mantarlarda inhibe eder. Kandidalarda fungisidal etki oluşurken küflerde fungistatik etki meydana gelir. *Candida glabrata* ve *C. krusei* gibi azol direnci görülen türler dahil tüm kandida türlerine etkindir. *C. glabrata* için sporodik olarak ekinokandin direnci bildirilmiştir. Flukonazol dirençli kandida türleri için de etkin bir seçenektir. *C. neoformans* ve *B. dermatitidis* farklı

glukan polimer kompozisyonuna sahip oldukları için ekinokandinlere dirençlidir. (1,3)- β -D-glukan sentaz enzimi memeli hücrelerinde bulunmaz, bu yüzden ekinokandinlerin insana toksisiteleri minimaldir. Proteinlere yüksek oranda bağlanırlar ve BOS, idrar ve göze geçişleri düşüktür. Diğer antifungallerden farklı olarak Sitokrom p450 enzim sistemi üzerinde primer etkileri olmadığı için ilaç etkileşimleri daha azdır. Ekinokandinler arasında çapraz direnç belirlenmemiştir (131). Ekinokandinler konsantrasyona bağlı fungisidal etki gösterir. Kandida için fungisidal etki eğri altında kalan alanın/MIC ile ilişkisine bağlıdır. Bu durum aspergillus için net değildir (132).

Ekinokandinin böbrek fonksiyon yetersizliği olan, hemodiyalize giren hastalarda veya devamlı veno-venöz diyaliz yapılanlar da dahil doz azaltılması gerekmez.

Biyofilm oluşturan *C.albicans* suşlarında ekinokandinlerin in vitro etkili olduğu görülmüştür (133). Bu nedenle protez, katater infeksiyonlarında, tekrarlayan kandidemilerde yararlı olabileceği öngörülebilir ancak; in vivo çalışmalara gereksinim vardır.

Her üç ekinokandin FDA tarafından erişkinde, kaspofungin ise üç ay üzerinde çocuklarda da özefageal kandidiyaz ve invaziv kandidiyaz tanısı için onay almıştır. Çoğunlukla yoğun bakım hastası ve nütropenik hastalarda invaziv kandidiyazda kullanılır. Mikafungin, KİT hastalarında kandida profilaksisinde erişkin hastada onaylıdır.

Nütropenili hastalarda orijini bilinmeyen ateşin empirik tedavisi için de önerilir. Özellikle nütropenik ve kritik hastalığı olanlarda invaziv kandidiyaz tedavisi için, daha az sıklıkta aspergilloz kurtarma tedavisinde önerilir (134).

Ekinokandinler aspergillus orta derecede ya da zayıf etkilidir. İn vitro koşullarda Aspergillus üremelerinin inhibe olduğu gösterilmiştir. MIC düzeyleri aspergillus için farklı belirlenmiştir. Düşük konsantrasyonda ekinokandinle hif formatında üreme görülmüştür. Diğer küf infeksiyonlarının tedavisinde kullanımı önerilmez.

Renal ve hepatik toksisiteleri ve yan etkileri diğer sistemik antifungallere göre nispeten olarak düşüktür. Transaminaz enzim düzeylerinde ve alkalin fosfatazda orta derecede artış görülür. İnfüzyon ilişkili yan etkiler nadir olarak bildirilmiştir.

Ekinokandinler gebelik kategorisinde C grubunda yer alır, gebelikte ancak potansiyel yarar söz konusu ise kullanılır. Bilinen mutajenik veya genotoksik

potansiyeli yoktur. Laktasyonda kullanımları da gebelikteki gibi potansiyel yararı göz önüne alınarak kullanılır.

Kaspofungin

Kaspofungin diğer antifungal tedavilere dirençli invazif aspergillozis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından 2001 yılında onaylanmıştır (IA). Daha sonra *Candida* spp.'nin etkeni olduğu özofajial kandidiazis, intra-abdominal abseler, peritonit ve plevra boşluğu enfeksiyonları, kandidemi tedavisi ve nötropenili hastalarda orijini bilinmeyen ateşin empirik tedavisi için de onay almıştır (118).

Kaspofunginin oral emilimi düşük, IV infüzyonunun yarılanma zamanı 27-50 saattir. Kaspofungin ilk gün, bir defada 70 mg dozunda uygulanır. İdame dozu ise hastanın ağırlığına göre belirlenir. 80 kg'ın üzerindeki hastalar günde 70 mg, altındaki hastalar ise günde 50 mg'lık doz olarak tedaviyi sürdürür (135). Orta derecede hepatik yetmezliği olan hastalarda yükleme dozunu takiben uygulanacak günlük idame dozu 35 mg'a düşürülmelidir. Renal yetmezliği olan hastalarda ise doz ayarlamasına gerek yoktur. Peritoneal diyaliz ile uzaklaştırılmaz (136).

Kaspofungin, sitokrom P450 sisteminin kötü bir substratı olduğu için çok sayıda ilaç ile etkileşmez ancak; rifampin, karbamazepin, fenitoin, deksametazon ve antiviral ilaçlardan nevirapin ve efavirenz ile etkileşir. Eğer hasta bu tedavileri almak zorunda ise kaspofunginin idame dozu 70 mg/güne artırılmalıdır. OAT-1B1 gibi transport edici polipeptidler kaspofunginle ilaç etkileşmesinde rol oynayabilir. Siklosporin, kaspofunginle bu yolla etkileşir. Kaspofunginin plazma konsantrasyonu %35 oranında artar. Birlikte kullanımda karaciğer fonksiyon testi yakından izlenmelidir. Rifampisin ise kaspofungin seviyesinde artma veya azalmaya yol açabilir. Kaspofungin, takrolimus ilaç düzeyini %20 oranında azaltır, bu nedenle takrolimus düzeyleri yakından izlenmelidir (137).

Anidulafungin

Anidulafungin, *A. nidulans*'tan derive edilmiş, ilk keşfedilen ve FDA onayı almış son ekinokandin grubu üyesi bir lipoproteindir. Diğer ekinokandinlerden farkı sağlayan, yapısındaki lipofilik yan zincir ilaç aktivitesi ile doğrudan ilişkilidir. *Candida* türlerine karşı fungisidal aktivite gösterirken, *aspergillus* türlerine karşı fungistatiktir. 2006

yılında *Candida spp*'nin etkeni olduğu özofageal kandidiyaz, kandidemi, peritonit ve intra-abdominal abselerin tedavisinde kullanılmak üzere onay almıştır (118). Dağılım hacmi 30-50 L, yarılanma ömrü 26.5 saattir, klerens 1 L/saat plazma proteinlerine bağlanma >%99 oranındadır. Yarılanma zamanı 40-50 saattir. Anidulafungin metabolize olmaz, bunun yerine yavaş spontan degrades olur. Özofageal kandidiyaz tedavisinde ilk gün bir defada 100 mg anidulafungin yükleme dozu verilir. Bu dozu takiben uygulanan günlük bakım dozu 50 mg'dır. Hepatik ve renal yetmezlikte doz azaltılması gerekli değildir (138). Bilinen ilaç etkileşimi olmaması kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Gebelik kategorisi C'dir.

Mikafungin

Genel olarak kaspofungin ile aynı antifungal aktivite spektrumuna sahip, tüm kandida türlerine fungusit, aspergillus türlerine de fungistatik etkili, *Paecilomyces spp.* ve *penicillium* türlerine etkisi azdır. FDA tarafından 2005 yılında özofageal kandidiyaz tedavisi ve kök hücre transplantasyonu geçirmiş hastalarda profilaksi için onaylanmıştır. Kriptokok ve mukora etkisizdir. Mikafunginin yarılanma zamanı 15 saattir. Hepatik yolla metabolize olur. Kreatinin klerensi 15 ml/dk'dan daha büyük olan hastalarda ve Child-Pugh sınıfı B veya daha düşük olan hepatik yetmezlik hastalarında doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer yetmezliğinde kullanma önerisi yoktur (139).

Mikafungin kandidemi, invaziv kandidiyaz, IV tedavi gereken özofajiyal kandidiyaz, KİT hastalarında; kandida profilaksisinde önerilir. Mikafungin aspergillus türlerine (özellikle kurtarma tedavisinde) etkilidir. Ancak bu konuda randomize kontrollü çalışma yoktur. IDSA rehberinde mikafungin aspergillus kurtarma tedavisinde önerilmiştir.

Mikafungin özofageal kandidiyazlı hastalarda günde 150 mg, İnvazif kandidiyazis profilaksisi için ise günde 50 mg dozunda kullanılır.

Bulantı, kusma, transaminaz artışı, baş ağrısı, diyare, flebit ve lökopeni en sık yan etkileridir (118). Kızarıklık, kaşıntı, yüz şişmesi ve vazodilatasyon gibi histamin aracılı olası semptomlar, anafilaksi ve hemoliz de görülebilir yan etkilerdendir.

Flusitozin

5-flusitozin nükleozid analogudur. Mantar hücrelerine girdikten sonra, DNA sentezinin durması ve protein sentezinin bozulmasına neden olur. Primer olarak kandida endoftalmisinde ve kriptokokal menenjitinde, AmB ile kombine olarak kullanılır. Tedavi sırasında direnç gelişimi olabileceği için tek başına kullanılmaz. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde, trombositopenide, kemik iliği baskılanmış hastalarda kontrendikedir.

Ülkemizde bulunmamaktadır. Bu nedenle kriptokok menenjitinde AmB ve flukonazol kombinasyonu ve flukonazolle idame tedavisi önerilir (140).

Alman hematoloji ve onkoloji klavuzuna göre antifungal tedavi süresi ve değerlendirilmesi;

- İPA belirti ve bulguları tamamen iyileşene veya skar oluşuncaya kadar devam etmelidir (B-III),
- En az 14 gün antifungal tedavi sonrası klinik yanıt değerlendirilmelidir,
- İlk 7-10 gün içinde akciğer infiltrasyonlarındaki artış tedavi başarısızlığı olarak değerlendirilmemelidir,
- GM negatifleşmesi tedavinin kesilmesi için tek başına kriter olarak alınmamalıdır (B-III) (IDSA).

Galaktomannan düzeyleri klinik yanıtın takibinde ve prognozun öngörülmesinde kullanılabilir.

Antifungal İlaçlar İle İlgili Bazı Yan Etkiler Şu Şekilde Tanımlandı:

1. İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar: Antifungal infüzyonu sırasında ateş, hipotansiyon, göğüs ağrısı, nefes darlığı, döküntü, anafilaksi veya anafilaksi benzeri reaksiyonlar,
2. Nefrotoksisite: Serum kreatinin bazal değerinin en az yarısından fazla artış olması,
3. Hepatotoksisite: Serum transaminaz değerlerinde bazal değerine göre en az iki kat artış olması,
4. Hipokalemi: Serum potasyum seviyesinin 3.1meq/l seviyesine eşit veya daha düşük olması veya potasyum replasmanına rağmen serum potasyum seviyesinin en çok 3.1meq/l olması.

İnvaziv Aspergillozis'te Cerrahi Tedavi

- Büyük damara bitişik lezyon
- Tek lezyon nedeniyle hemoptizi
- Lokalize ekstrapulmoner lezyon
- SSS lezyonları dahil
- Olguya göre değerlendirme yapılması önerilmektedir (141).



Çalışmamızda; Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji servisinde 1 Mart 2013 - 29 Ocak 2016 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hematolojik maligniteli hastalardan, febril nötropeni atakları sırasında antifungal tedavi alanlar prospektif, gözlemsel olarak incelendi.

Çalışma için Üniversite-Yerel Etik Kurulundan (26 Şubat 2013 tarih, Proje No: KOU KAEK 2013/46 ve 2013-5/7 sayılı karar) onay alındı.

Antibiyotik tedavisine yanıtız ateş varlığında, antimikrobiyal tedavinin 3-5. gününde halen ateşi devam eden hastalarda empirik antifungal tedaviye başvuruldu. Bu özelliklere sahip 150 hastanın 210 febril nöropenik atağı incelendi.

18 yaş altı olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyet, hematolojik malignensi tipi, eşlik eden hastalıklar, yatış süresi, FEN atak sayısı, FEN süresi, nötrofil sayısı, nötropeni süresi, tedavide kullanılan antifungal ilaçlar, profilakside kullanılan antifungal ilaçlar, kemoterapi fazları, santral venöz katater varlığı, günlük fizik muayenesi, klinik bulgular, kültür sonuçları, GM sonuçları, radyolojik bulgular (Akciğer YÇBT, batın USG, sinüs grafisi, gerekenlerde; batın BT, batın MRG), kök hücre nakli varlığı, kortikosteroid kullanımı, eşlik eden enfeksiyonlar, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD bir öğretim üyesi ve bir araştırma görevlisi tarafından değerlendirilerek empirik başlanan anti fungal tedavileri, antifungal tedavi yanıtı, birden fazla antifungal kullanımı varlığı, antifungal yan etki, kullanılan antibiyotik çeşidi, mortalite olup olmaması bu çalışma için hazırlanan bir veri formuna kaydedildi. Tedaviye yanıt kriterleri; nötropeni sırasında ateşin düşmesi, tedavi bitiminden sonra yedi gün içerisinde mortalite olmaması, radyolojik bulgularda gerileme, belirlenen tedavi süresinin tamamlanması, yoğun bakım ihtiyacının olmaması ve hastanın şikayetlerinde düzelme olarak tanımlandı (142).

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler bir Excel çalışma sayfasına aktarıldı. İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama +/- standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ve tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi ile belirlendi. Çoklu karşılaştırmalar için Tukey ve Dunn testleri kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Ki-kare analizi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 150 hastanın 102'si (%68) erkek, 48'i (%32) kadındı; ortalama yaş 49,3±16 yılı. Antifungal profilaksidede itrakonazol kullanılan 1 hasta istatistiksel olarak veri yetersizliği dolayısıyla çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların primer hastalık grupları tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Primer Hastalık Grupları

Primer Hastalık	Sayı (n:150)	%
Akut Myeloid Lösemi	87	58
Akut Lenfoid Lösemi	20	13.3
Hodgkin Dışı Lenfoma	24	16.1
Hodgkin Lenfoma	6	4
Myelodisplastik Sendrom	2	1.3
Multipl Myelom	6	4
Aplastik Anemi	2	1.3
Kronik Lenfositik Lösemi	3	2

Tüm hasta atakları primer hastalık yönünden değerlendirildiğinde, 177 atak (%84.3) yeni tanı alan hastalara aitti. Ataklara ait primer hastalık yönünden tedavi yanıtları tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Primer Hastalık Yönünden Tedavi Yanıtları

Primer Hastalık Tedavi Yanıtları	FEN Atak Sayı (n :210)	%
Tedaviye Tam Yanıtlı	106	50.4
Tedaviye Kısmi Yanıtlı	45	21.6
Nüks Hastalık	33	15.7
Tedaviye Dirençli	26	12.3

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda nötropenik ateş atağı mevcuttu. Bu ataklar sırasındaki ortalama nötrofil sayısı 45.1/mm³, nötropeni süresi ortalama 17.5

gündü. Hastaların 100'ünde (%67) eşlik eden kronik bir hastalık vardı. Hastanede ortalama yatış süresi 48.5±27 gün idi.

Çalışmamızdaki hematolojik maligniteli hastaların 139'u (%93.7) kemoterapi alırken, 11'i (%7.3) herhangi bir kemoterapi tedavisi almıyordu. Kemoterapi tedavisi alanların 98'i indüksiyon fazındaydı. Tablo 7'de kemoterapi alan hastaların kemoterapi fazları gösterilmektedir.

Tablo 7: Kemoterapi alan hastaların kemoterapi fazları

Kemoterapi Fazı	Sayı (n:139)	%
İndüksiyon	96	69
Refrakter/Relaps	37	26.5
Konsolidasyon	6	4.5

Hastaların 34'ünde (%22.7) CVP katateri bulunurken, 116'sında (%77.3) CVP katateri yoktu.

Hastaların 69'unda (%46) febril nötropeniye eşlik eden en az bir klinik bulgu vardı. Klinik muayanesinde febril nötropeni dışında herhangi bir bulgu saptanmayan 81 (%54) hasta vardı. Tablo 8'de en sık eşlik eden klinik bulgular gösterilmiştir.

Tablo 8: Eşlik Eden Klinik Bulgular

Eşlik Eden Klinik Bulgu	Sayı (n:150)	%
Pnömoniye Ait Klinik Bulgular	23	15.3
Yumuşak Enfeksiyonuna Ait Klinik Bulgular	16	10.6
Bulgu Saptanmayan	81	54

Kan, idrar, BOS, balgam ve yara örneklerinin kültür incelemesinde 47 (%32.7) hastada bakteri üremesi görüldü. Hastaların 101'inde (%66.3) ise, vücut sıvılarından alınan örneklerde herhangi bir üreme olmadı. Hastaların hiçbirinde alınan kültürlerde

Aspergillus spp üremesi olmadı. Biri kan kültürü, biri idrar olmak üzere iki hastada *Candida* spp üremesi oldu.

Çalışmaya alınan hastaların 99'unda (%66) serumda GM pozitifliği saptandı.

Bilgisayarlı tomografi ve Abdominal USG'de; 100 (%66.7) hastada en az bir bulgu saptanırken; 50 (%33.3) hastada herhangi bir radyolojik bulgu izlenmedi. En sık rastlanan radyolojik bulgu akciğer nodülü idi (%41.5, n:63 hasta). Nodül görülen hastaların 13'üne lipozomal AmB, 23'üne kaspofungin, birine flukonazol, ikisine posakonazol, 24'üne vorikonazol tedavisi empirik olarak başlanılmıştı. İkinci sıklıkta görülen radyolojik bulgu ise akciğerde buzlu cam dansiteleri (%13.3, n:20 hasta) idi. Buzlu cam dansiteleri görülen yedi hastaya lipozomal AmB, yedi hastaya kaspofungin, altısına vorikonazol empirik olarak başlanılmıştı. Üç hastada ultrasonografik hepatosplenik kandidiyazis bulgusu saptandı. Hepatosplenik kandidiyazis görülen hastaların ikisine kaspofungin, birine liposomal AmB empirik olarak başlanılmıştı. Bir hastada ise bilateral akciğer nodülleri ile birlikte fungus topu görüldü. Bu hastanın tedavisi için lipozomal AmB başlanılmıştı. Tablo 8 ve tablo 9'da antifungal tedavi verilen hastaların tedavi başlangıç BT/ USG bulguları gösterilmiştir.

Tablo 8: Antifungal tedavi verilen hastaların tedavi başlangıç BT bulguları [sayı(n)]

BT/YÇBT bulguları	Lipozomal AmB	Kaspofungin	Vorikonazol	Flukonazol	Posakonazol	Toplam
Buzlu cam görünümü	7	7	6	-	-	20
Nodüler infiltratlar	13	23	24	1	2	63
Konsolidasyon	6	4	5	1	-	16
Fungus topu	1	-	-	-	-	1
Kaviter Lezyon Ve Hava-Hilal İşareti	5	3	3	-	-	11
Normal	-	20	22	4	2	50

Tablo 9: Antifungal tedavi verilen hastaların tedavi başlangıç USG fungal enfeksiyon bulguları [sayı(n)]

USG fungal Enfeksiyon Bulguları	Lipozomal AmB	Kaspofungin	Vorikonazol	Flukonazol	Posakonazol	Toplam
Hepatosplenik kandidiyazis	1	2	-	-	-	3

Tedavi başlangıcında var olan radyolojik bulguların düzelmesi bakımından posakonazol ile kullanılan diğer antifungaller arasında anlamlı derecede farklılık vardı ($p<0.001$). Liposomal AmB kullanılan 27 hastanın 19'unda (%67.8), kaspofungin kullanılan 56 hastanın 38'inde (%67.8), flukonazol kullanılan dört hastanın ikisinde (%50), posakonazol kullanılan altı hastanın altısında (%100) ve vorikonazol kullanılan 57 hastanın 30'ünde (%52.6) radyolojik bulgularda düzelme izlendi.

Hastaların 31'inde 30 günden uzun süreli kortikosteroid kullanımı vardı. Bu hastaların empirik antifungal tedavisi için yedisinde Liposomal AmB, 12'sinde Kaspofungin, ikisinde Flukonazol, birinde Posakonazol, dokuzunda Vorikonazol kullanıldı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan biri hariç hepsi tekli veya kombine antibiyotik tedavisi alıyordu. Tekli veya kombine tedavi içinde; meropenem alan 66 (%44) hasta, imipenem alan 28 (%18.6) hasta, piperasilin/tazobaktam alan 53 (%35.3) hasta, teikoplanin alan 80 (%53,3) hasta, daptomisin alan 28 (%18.6) hasta, linezolid alan iki (%1.3) hasta, klaritromisin alan dokuz (%6) hasta, kolistin alan dört (%2.7) hasta, trimetoprim/sulfametaksazol alan 5 (%3.3) hasta, amikasin alan üç (%2) hasta ve oseltamivir, gentamisin, tigesiklin alan birer hasta vardı.

Tablo 10: Tedavide Kullanılan Antibiyotikler

Tedavide Kullanılan Antibiyotikler	Sayı (n:149)	%
Meropenem	66	44
İmipenem	28	18.6
Piperasilin/Tazobaktam	53	35.3
Teikoplanin	80	53.3
Daptomisin	28	18.6
Linezolid	2	1.3
Kolistin	4	2.7
Amikasin	3	2
Klaritromisin	9	6
Trimethoprim/sulfametaksazol	5	3.3

Çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne en az bir çeşit antifungal tedavi verildi. Birden fazla antifungal tedavi alan 58 (%38.7) hasta vardı. Kombine antifungal tedavi verilen hasta yoktu.

Febril nötropenik ataklar sırasında empirik tedavide kullanılan antifungal ilaçlar tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: FEN atak sırasında kullanılan antifungal ilaçların dağılımı

Kullanılan Antifungal İlaç	Sayı (n:150)	%
Vorikonazol	57	38
Kaspofungin	56	37.3
Lipozomal AmB	27	18
Posakonazol	6	4
Flukonazol	4	2.7

Empirik antifungal tedavi verilen 150 hastanın 57’si (%38) antifungal profilaksi almaktaydı. Hastalardan sadece bir tanesine sekonder profilaksi verildi. Antifungal profilakside kullanılan ilaçlar tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Profilakside kullanılan antifungal ilaçların dağılımı

Antifungal Profilakside Kullanılan İlaç	Sayı (n:57)	%
Posakonazol	38	66.6
Flukonazol	17	29.8
Vorikonazol	1	1.7
İtrakonazol	1	1.7

Antifungal yan etki değerlendirmesinde, 21 (%14) hastada en az bir yan etki görüldü. Hipopotasemi antifungal tedavi sırasında en sık karşılaşılan yan etki oldu (%6.6, n:10). Bu yan etkinin görüldüğü hastaların tamamı lipozomal AmB tedavisi almaktaydı. Lipozomal AmB alanların %37'sinde hipopotasemi görüldü. Üçer hastada vorikonazole bağlı görme bozukluğu ve halüsinasyon izlendi. Bir hastada liposomal AmB'ye bağlı ataksi, hipotansiyon ve bir hastada kaspofungin tedavisi altında mukormikozis gelişti. Posakanazol ve flukonazol kullanılan hastalarda ilaca bağlı yan etki görülmedi. Liposomal AmB kullanılanlarda %44.4, kaspofungin kullanılanlarda %5.4, vorikonazol kullanılanlarda %10.5 oranında ilaca bağlı yan etki görüldü. Yan etki görülme sıklığı açısından Liposomal AmB ile diğer antifungaller arasında anlamlı derecede farklılık vardı ($p<0.001$).

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda mortalite oranı %16 idi (n:24 hasta). Bu hastaların 13'ü vorikonazol (%8.7), yedisi kaspofungin (%4.7), üçü liposomal Amb ve biri flukonazol tedavisi almaktaydı. Vorikonazol kullanılan hastaların 23'ünde (%15.3) yoğun bakım ünitesinde tedaviye ihtiyaç duyuldu. Bu hastaların 12'si vorikonazol, sekizi kaspofungin, üçü liposomal AmB kullanmakta iken yoğun bakım ünitesine devredildi.

Tedavide lipozomal AmB kullanılan 27 hastanın 8'i (%29.6) kadın, 19'u (%70.3) erkek toplam 27 (%18) hastanın yaş ortalaması 44'tü. Bu hastaların ortalama yatış süresi 47.5 gün ve febril nötropeni atak sayısı 1.37 idi. Ortalama Nötrofil sayısı ve nötropeni süresi, lipozomal AmB kullanılan hastalarda sırasıyla 58.74/ mm³ ve 14.5 gündü. Bu hastalarda görülen GM pozitifliği %70 ve ortalama GM değeri 1.11 ng/ml idi.

Kaspofungin verilen 56 hastanın 33'ü (%58.9) kadın, 23'ü (%41) erkek toplam 56 (%37.3) hastanın yaş ortalaması 52.4 idi. Ortalama yatış süresi bu hastalarda 52.2 gün ve febril nötropeni atak sayısı 1.5'ti. Kaspofungin kullanılan hastalarda %71 GM pozitifliği görülürken, ortalama değeri 1.71 ng/ml idi. Nötrofil sayısı ve nötropeni süresi; sırasıyla 53.2 / mm³ ve 17.6 gün idi.

Flukonazol tedavisi verilen toplam dört hastanın hepsi erkekti ve yaş ortalaması 59.5'ti. Ortalama yatış süresi 45 gün olan bu hastalarda febril nötropeni atak sayısı bir idi. Bu hastalarda %75 GM pozitifliği görülürken ortalama GM pozitifliği 1.54 ng/ml idi. Nötrofil sayısı ve nötropeni süresi ise; sırasıyla 22.2/mm³ ve 30.5 gündü.

Antifungal tedavide posakonazol verilen biri (%16.6) kadın, 5'i (%83.3) erkek toplam 6 (%4) hastanın yaş ortalaması 44'tü. Ortalama yatış süresi 58.8 gün ve febril nötropeni atak sayısı 1.33'tü. Posakonazol alan hastalarda %50 GM pozitifliği saptandı ve ortalama GM pozitifliği 1.38 ng/ml idi. Nötrofil sayısı ve nötropeni süresi, sırasıyla 17.7/ mm³ ve 16.8 gün idi.

Tedavide vorikonazol kullanılan 16'sı (%28) kadın, 41'i (%72) erkek toplam 57 (%38) hastanın ortalama yaşı 49'du. Ortalama yatış süresi 44.5 gün olan bu hastaların, febril nötropeni atak sayısı 1.35 idi. Hastaların GM pozitifliği %59 saptandı ve ortalama GM pozitifliği 1.19 birimdi. Nötrofil sayısı ve nötropeni süresi, sırasıyla 35.2/ mm³ ve 18 gündü.

Antifungal tedavide lipozomal AmB kullanılan hastaların primer hastalıkları sırasıyla; 14'ü AML, yedisi lenfoma, üçü ALL, ikisi MM ve biri KLL idi.

Kaspofungin kullanılan hastalarda sırasıyla; 33'ünde AML, 10'unda lenfoma, yedisinde ALL, üçünde MM, ikisinde Aplastik anemi ve birinde de MDS vardı.

Tedavide flukonazol verilen hastaların; ikisi AML, biri lenfoma ve biri KLL tanılı idi.

Antifungal tedavide posakonazol kullanılan altı hastanın hepsinin primer tanısı AML'ydi.

Vorikonazol tedavisi verilen hastaların primer hastalıkları sırasıyla; 39'u AML, 12'si lenfoma, üçü ALL, biri MM, biri MDS ve biri KLL idi.

Lipozomal AmB kullanılan hastaların 13'üne KT sırasında antifungal profilaksi verilmişti. Bu hastaların yedisi posakonazol (%54), beşi flukonazol (%x39) ve biri sekonder profilaksi amaçlı vorikonazol (%7) almıştı.

Kaspofungin tedavisi verilen hastaların 20'sine KT sırasında antifungal profilaksi verilmişti. Bu hastaların 13'ü posakonazol (%65), yedisi ise flukonazol (%35) almıştı.

Flukonazol tedavisi alan hastaların hiçbirine antifungal profilaksi uygulanmamıştı.

Proflaktik olarak posakonazol kullanılan altı hastanın hepsinde daha sonra posakonazol tedavi dozuna geçilmişti.

Vorikonazol kullanılan hastaların 18'ine KT sırasında antifungal profilaksi verilmişti. Bu hastaların 14'ü posakonazol (%78), üçü flukonazol (%17) ve birisi profilaksi itrakonazol (%5) almıştı.

Antifungal tedavi alan 100 kişide en az bir yandaş hastalık vardı. En sık eşlik eden hastalıklar sırasıyla; Diabetes Mellitus, hipertansiyon ve kalp yetmezliği idi. Üç hastada meme CA nedeniyle almış olduğu kemoterapiler sonucu AML gelişmişti. Bunların 14'ü lipozomal AmB, 39'u kaspofungin, üçü flukonazol, beşi posakonazol, 39'u vorikonazol almaktaydı. Bu ilaçların verildiği hastalar arasında yandaş hastalık varlığı bakımından anlamlı derecede farklılık yoktu ($p=0,304$).

Primer hastalıkları nedeniyle indüksiyon kemoterapisi alan 98 hastaya eş zamanlı antifungal tedavi olarak; 16'sına lipozomal AmB, 41'ine kaspofungin, 35'ine vorikonazol, beşine posakonazol, birine de flukonazol uygulandı. Konsolidasyon kemoterapisi alan 25 hastaya ise antifungal tedavi olarak dokuzuna lipozomal AmB, 12'sine kaspofungin, birine posakonazol, üçüne flukonazol uygulandı. Lipozomal AmB tedavisi alan iki hasta, kaspofungin alan üç hasta, vorikonazol alan altı hasta antifungal tedavi sırasında kemoterapi almıyordu.

Lipozomal AmB kullanılan dokuz hastanın tedavisine vorikonazol tablet ile devam edildi. Üç hastanın antifungal tedavisine kaspofungin olarak devam edildi. Bu üç hastanın ikisinde replasmana rağmen düzelmeyen hipopotasemi vardı. Birinde ateş ve klinik yanıt alınamaması nedeniyle kaspofungin tercih edildi.

Kaspofungin kullanılan altı hastanın idame tedavisine vorikonazol tablet ile, vorikonazol tb ile yan etki görülen bir hastanın tedavisine ise flukonazol tb ile devam edildi. Kaspofungin kullanılan antifungal tedaviye ateş ve klinik yanıt alınamaması nedeniyle dört hastada lipozomal AmB, sekiz hastada vorikonazol ile devam edildi.

Parenteral vorikonazol kullanılan dokuz hastanın idame tedavisine vorikonazol tablet ile devam edildi. Vorikonazol tedavisi başlanan üç hastada görme bozukluğu gelişmesi nedeniyle, ikisinin tedavisine kaspofungin, birinin tedavisine ise lipozomal AmB ile devam edildi. Vorikonazol kullanılan üç hastada halüsinasyon yan etkisi görüldü ve ikisinin tedavisine kaspofungin, birinin tedavisine ise lipozomal AmB ile

devam edildi. Vorikonazol ile ateş ve klinik yanıt alınanamaması nedeniyle dört hastada tedaviye lipozomal AmB ile devam edildi.

Antifungal tedavide lipozomal AmB kullanılan 27 hastanın 21'inde (%77.8), kaspofungin kullanılan 56 hastanın 41'inde (%73.2), flukonazol kullanılan dört hastanın üçünde (%75), posakonazol kullanılan altı hastanın altısında (%100) ve vorikonazol kullanılan 57 hastanın 42' sinde (%73.6) tedaviye yanıt izlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kullanılan antifungal grupları arasında son 60 gün içerisinde 3 haftadan uzun süreli kortikosteroid kullanımı, eşlik eden enfeksiyonlar, santral venöz kateter varlığı ve galaktomannan pozitifliği bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0.001$). Tablo 13'de Empirik antifungal tedavi verilen hasta ataklarına ait özellikler ve kullanılan antifungal ilaçlar gösterilmiştir.

Tüm ataklar sonunda ölen hasta sayısı 24 (%16), yoğun bakım ünitesine devredilen hasta sayısı 23 (%15.3) idi.

Tablo 13: Empirik antifungal tedavi verilen hasta ataklarına ait özellikler

	Lipozomal AmB n:27	Kaspofungin n:56	Vorikonazol n:57	Flukonazol n:4	Posakonazol n:6
Erkek/Kadın(n)	19/8	23/33	41/16	4/0	5/1
Yaş (n)	44	52.4	49	59.5	49
Hematolojik Hastalık (n)					
AML	14	33	39	2	6
ALL	3	7	3	-	-
Hodgkin dışı lenfoma	3	3	5	1	-
Hodgkin lenfoma	4	7	7	-	-
MDS	-	1	1	-	-
MM	2	3	1	-	-
KLL	1	-	1	1	-
Aplastik Anemi	-	2	-	-	-
Toplam yatış süresi	47.5 gün	52.2 gün	44.5 gün	45 gün	44.5
Nötrofil sayısı	58.74/ mm ³	53.2 / mm ³	35.2/ mm ³	22.2/mm ³	35.2/ mm ³
Nötropeni süresi	14.5 gün	17.6 gün	18 gün	30.5	18 gün
Ateş düşme süresi	7.1 ± 5 gün	7.7± 6 gün	8.3± 6 gün	7±4 gün	6±4.5 gün
FEN atak sayısı	1.37	1.5	1.35	1	1.35
GM pozitifliği	%70	%71	%59	%75	%50
GM ortalama değeri	1.11 ng/ml	1.71ng/ml	1.19 ng/ml	1.54 ng/ml	1.38 ng/ml
Kemoterapi Fazı(n)					
İndüksiyon	16	41	35	1	5
Konsolidasyon	9	12	-	3	1
Antifungal profilaksi kullanımı (n)	13	20	18	0	6
Taburcu	24	49	44	3	4
Eksitus	3	7	13	1	0
Tedavi Yanıt[n(%)]	21 (%77.8)	41 (%73.2)	42 (%73.6)	3 (%75)	6 (%100)

TARTIŞMA

Antifungal tedavide güvenli ve etkili ajanların geliştirilmesi “hangi ilaç?” sorusunu büyük oranda cevaplamıştır. Ancak “antifungal tedavi hangi hastada, ne zaman ve ne kadar süre uygulanmalıdır?” soruları bu konudaki diğer anahtar sorulardır. Hangi hastalarda, hangi dönemde İFİ sıklığının yüksek olduğunu anlamak bu sorulara cevap bulmayı kolaylaştıracaktır.

İnvaziv fungal hastalığın yüksek morbiditesi ve mortalitesi, inflamasyon belirtilerinin siliik olması, infeksiyon odağının tesbitinin çoğunlukla mümkün olmaması nötropenik ateşli hastalarda empirik antifungal tedavi yaklaşımının geniş çapta kabul edilmesine ve uzun yıllar boyunca tek seçenek olarak uygulanmasına neden olmuştur. Febril nötropeni tedavi ve takip kılavuzlarında tedavi algoritmasını belirleyen bulgu ateş varlığıdır (143,144). Bu rehberlere göre ateşi olan nötropenik hastaya öncelikle empirik olarak geniş spektrumlu antibiyotikler başlanmaktadır. Tedavinin 3-5. gününde hastanın ateşinin devam etmesi durumunda, ateşin bakteriyel mi yoksa fungal bir nedene mi bağlı olduğunu anlamak kolay değildir. Tedavinin geciktirilmesi, kötü prognoz nedeniyle pek istenmez ve hekim antibiyotik tedavisine yanıtız ateş karşısında empirik antifungal tedaviye başvurur. Erken tedavinin prognozu olumlu yönde değiştirdiği düşünülmektedir (145). Ancak; empirik antifungal tedavide sorun, gerçekte invaziv fungal hastalığı olmayan birçok hastaya gereksiz ilaç verilmesidir. Bu da artmış ilaç toksisitesi, ilaç etkileşimleri, hasta ve hastane florasının değişerek direncin yerleşme potansiyeli ve maliyet artışı demektir.

Genel olarak infeksiyon risk faktörleri denildiğinde riski belirleyen üç ana grup; infeksiyon etkeni, konak ve çevreyle ilgili faktörlerdir. Çevresel faktörler arasında mevsim, hava kalitesi ve coğrafi lokalizasyon önem taşımaktadır. Konakla ilgili temel belirleyicilerin içinde nötrofil sayı ve fonksiyonları, yaş, ek hastalıklar, malnütrisyon ve genetik yatkınlıklar temel etmenlerdir. Bunlar içinde derin ve uzun süreli nötropeni en belirleyici faktörü oluşturmaktadır. Konağa ilişkin faktörler arasında olan hastaların yaş ortalaması, çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (146).

Pagano ve arkadaşları, hematolojik malignitesi olan 11.802 hastada yaptıkları çalışmada 538 (%4.6) hastada yüksek olasılıklı veya kanıtlanmış İFİ tespit etmişlerdir. İFİ'nin %69'unun AML hastalarında geliştiği, AML hastalarında insidansın %12 olduğu gözlenmiştir. İFİ gelişimi gösterenlerin primer hastalığı sıralamasında, bizim çalışmamızda da ilk sırada %58 oranında AML vardı. Aynı araştırmacılar yaptıkları alt grup analizinde AML hastalarında gelişen İFİ'nin en sık (%60) remisyon indüksiyon ve

refrakter/relaps hastalık tedavisi (%39) sırasında ortaya çıktığını gözlemlemişlerdir(1). Bizim çalışmamızda remisyon indüksiyon kemoterapisi alan hastalar, antifungal tedavi alan hastaların %69'unu, refrakter/relaps hastalık tedavisi alan hastalar ise %26.5'ini oluşturuyordu. Konsolidasyon sırasında İFİ gelişen AML hastalarının oranı sadece %3'tür (148). Bizim çalışmamızda ise bu oran Pagano ve ark.nın çalışmasına hayli yakın idi: %4.50.

Herbrecht ve arkadaşları 2012'de hematolojik maligniteleri İFİ açısından yüksek risk, orta risk ve düşük risk olarak gruplandırdılar. Bu gruplandırmada ALL orta riskli grupta yer alıyordu, ancak ALL günümüzde özellikle erişkinlerde AML ile benzer şekilde tedavi edilmektedir (147). Ek risk faktörü olarak da bu hastalarda aynı zamanda steroid tedavisi kullanılmaktadır. Bu nedenle ALL orta riskli mi yoksa yüksek riskli mi tartışmalı bir konudur. Pagano ve arkadaşlarının çalışmasında AML hastalarında İFİ sıklığı (%12), ALL hastalarının (%6.5) neredeyse iki katıydı. Lipozomal AmB'nin ALL hastalarında profilaktik verilmesinin incelendiği AmBiGuard çalışmasında, profilaksi almayan ALL hastalarında İFİ sıklığının %11.7 olduğu gözlemlendi. Bu bilgiler ışığında ALL hastalarında da profilaksi yapılabileceği, ancak hangi antifungal ile yapılacağı konusunda çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır. AmbiGuard çalışmasında Lipozomal Amb'nin profilakside yerinin olmadığı belirlendi. Hastaların tedavisinde Vinkristin kullanıyor olmasının azollerle etkileşimi nedeniyle azol profilaksisi de sınırlanmaktadır(149). Profilakside Ekinokandin grubu ajan kullanılması konusunda halen yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim çalışmamızda ALL tanılı hastaların %8.6'sında İFİ geliştiği ve bu hastaların %38.4'üne antifungal profilaksi verildiği, profilaksilerin tamamının flukonazol ile yapıldığı ve tamamında başka bir antifungal ile tedavi gereksinimi olduğu gözlemlendi.

Nötropeni, hematolojik hastalıklarda invaziv fungal infeksiyon riskini belirlemek bakımından son derece önemlidir. Özellikle çok uzun süreli nötropenilerde hastanın fungal infeksiyon riski ciddi anlamda artış göstermektedir (23). Konsolidasyon protokolü uygulanan akut lösemili hastalar bu bakımdan tipik bir örnek oluşturur. Gerson ve arkadaşlarının çalışmasında EMA veya Flag-Ida gibi kurtarma tedavileri alan nüks akut lösemilerde nötropeni süresi dört-beş haftayı bulabilmektedir. Bizim çalışmamızda nüks AML grubundaki hastaların ortalama nötropeni süresi 33 gündü ve literatür ile uyumluydu, tüm hasta gruplarına bakıldığında ise ortalama nötropeni süresi 17.5 gün idi.

Nötropenin süresi ile birlikte, derinliği de fungal infeksiyon riski artışında rol oynar. Bu iki parametreyi sayısal olarak beraber değerlendiren bir yaklaşım yakın zamanda geliştirilmiştir. D-indeks; beklenen mutlak nötrofil sayısı/zaman eğrisi altında kalan alan ve c-D-indeks ise; nötropeni başlagıcından fungal infeksiyona ait ilk klinik belirtinin ortaya çıkışına kadar geçen süredeki kümülatif D-indeks olarak tanımlanmıştır. c-D-indeksin negatif prediktif değerinin akut lösemili olgularda yüksek olmasına dayanılarak, bu değer febril nötropenik olgularda invaziv fungal infeksiyona ait farklı risk gruplarını ayırabileceği öne sürülmüştür (150).

Hipotez olarak öne sürülen c-D-İndeksin dışında hematolojik maligniteli hastalarda, invaziv fungal infeksiyon riskini belirleyen bir skora sistemi henüz mevcut değildir. Hali hazırda risk gruplarından söz edilebilir. Bu gruplar içinde yeni tanı veya nüks hastalık için remisyon indüksiyon kemoterapisi (veya yüksek doz kurtarma rejimi) alan akut myeloid lösemi olgularının en yüksek riskli gruptan biri olduğu kabul edilmektedir. Bizim çalışmamızda da empirik antifungal tedavi verilme ihtiyacı duyulan hastalar içerisinde en sık grubu AML (%58) oluşturmaktaydı.

Galaktomannan testinin İA tanısına özgül olduğu kabul edilmektedir (76). Bizim çalışmamızda hastaların %66' sında GM pozitifliği vardı. Verilen antifungal tedaviler arasında, tedavi öncesi GM pozitifliği açısından anlamlı farklılık yoktu. Hastanemizde rutin pratikte BAL'da GM araştırılması yapılmamakta, haftada iki gün serumda GM çalışılmaktadır. Tek başına GM testiyle fungal infeksiyon tanısı koymak doğru olmamakla birlikte; tedavi öncesi bakılan GM'nin yüksek oranda pozitif olmasının, fungal infeksiyonun erken tanısında yardımcı olduğu görüşünü bizim çalışmamız da desteklemektedir. Günümüzde hematolojik maligniteli ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanan küf aktif profilaksi nedeniyle, tarama testi olarak kullanılması sorgulanmakta ve profilaksi altındaki hastalarda radyolojik ve klinik bulgular çıktığında, iki üç gün art arda çalışarak tarama amaçlı kullanılması önerilmektedir.

Testin performansını etkileyerek yalancı pozitif veya yalancı negatif sonuçlara sebep olan faktörler kesin olarak bilinmemektedir. Bazı antibiyotikler doğal Penicillium türlerinde türetilmiş olup, üretimleri sırasında taşınmış olabilecek GM molekülünün yalancı pozitifliğe sebep olabileceği düşünülmüştür. Ancak bu antibiyotiklere bağlı yalancı pozitifliklerin son yıllarda sorun olmadığına dair veriler de bildirilmiştir (151). Kebabcı ve ark.nın yaptığı çalışmada; Aspergillus türlerinden sonra ikinci sıklıkta

karşılaşılan Fusarium, hyalen fırsatçı küf mantarıdır ve bazı hastalarda GM yüksekliğine yol açtığı gösterilmiştir (83). Galaktomannan antijeninin serumda hastalığın erken aşamasında, İA'ya işaret eden klinik ipuçları ve radyolojik özellikleri görünür hale gelmeden önce belirlenebilmekte ve tekrarlayan deneylerde negatif sonuç alınıyorsa İA riski düşük gözükmetedir (84). Değişik tekniklerle bakılan GM antijen testi ile yalancı pozitif sonuçlar elde edilebilmektedir. Yalancı pozitif GM antijeni testi sonuçlarının amoksisilin-klavulanat/piperasilin-tazobaktam antibiyotiklerin kullanılması, otoreaktif antikorlar, böbrek yetmezliği, özellikle çocuk hastalarda kontamine gıdaların yenilmesi ve diğer küflerle çapraz reaksiyonlar ile ilgili olabildiği bildirilmiştir (152,153). Aspergillus türleri ve diğer hyalen küf mantarları hava florasında bol miktarda bulunmaktadır. Bu durum ise özensiz laboratuvar koşullarında çalışılması durumunda yalancı pozitifliklere sebep olabilir. Laboratuvarlarda kontrollü olarak sabit kişilerin çalışması bu tür sorunları oldukça azaltmaktadır. Sonuç olarak GM testi, İA olasılığı yüksek olan remisyon-indüksiyon tedavisindeki hematolojik maligniteli ve kemik iliği nakli yapılan hastalarda, radyolojik ve klasik mikrobiyolojik tanı desteğiyle üç-dört günlük aralıklarla tarama testi olarak kullanılabilir. Ayrıca GM optik indeksinin (OI) yüksek olması veya antifungal tedaviye rağmen düşmemesi kötü prognoz olarak değerlendirilmelidir. Yapılabildiği durumlarda, BAL GM'nin serum GM'den daha duyarlı olması nedeniyle mutlaka çalışılmalıdır. Ancak hem serum hem de BAL sıvısında GM aranmasının, antifungal tedavi ya da profilaksiden çok etkilendiği unutulmamalıdır. Rafeal ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada Posakonazol profilaksisi verilen merkezlerde rutin galaktomannan izlenmesinin artık yararlı olmadığı gözlemlendi. Hastada bulgu var ise GM bakılması önerilmektedir(154). Çalışmamız sırasında haftada iki kez GM testi yapıldı ve verilen antifungal tedaviler arasında, tedavi öncesi ve tedavi sırasında GM pozitifliği açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Bu sonucun posakonazol profilaksisi ve antifungal tedavinin empirik olarak kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

İFİ'nin erken evrelerinde akciğer grafisinin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür (64). Akciğer grafisi normal olup nedeni bilinmeyen ateşi olan hastalarda erken pnömoninin saptanmasında YÇBT'nin duyarlılığının %87, özgüllüğünün %57, pozitif öngörü değerinin %88, negatif öngörü değerinin %54 olduğu bildirilmiştir (155). YÇBT'de halo işaretinin görülme sıklığı %22-95 arasında değişmektedir (156). Çalışmamızda; BT ve Abdominal USG'de; hastaların %66.7 'sinde en az bir bulgu

saptanırken; %33.3'ünde herhangi bir radyolojik bulgu izlenmedi. En sık rastlanan radyolojik bulgu nodüler infiltratlar idi (%41.3). İkinci sıklıkta görülen radyolojik bulgu ise buzlu cam görünümünün eşlik ettiği konsolidasyon alanları idi (%13.3). Nötropeniden çıkış döneminde parankimal lezyonlarda kaviteleşme görülebilmektedir. Kaviteleşme; nodülün genellikle periferik kısmında yarım ay görünümüne benzer şekilde, bazen de nodülün santralinde oluşabilmektedir (157). Kaviteleşme İFİ'nin geç bulgusu olarak kabul edilir ve infiltrasyonların ortaya çıkışından ortalama iki hafta sonra gelişmektedir (157). Kaviteleşmenin polimorfonükleer lökositlerin proteolitik enzimlerinin nekrotik materyali sindirmesi sonucu geliştiği bilinmekte ve lökosit sayısının artış göstermesi nedeniyle de iyi prognoza işaret ettiği düşünülmektedir. Çalışmamızda kaviteleşme lezyon ve hava-hilal işaretini %11 olarak saptadık.

Tedavi başlangıcında var olan radyolojik bulguların düzelmesi bakımından posakonazol ve kullanılan diğer antifungaller arasında anlamlı derecede farklılık vardı ($p < 0.001$). Ancak anlamlı farklılık olmasına rağmen posakonazol ve flukonazol kullanılan hastaların sayısının az olması göz önünde bulundurulmalıdır. Bu bakımdan bu antifungallerin verildiği hasta sayısının yeterli olduğu daha geniş serilere gereksinim vardır.

Maertens ve ark.'ları yaptıkları (84) çalışmada, İFİ için yüksek riskli nötropenik hastalarda GM ve BT'ye dayalı preemtif antifungal tedavinin uygulanabilirliğini araştırmışlardır. İFİ için yüksek riskli hastaları BT ve GM ölçümleri ile takip etmişlerdir. Antifungal tedavi verme kriteri olarak sadece ateşe dayanan empirik antifungal tedavi yaklaşımında, 136 atağın en az 41'inde (%30) tedavi gerekirken; preemtif yaklaşımda ise hastaların %25'inden azına antifungal verilmiştir. Önemli noktalardan birisi, GM pozitif sonuçlarının genellikle hastalarda ateş gelişmesinden önce pozitifleşmesidir. Preemtif yaklaşımla, sadece bir hastaya dissemine zigomikoz tanısı konulamamıştır. Çalışmada invaziv Aspergilloz'u hedef alan preemtif yaklaşımın güvenli ve uygulanabilir olduğu ve Kandida profilaksisi verilmesi kaydıyla, yüksek riskli nötropenik hastalarda empirik antifungal tedavi gereksinimini ortadan kaldırdığı öne sürülmektedir (97). Bu çalışmanın sonrasında Cordonnier ve ark.'ı (158) 293 vakayı içeren randomize, kontrollü çalışmalarında; yüksek riskli febril nötropenik hastalarda empirik ve preemtif antifungal tedavi yaklaşımını karşılaştırmışlardır. Tedavide ilk basamak olarak amfoterisin B deoksikolat (1mg/kg/gün) veya liposomal amfoterisin B (3mg/kg/gün) şeklinde verilmiş ve yüksek olasılıklı ile kanıtlanmış İFİ gelişimi preemtif tedavi grubunda empirik tedavi grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek

bulunmuştur. İndüksiyon kemoterapisi alan hasta grubunda İFİ gelişimi daha fazla saptanırken, gruplar arasında mortalite açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Antifungal ilaç maliyeti preemtif grubunda daha düşük bulunmuştur. Sonuçta özellikle indüksiyon kemoterapisi olan hastalarda empirik tedavi yaklaşımının sağkalım oranını arttırdığı sonucuna varılmıştır (158).

Cordonnier ve arkadaşlarının çalışmasında 51 KHN nakilli olguda KT ile birlikte yüksek doz kortikosteroid kullanımının (>2mg/kg) İFİ riskini çok artırdığı görüldü. Bizim çalışmamızda ise, yüksek doz steroid tedavisi alan 12 hastanın bir tanesine önce otolog, sonra allojenik KİT yapılmıştı. Bu hasta, antifungal (vorikonazol) tedaviye yanıtızsız kabul edilmiş ve takiplerinde *Pseudomonas* sepsisine bağlı olarak yoğun bakım ünitesine devredilmişti. Çalışmamızda, kullanılan antifungal tedavi grupları arasında son 60 gün içerisinde üç haftadan uzun süreli kortikosteroid kullanımı, bakımından anlamlı fark yoktu ($p>0.001$).

Santral venöz katater varlığında cilt bariyer hasarına bağlı olarak sekonder bakteriyel ve daha az sıklıkla fungal enfeksiyon riskinde artış söz konusudur. Biyofilm oluşturan *candida albicans* suşlarında ekinokandinlerin in vitro etkili olduğu bulunmuştur (133). Aynı çalışmada bu nedenle protez, katater enfeksiyonlarında, tekrarlayan kandidemilerde yararlı olabileceği öngörülebilir ancak in vivo çalışmalara gereksinim olduğu vurgulanmıştır. İn vivo özelliği taşıyan bizim çalışmamızda hastaların %22.7'sinde CVP katateri bulunurken, %77.3'ünde CVP katateri yoktu ve kullanılan antifungal ilaçlar arasında kullanım sıklığı ve tedavi başarısı açısından anlamlı farklılık yoktu. Kandida subgrupları invaziv fungal serebritide nadiren neden olur ve sıklıkla vasküler katater takılması sonrası gelişen fungemiye sekonder gelişmektedir (55). Bizim çalışmamızda fungal serebriti olan hasta yoktu.

Cornely ve arkadaşları ile Ullmann ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda; akut myeloid lösemi veya yüksek riskli myelodisplastik sendrom olgularında yapılan antifungal profilaksi çalışmalarında küf etkenleriyle oluşanlar da dahil olmak üzere, invaziv fungal enfeksiyonların sıklığında ve bunlara bağlı mortalitede azalma görülmüştür (10,94).

Nötropenik hastalarda oral kandidiyazisi engellemek için önceleri düşük dozda (50 mg/gün) flukonazol ile yapılan profilaksi çalışmalarının yüz güldüren sonuçlarından sonra Goodman ve arkadaşlarının 1992'de daha yüksek dozda flukonazol kullanılarak yaptıkları çift kör kontrollü çalışmada o dönem yeni olan bu antifungalın İFİ insidansını anlamlı şekilde azalttığını göstermişlerlerdir (159). Bu çalışmada; otolog ve allojenik

kök hücre nakli (KHN) yapılmış 356 hastaya engraftına kadar geçen sürede, çalışma grubuna 400 mg/gün flukonazol ve kontrol grubuna da plasebo verilmiştir. İFİ sıklığı flukonazol kullanan hastalarda %2.8 iken, kontrol grubunda %15.8 olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonuçları flukonazol profilaksisinin kök hücre nakli alıcılarında standart bir uygulama olmasına ışık tutmuştur. Literatürdeki diğer çalışmalarda benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır (159,160).

Kandida infeksiyonlarının kontrolünde başarı sağlayan flukonazolun Aspergillus türlerine karşı etkili olmaması nedeniyle, Aspergillus türleriyle gelişen infeksiyonları önlemek için çalışmalar devam etmiştir. Bu aşamada itrakonazol çalışmaları başlamıştır. Bazı görece başarısız sonuçlardan sonra, 2003 yılında Winston ve arkadaşlarının allojenik KHN yapılan 140 hastayı kapsayan randomize kontrollü çalışmalarında itrakonazol profilaksisi verilenlerde flukonazol'e kıyasla anlamlı olarak daha az İFİ görüldüğü bildirilmiştir (161). Aynı çalışmada itrakonazol verilen grupta, invaziv Aspergilloz görülme oranı %4 iken, kontrol grubunda %12 olarak saptanmıştır. Ancak itrakonazol'un bu başarısına rağmen; kapsül formunun biyoyararlanımının yetersiz olması, süspansiyon formunun zor temin edilebilir olması ve gastrointestinal tolerabilitesinin az olması rutin pratikte kullanımını zorlaştırmaktadır.

Hemato-onkolojik maligniteli hastalarda İFİ profilaksi çalışmaları 2000'li yılların başından itibaren hız kazanmıştır. Örneğin, profilaktik olarak posakonazol kullanılmasının AML veya MDS nedeniyle yoğun kemoterapi tedavisi alan hastalar veya GVHH'si olan allojeneik kök hücre alıcılarında invaziv fungal infeksiyonları ve tüm nedenlere bağlı ölümü azalttığı gösterilmiştir. Böylece, AML, MDS ve GVHH hastalarında küflere yönelik rutin profilaksi endikasyonunda yer almıştır (63-64). Bizim çalışmamızda empirik antifungal tedavi verilen 150 hastanın %38'i antifungal profilaksi alırken, mortal seyreden hastaların sadece %13'ü, yoğun bakım ünitesine devredilen hastalarınsa %39'u profilaksi almaktaydı. Lipozomal AmB kullanılan hastaların %48.1'ine KT sırasında antifungal profilaksi verilmişti. Bu hastaların %53.8'i posakonazol), %38.4'ü flukonazol ve biri sekonder profilaksi amaçlı vorikonazol almıştı. Kaspofungin tedavisi verilen %35.7'sine KT sırasında antifungal profilaksi verilmişti. Bu hastaların %65'i, posakonazol %35'i flukonazol almıştı. Vorikonazol kullanılan %31.5'i KT sırasında antifungal profilaksi verilmişti. Bu hastaların %77.7'si posakonazol, üçü flukonazol ve birisi profilaksi itrakonazol almıştı. Flukonazol tedavisi alan dört hastanın hiçbirine antifungal profilaksi uygulanmamıştı. Profilaktik olarak posakonazol kullanılan altı hastanın hepsinde daha sonra posakonazol tedavi dozuna

geçilmişti. Çalışmamızda, antifungal profilaksi verilen hastaların çoğunluğu posakonazol (%66) almaktaydı. Antifungal profilaksi vermek; invaziv fungal infeksiyonların sıklığında ve bunlara bağlı mortaliteyi azaltmakta, ancak tek başına yeterli sağ kalımı sağlayamamaktadır. Bu hastaların fungal infeksiyon açısından yakın takibine devam edilmesi ve ihtiyaç duyulduğunda antifungal tedaviye geçilmesi gerekmektedir.

Antifungal tedavinin yan etkilerini değerlendirmeyi zorlaştıran etkenler şöyle sıralanabilir:

1. Hastaya ait ko-morbid faktörler
2. İnfeksiyon kontrolü için kullanılan kombine antibiyotiklerin yan etkileri
3. Kan ve/veya kan ürünü transfüzyonları
4. Hematolojik hastalığın durumu
5. Bazı FEN ataklarındaki tedavi süresinin, yan etkileri değerlendirme yönünden ideal olmamasıdır.

Antifungal ilaç yan etki değerlendirmesinde, 21 (%14) hastada en az bir yan etki görüldü. Hipopotasemi, antifungal tedavi sırasında en sık karşılaşılan yan etki oldu (%6.6). Bu yan etkinin görüldüğü hastaların tamamı lipozomal AmB tedavisi almaktaydı. Lipozomal AmB alanların %37'sinde hipopotasemi görüldü. Posakanozol ve flukonazol kullanılan hastalarda ilaca bağlı yan etki görülmedi. Liposomal AmB kullanılanlarda %44.4, kaspofungin kullanılanlarda %5.4, vorikonazol kullanılanlarda %10.5 oranında ilaca bağlı yan etki görüldü.

Vorikonazol ve lipozomal amfoterisin B tedavisinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, serum kreatinin seviyelerinin 1.5 kat yükseldiği hasta oranı vorikonazol grubunda %10.4 bulunmuş ve lipozomal AmB grubunda %19 saptanmıştır (162). Vorikonazol grubunda serum potasyum seviyelerinin 3 mmol/litre'nin altına düştüğü hasta oranı %16.4 iken, lipozomal AmB grubunda bu oran %31 olarak bulunmuştur (162). Çalışmamızda vorikonazol'e bağlı düzelmeyen hipopotasemi görülmedi.

Bowden R ve ark'ın yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada amfoterisin B kolloidal dispersiyon ve amfoterisin B deoksikolatın etkinlik ve güvenlik yönünden karşılaştırılmış; 1-1.5 mg/kg/gün dozunda verilen amfoterisin B deoksikolatın serum kreatinin miktarını >1 mg/dl düzeyinde yükselttiği hasta oranı %49 olarak bulunmuş. Amfoterisin B deoksikolata bağlı ilaç toksisitesi nedeni ile tedavisi kesilen hastaların oranı ise %22 olarak saptanmış (131). Renal toksisite dolayısıyla ilaç bırakanların

oranı ise %18 tespit edilmiş (131). Çalışmamızda renal toksisite nedeni ile ilaç kesilen hasta oranı %8 idi. İlacın verilmiş süresi, dozu, hastanın yaşı, altta yatan hastalığın durumu, hastaya ait ko-morbid faktörler gibi etmenler nefrotoksisiteyi etkileyen faktörler arasındadır (163). Amfoterisin B deoksikolatın sürekli infüzyon şeklinde verilmesinin mortalite ve nefrotoksisite riskini anlamlı derecede azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (163).

Bazı çalışmalarda vorikonazole bağlı %6-8 oranında cilt reaksiyonları bildirilmiştir (164). Çalışmamızda, vorikonazol verilen hiçbir hastada cilt reaksiyonu ve ateş gözlenmedi. Vorikonazol ile tedavi sırasında karaciğer enzimlerinde yükseklik %20'den daha az bir oranda görülmektedir (165). Çalışmamızda üç atakta (%5.2) hepatotoksisite saptanmıştı. Bu hastaların hiçbirinde karaciğer hastalığı yoktu ve vorikonazol ile etkileşime girebilecek herhangi bir hepatotoksik ilaç kullanılmamıştı. Genellikle vorikonazol infüzyonunun ilk yarım saati içinde ortaya çıkan ve tedavi kesilmesinin ardından kendiliğinden gerileyen bulanık görme, görsel algı değişikliği, renk algısında değişiklik, fotofobi ve halüsinasyon değişik hasta popülasyonlarında %12-45 oranında görülmektedir (165). Bu nörolojik etkilerini serum vorikonazol konsantrasyonundaki değişiklikler ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (166). Çalışmamızda üçer hastada vorikonazole bağlı görme bozukluğu ve halüsinasyon izlendi. Olgularımızın hiçbirinde vorikonazol ilişkili nöropati gözlenmemiş olup, çok nadir görülmekle birlikte literatürde olgu sunumları şeklinde yer almaktadır (167). Cowen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, kısa süreli immunsupresif ilaç ve uzun süreli vorikonazol kullanan sekiz olguda kronik fototoksisite zemininde gelişen squamoz hücreli karsinomun uzun dönem vorikonazol kullanımı ile ilişkili olabileceğinin altı çizilmiştir (168). Vorikonazolun; benzodiyazepinler, statinler, barbitüratlar, ergot alkaloidleri gibi birçok ilaç grubu ile etkileşime girebilmesi, tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Son yıllarda serum vorikonazol konsantrasyonunun titre edilerek tedavi verilmesinin hem antifungal etkinliğinin sağlanması hem de ilaç toksisitesinden kaçınmak için gerekli bir yöntem olduğunu bildiren yayınların sayısı hızla artmaktadır (166). Ancak, hastanemizde halen vorikonazol ilaç düzeyi ölçülememektedir. Çalışmamızda literatür verileri ile benzer şekilde amfoterisin B deoksikolat ve lipid türevleri ile infüzyon ilişkili reaksiyonlar ve nefrotoksisite daha yeni ve yan etki yönünden daha güvenli ilaçlar olan vorikonazol ve kaspofungin'e göre çok daha sık görülmüş idi. Bu sık görülen yan etkilerin önemli bir kısmı ise semptomatik tedaviye yanıtız kalıp, ilaç kesilmesi veya değiştirilmesi ile

sonuçlanmıştı. Bu sonuçların hastaya ek morbidite getirdiğinden bahsedilebilir. Yan etki görülme sıklığı açısından liposomal AmB ile diğer antifungaller arasında anlamlı derecede farklılık vardı ($p<0.001$).

Kaspofungin'in konvansiyonel antifungal tedaviye dirençli veya intoleran vakalardaki etkinliğini ve güvenliğini inceleyen çok merkezli, açık karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada; infüzyon ilişkili reaksiyonlar hastaların %5'inden daha azında, serum transaminaz yüksekliği, nefrotoksisite, elektrolit bozukluğu gibi laboratuvar bozuklukları da %5'inden daha azında tespit edilmiş (169). Çalışmamızda kaspofungin ile ilişkilendirilen yan etkilerin (%5.4) hepsi semptomatik ve destek tedavisine yanıt vermiş idi. Kaspofungin tedavisi, çoğunlukla fungal özefajit bulgusu olan, AML indüksiyon tedavisi yan etki gelişme riski yüksek hastalara verilmiş idi. Kaspofungin ile lipozomal Amfoterisin B'nin empirik tedavide etkinlik ve güvenlik yönünden karşılaştırıldığı, çoğunluğunu hematolojik maligniteli hastaların oluşturduğu bir çalışmada nefrotoksisite ve infüzyon ilişkili olay sıklığı sırası ile (%2-%35 vs %11-%51) saptanmıştır (131).

Kaspofungin, yan etkilerinin lipozomal ve konvansiyonel amfoterisin B'ye göre daha az görülmesi ve etkinlik açısından invaziv Aspergilloz tedavisinde başarılı kabul edilebilir. ECIL-2007 rehberinde invaziv Aspergilloz tedavisinde CIII kanıt düzeyinde iken, empirik antifungal tedavide AI kanıt düzeyinde önerilmiştir. İnvaziv Kandida infeksiyonları tedavisinde ise, tür tayini yapılmadan AI kanıt düzeyindedir. IDSA'nın 2009'da revize ettiği rehberde de, invaziv Kandidiyazis düşünülen nötropenik hastalarda kaspofungin AI kanıt düzeyinde yer almaktadır. Çalışmamızda, amfoterisin B lipid kompleks tedavisi altında gelişen dirençli ateş ve radyolojik olarak kronik dissemine Kandidiyazis ile uyumlu görünümü olan bir olgunun tedavisi kaspofungin ile değiştirilerek başarı ile tedavi edilmiş idi. Dördü amfoterisin B lipid kompleks, dördü vorikonazol almakta olan sekiz hastanın tedavisi, yan etki nedeniyle kaspofungin ile değiştirilmiştir. İki hasta, septik şok tablosu gelişmesi nedeniyle etyolojisi aydınlatılmadan eksitus olmuştu. Bir olguda kaspofungin tedavisi altında Zigomikoz gelişmişti. Bu olguda; empirik olarak başlanan kaspofungin tedavisinin 10. gününde baş ağrısı gelişmesi üzerine, hastada mukormikozis düşünülerek Amfoterisin B deoksikolat başlanmış ve başarılı bir şekilde tedavi edilmişti.

Empirik antifungal tedavi rejimlerinin temeli iki çalışmaya dayanmaktadır. Bunlardan biri 1982 yılında Amerika'daki NCI çalışması, diğeri 1989 yılındaki EORTC çalışmasıdır. İlk çalışma olan NCI çalışması; antibiyotik tedavisi almakta olan febril

nötropenik 50 hastanın yer aldığı üç gruptan oluşmuştur. İlk grupta kullanılan antibiyotikler kesilip, hastalar tedavisiz izlenmiştir. İkinci grupta, mevcut antibiyotiklere devam edilmiştir. Üçüncü grupta ise antibiyotik tedavisine empirik amfoterisin B deoksikolat eklenmiştir. Ancak olgu sayısının az olmakla birlikte çalışma sonuçları değerlendirildiğinde empirik antifungal tedavi ile ateşin düşme süresinde kısalma olduğu ve empirik antifungal tedavi verilen grupta, antibiyotik tedavisine devam edilen gruba göre fungal infeksiyon insidansı daha az saptanmıştır. 1989 yılındaki EORTC çalışmasında amfoterisin B deoksikolat kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, amfoterisin B deoksikolat alanlarda tedavi yanıtı daha iyi bulunmuştur. Bu iki çalışmaya dayanarak empirik antifungal tedavi başlangıçta amfoterisin B deoksikolat standart kabul edilmiştir.

Mycoses Study Group'un yaptığı çok merkezli çalışmaların ilki 1999 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada, ateşi devam eden nötropenik hastalarda amfoterisin B deoksikolat ile lipozomal amfoterisin B karşılaştırılmıştır. Toplam 702 hasta yüksek riskli ve orta riskli olarak ayrılıp, deoksikolat veya 3 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B olacak şekilde gruplara uygulanmıştır. Sonuçta lipozomal amfoterisin B, amfoterisin B deoksikolat kadar etkili bulunmuştur. Daha az toksik olması nedeniyle bundan sonraki çalışmalarında altın standart olarak lipozomal amfoterisin B alınmıştır. MSG grubunun 2002 yılında yayınladıkları çalışmalarında ise; vorikonazol, lipozomal amfoterisin B ile karşılaştırılmıştır. Genel yanıtı bakıldığında vorikonazol, lipozomal amfoterisin B'ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha başarısız bir sonuç vermiştir. Bunun sonucunda vorikonazol o dönemde empirik tedavide kullanım ruhsatını alamamıştır. Bu çalışmada "breakthrough" infeksiyonların önlenmesinde vorikonazol daha üstün bulunmuştur.

MSG grubunun 2004 yılında yayınladığı çalışmalarında, kaspofungin ile lipozomal amfoterisin B nin empirik tedavide etkinliği karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada kaspofungin, lipozomal amfoterisin B kadar etkin ve ondan daha az nefrotoksik olarak saptanmıştır.

Hematolojik maligniteler veya hematopoetik kök hücre transplantasyon alıcıları olan hastalarda çeşitli enfeksiyon türleri için tanı stratejileri, profilaksi ve tedavi stratejileri için tavsiyeler sunan ECIL'de toplantılar 2005 yılından bu yana her iki yılda bir gerçekleştirilmekte ve kanıta dayalı öneriler geliştirilmektedir.

Çalışmaya başladığımız dönemde güncel klavuz olan ECIL 4 yayınlanmıştı. Bu klavuzda İnvaziv aspergillozis ilk seçenek tedavide vorikonazol AI kanıt düzeyi

(2x6mg/kg yükleme, 2x4mg/kg idame (vorikonazol oral formu CIII kanıt düzeyi) lipozomal AmB (3 mg/kg) BI kanıt düzeyi, kaspofungin CII kanıt düzeyi, itrakonazol CIII kanıt düzeyi, vorikonazol + anidulafungin kombinasyonu CI kanıt düzeyi, diğer kombinasyonlar ise CIII kanıt düzeyi olarak yer almaktadır. Empirik tedavi için antifungal tedavi seçenekleri lipozomal AmB-B(A-I), kaspofungin(A-I), vorikonazol(B-I), AmB-Deoksikolat(renal toksisite için risk faktörleri yokluğunda B-I) yer almaktaydı.

ECIL 4 klavuzunda Kurtarma tedavisinde lipozomal AmB BII kanıt düzeyi (vorikonazol başarısızlığında veri yok), kaspofungin BII kanıt düzeyi vorikonazol başarısızlığında veri yok) Itraconazole CIII kanıt düzeyi, posakonazol BII kanıt düzeyi (vorikonazol başarısızlığında veri yok), vorikonazol BII kanıt düzeyi (ilk seçenek tedavide kullanılmadığı durumlarda) olarak yer almaktaydı (170).

Ocak 2017'de yayınlanan ECIL-6 klavuzunda ECIL-4'den farklı olarak invaziv aspergillozis tedavisinde AI kanıt düzeyinde vorikonazol önerisinin yanında henüz ülkemizde isavukonazol eklenmiştir. AmB deoksikolat AI kanıt düzeyinde ancak toksisitesinin yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır (171).

Denning ve ark.'nın (172) çoğunluğunu hematolojik maligniteli hastaların oluşturduğu 116 akut İA olgusunda vorikonazol'un etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli randomize bir çalışmada Vorikonazol'un pulmoner Aspergilloz'da tedavi başarısızlığı %21 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda antifungal tedavide kullanılan ilaçlardan vorikonazol kullanılanların %73.6'sında, lipozomal AmB kullanılanların %77.8'inde, kaspofungin kullanılanların %73.2'sinde, flukonazol kullanılanların %75'inde ve posakonazol kullanılanların tamamında tedaviye yanıt izlendi. Lipozomal AmB (%77.8), vorikonazol(%73.6), kaspofungin (%73.2) arasında tedavi yanıtı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Çalışmamızdaki posakonazol alan hastalarda tedavi başarısının görece yüksek olması; bu hasta grubunun hem sayıca az hem de klinik ve laboratuvar bulgularının daha iyi olmasından kaynaklanabilir. Benzer şekilde flukonazol tedavisi alan hastalardaki mortalite oranının yüksek çıkması da hasta sayısının azlığıyla ilişkili olabilir.

Hematolojik maligniteli hastalarda empirik antifungal tedavi verilen vakalarla empirik antifungal tedavi verilmeyen vakaların karşılaştırıldığı altı randomize çalışmadan oluşan bir metaanalizde empirik tedavinin mortaliteyi anlamlı derecede düşürmediği, fakat İFİ gelişimini anlamlı derecede düşürdüğü belirtilmiştir (173). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda mortalite oranı %16 idi (n:24 hasta). Vorikonazol kullanılanların %23'ü, kaspofungin kullanılanların %12.5'i, lipozomal AmB

kullanılanların %11.1'i, flukonazol kullanılanların %25'i exitus oldu. Posakonazol kullanılan altı hastanın hiçbirinde eksitus görülmedi.

Yeni antifungaller geliştirmeye devam edilmektedir. Mikafungin yeni bir antifungal ilaç olarak karşımıza çıkmıştır. Biyoyararlanım sorunu nedeniyle, posakonazolun geliştirilen tablet ve IV formlarının da yakın zamanda ülkemizde kullanıma girecektir. Isavuconazol ve anidulafunginin febril nütropenide küf mantarlarında kullanım endikasyonu alması beklenmektedir.

Verweij PE ve ark.nın yaptığı çalışmada 20 ülkeden 23 merkezin gönderdiği 3249 *A.fumigatus* izolatının 40'ında azol direnci saptandı. Bu çalışmada Türkiye'den gönderilen izolatlarda direnç görülmedi (174). Uludağ Üniversitesi'nden Özmerdiven ve arkadaşları 2016 yılında Türkiye'de ilk azol dirençli *A. fumigatus* vakasını yayınlamışlardır (175). Çalışmalarında, Aspergillus direncinde çevresel direncin önemini vurgulamışlardır. Azol direncinin kliniğe yansımaları gösteren 2015 yılında Vermeulen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, invaziv Aspergilloz tanılı 58 hastadan sadece iki tanesinde azol direnci saptanmıştır (176). Bu çalışmalara bakıldığında, zaman içerisinde antifungal direncin önemli bir sorun haline geleceği düşünülmektedir.

SONUÇ

- 1- Çalışmamızda empirik antifungal tedavi başlandığında ateşin daha kısa sürede normale geldiği görülmüştür.

- 2- Klavuzlarda invaziv aspergilloz tedavisinde vorikonazol AI kanıt düzeyinde önerilen tek antifungal ajan olmasına rağmen, kanıt düzeyi BI olan lipozomal AmB ve kanıt düzeyi CII olan kaspofungin bizim çalışmamızda empirik antifungal tedavide kullanılmıştır ve tedavi yanıtları benzer bulunmuştur. Bu nedenle empirik antifungal ajan seçimi yaparken klavuzların yanında, her merkez antifungal tedavi seçiminde kendi klinik deneyimlerini de göz önünde bulundurmalıdır.
- 3- Antifungal profilaksi vermek; invaziv fungal infeksiyonların sıklığında ve bunlara bağlı mortaliteyi azaltmakta, ancak tek başına yeterli sağ kalımı sağlayamamaktadır. Bu hastaların fungal infeksiyon açısından yakın takibine devam edilmesi ve ihtiyaç duyulduğunda antifungal tedaviye geçilmesi gerekmektedir.
- 4- Günümüzde yardımcı tanı yöntemlerini kullanarak kanıt elde etmeye çalışmak ve gereksiz durumlarda tedaviyi erken sonlandırmaya çalışılması önemlidir. Bu nedenle empirik yaklaşım zaman kazanmak için kullanılan bir yöntemdir ve yüksek riskli hastalarda tercih edilebilir.
- 5- Serum ve BAL gibi vücut sıvılarında GM tayininin antifungal tedaviyi sonlandırma, değiştirme ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabileceği, ancak antifungal tedavi ya da profilaksiden çok etkilenebileceği unutulmamalıdır
- 6- Tedavi etkinliği sayesinde klinik pratikte giderek artan antifungal ilaçların kullanımını sırasında çeşitli yan etkilerin gelişebileceği ve bunların çoğunun geri dönüşümlü olduğu görülmüştür.

ÖZET

Amaç: Hematolojik maligniteli yüksek riskli hastaların, febril nütropeni atakları sırasında başlanan antifungal ilaçların; genel başarı düzeyi, ateşin düşme süresi, yan

etki gelişip gelişmediği, yetersiz etkinlik nedeniyle ilacın kesilmesi ve mortalite oranları açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hematoloji servisinde yatarak tedavi gören hematolojik maligniteli hastalardan, febril nötropeni atakları sırasında antifungal tedavi alanlar prospektif, gözlemsel olarak incelendi.

Antibiyotik tedavisine yanıtız ateş karşısında, antimikrobiyal tedavinin 3-5. gününde halen ateşi devam eden hastalarda empirik antifungal tedaviye başvuruldu. Bu özelliklere sahip 150 hastanın 210 febril nöropenik atağı incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, hematolojik malignensi tipi, eşlik eden hastalıkları, yatış süresi, FEN atak sayısı, FEN süresi, nötrofil sayısı, nötropeni süresi, tedavide kullanılan antifungal ilaçları, profilaksizde kullanılan antifungal ilaçları, kemoterapi fazları, santral venöz katater varlığı, günlük fizik muayenesi, klinik bulguları, kültür sonuçları, serolojik tanı test (Galaktomannan) sonuçları, radyolojik bulguları (yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi, batın ultrasonografisi, sinüs grafisi, gerekenlerde; batın tomografisi, batın manyetik rezonans), kök hücre nakli varlığı, kortikosteroid kullanımı, eşlik eden enfeksiyonları, başlanan anti fungal tedavileri, antifungal tedavi yanıtı, birden fazla antifungal kullanımı varlığı, antifungal yan etki, kullanılan antibiyotik çeşidi, mortalite olup olmaması bu çalışma için hazırlanan bir veri formuna kaydedildi. Tedaviye yanıt kriterleri; nötropeni sırasında ateşin düşmesi, tedavi bitiminden sonra yedi gün içerisinde mortalite olmaması, radyolojik bulgularda gerileme, belirlenen tedavi süresinin tamamlanması, yoğun bakım ihtiyacının olmaması ve hastanın şikayetlerinde düzelme olarak tanımlandı.

Sonuçlar: Empirik antifungal tedavi başlandığında ateşin daha kısa sürede normale geldiği görülmüştür. Klavuzlarda invaziv aspergilloz tedavisinde vorikonazol yüksek kanıt düzeyinde önerilen tek antifungal ajan olmasına rağmen, lipozomal AmB ve kaspofungin bizim çalışmamızda empirik antifungal tedavide kullanılmıştır ve tedavi yanıtları benzer bulunmuştur. Bu nedenle empirik antifungal ajan seçimi yaparken klavuzların yanında, her merkez antifungal tedavi seçiminde kendi klinik deneyimlerini de göz önünde bulundurmalıdır. Antifungal profilaksi invaziv fungal enfeksiyonların sıklığında ve bunlara bağlı mortaliteyi azaltmakta, ancak tek başına yeterli sağ kalımı sağlayamamaktadır. Bu hastaların fungal enfeksiyon açısından yakın takibine devam edilmesi ve ihtiyaç duyulduğunda antifungal tedaviye geçilmesi gerekmektedir. Tedavi etkinliği sayesinde klinik pratikte giderek artan antifungal ilaçların kullanımı sırasında

çeşitli yan etkilerin gelişebileceği ve bunların çoğunun geri dönüşümlü olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Empirik antifungal tedavi, hematolojik malignite, Aspergillozis



SUMMARY

Purpose: In high-risk patients with hematologic malignancy, antifungal drugs initiated during febrile neutropenic episodes; general success level of fever, duration of fever, incidence of adverse events, withdrawal of drug due to inadequate efficacy and mortality rates.

Materials and Methods: Antifungal treatment areas during febrile neutropenic episodes were studied prospectively and observationally from hematologic malignant patients receiving inpatient treatment in hematology service. Empiric antifungal therapy was applied to patients who were still on fever 3 to 5 days after antimicrobial therapy in response to fever unresponsive to antibiotic treatment. 210 febrile neutropenic episodes of 150 patients with these features were examined. Antifungal drugs used in the treatment, antifungal drugs used in prophylactic, chemotherapy phases, central venous catheterization, daily physical examination, age, sex, hematologic malignancy type, comorbid diseases, duration of hospitalization, number of FEN attacks, FEN duration, neutrophil count, neutropenia, Clinical findings, culture results, serologic diagnostic test (GM) results, radiological findings (high resolution lung tomography, abdominal ultrasonography, sinus x-ray, as necessary, tomography tomography, magnetic resonance imaging), stem cell transplantation, corticosteroid use, , Data on antifungal therapy, antifungal therapy response, presence of multiple antifungal agents, antifungal side effects, antibiotic use, mortality were recorded in this study. Treatment response criteria; Absence of fever during neutropenia, absence of mortality within 7 days after the end of treatment, regression in radiological findings, completion of the specified treatment period, lack of intensive care, and improvement in patient complaints.

Results: When empiric antifungal therapy was initiated, it was observed that fever had returned to normal in a shorter period of time. Although voriconazole is the only recommended antifungal agent in the guidelines for invasive aspergillosis treatment, liposomal AmB and caspofungin were used in our study in empirical antifungal therapy and the response to treatment was similar. Therefore, in choosing empirical antifungal agents, each center should consider its own clinical experience in choosing antifungal therapy as well as guidelines. Antifungal prophylaxis reduces the incidence and the mortality associated with invasive fungal infections, but alone does not provide adequate survival. These patients should be followed closely in terms of fungal infection and antifungal treatment should be applied when needed. Treatment

efficacy has shown that many side effects can develop during the use of increasing antifungal drugs in clinical practice, and most of them are reversible

Keywords: Empiric antifungal therapy, hematological malignancy, Aspergillosis



ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Karadeniz Ereğli 'de doğdum. İlkokulu Turgut Reis İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Hacı Mehmet Ali ve Kadri Yılmaz Kardeşler Ortaokulu'nda, lise öğrenimimi Kdz. Ereğli Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2003 yılında lisans eğitimime başladım ve 2009 yılında Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Tıp Doktoru ünvanı olarak mezun oldum. Zonguldak Ormanlı Sağlık Ocağı ile Kdz. Ereğli 4 No.lu Aile Sağlığı Merkezi'nde aile hekimi olarak mecburi hizmet görevimi tamamladım. Eylül 2011'de Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak uzmanlık eğitimime başladım, halen aynı bölümde göreve devam etmekteyim.

KAYNAKLAR

1. L, Caira M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients Pagano with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect* 2013 Dec 21.doi:10.1111/1469-0691.
2. Hachem R, Sumoza D, Hanna H, Girgawy E, Munsell M, Raad I. Clinical and radiologic predictors of invasive pulmonary aspergillosis in cancer patients: should the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) criteria be revised? *Cancer* 2006;106:1581-6.
3. Zhang P, Jiang EL, Yang DL, Yan ZS, Huang Y, Wei JL, et al. Risk factors and prognosis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplantation recipients: a single-institution experience. *Transpl Infect Dis* 2010;12:316-21.
4. Pagano L, Caira M. Risks for infection in patients with myelodysplasia and acute leukemia. *Curr Opin Infect Dis* 2012;25:612-8.
5. Caira M, Girmenia C, Fadda RM, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid and in those submitted to allogeneic hematopoietic stem cell transplant: who is at highest risk? *Eur J Haematol* 2008;81:242-3.
6. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
7. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Am J Med* 1989;86(6 Pt 1):668-72.
8. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75
9. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1091-100.

10. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;356:348-59.
11. Wirk B, Wingard JR. Current approaches in antifungal prophylaxis in high risk hematologic malignancy and hematopoietic stem cell transplant patients. *Mycopathologia* 2009;168:299-311.
12. Chazalet V, Debeaupuis JP, Sarfati J, Lortholary J, Ribaud P, Shah P, Cornet M, Vu Thien H, Gluckman E, Brückner G, Latgé JP. Molecular typing of environmental and patient isolates of *Aspergillus fumigatus* from various hospital settings. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1494-1500.
13. Hospenthal DR, Kwon-Chung KJ, Bennett JE. Concentrations of airborne *Aspergillus* compared to the incidence of invasive aspergillosis: lack of correlation. *Med Mycol* 1998; 36: 165-168.
14. Kantarcıoğlu A.S, Yücel A. *Aspergillus* Cinsı Mantarlar Ve İnvaziv Aspergilloz: Mikoloji, Patogenez, Laboratuvar Tanımı, Antifungallere Direnç Ve Duyarlılık Deneyleri. *Cerrahpaşa J Med* 2003; 34: 140-157
15. Raper, K.B. and Fennell, D.I. 1965. The genus *Aspergillus*. Williams and Wilkins, company Baltimore, Maryland. 686 p.
16. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 2: 310-350 Kwon Chung KJ, Bennett JE. *Medical Mycology*. Philadelphia; Lea and Fabinger, 1992. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-805.
17. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-805.
18. Smith GR. *Aspergillus fumigatus*: A possible relationship between spore size and virulence for mice. *J Gen Microbiol* 1977; 102: 413-415.
19. Patterson TF. *Aspergillus* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. Vol 2. 6th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2004. 2958-73.
20. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:161-72.
21. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp. Implications for pathogenesis. *Microbiology* 1994;140:2475-9.

22. Ribaud P, Chastang C, Latge JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogenic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999;28:322-30.
23. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, et al. Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100:345-51.
24. Guiot HFL, Fibbe WE, Van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: Implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-32.
25. Wald A, Leisenring W, Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of aspergillosis in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997;175:1459-66.
26. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;34:55-69.
27. Garvey J, Crastnopol P, Weisz D, et al. The surgical treatment of pulmonary aspergillomas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977;74:542-7
28. Cerrahpaşa Tıp Dergisi Cilt (Sayı) 34 (3).
29. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112:2493-9.
30. Walsh TJ, Merz WG. Pathologic features in the human alimentary tract associated with the invasiveness of *Candida tropicalis*. *Am J Clin Pathol*, 1986; 85: 498-502.
31. Martino P, Girmenia C. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer*, 1989; 64: 2030-4.
32. Wingard JR, Importance of *Candida* species other than *C. albicans* as pathogens in oncology patients. *Clin Infect Dis* 1995;20:115-25.
33. Tollemar J. Fungal infections. In: Atkinson K (ed). *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation* 2nd edition. Cambridge: Cambridge University Press; 2000. 746-57.
34. Chandrasekar PH, Weinmann A, Shearer C. Autopsy- identified infections among bone marrow transplant recipients: A clinicopathologic study of 56 patients. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:67581.

35. Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R, et al. Candida infections in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991;8:177-84.
36. Mortelet K, Segatto E, Ros PR. The infected liver: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24:937-55.
37. Pestalozzi BC, Krestin GP, Schanz U, et al. Hepatic lesions of chronic disseminated candidiasis may become invisible during neutropenia. *Blood* 1997;90:3858-64.
38. Warnock DW. Fungal infections in neutropenia: Current problems and chemotherapeutic control. *J Antimicrob Chemother* 1998;41 (Suppl D):95-105.
39. Chandrasekar PH, Weinmann A, Shearer C. Autopsy- identified infections among bone marrow transplant recipients: A clinicopathologic study of 56 patients. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:675-81.
40. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1997;19: 801-8.
41. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-Candida fungal infections after bone marrow transplantation: Risk factors and outcome. *Am J Med* 1994;96:497-503.
42. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen with hematologic malignancy: Ten years experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997;90:999-1008.
43. Bleggi-Tores LF, Medeiros BC, Neto JZ, et al. Disseminated *Fusarium* sp. infection affecting the brain of a child after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;18:1013-5
44. Cornely OA. *Aspergillus* to *Zygomycetes*: causes, risk factors, prevention and treatment of invasive fungal infections. *Infection* 2008;36:296-313. doi:10.1007/s15010-008-7357-z. Epub 2008 Jul 19. Review. Erratum in: *Infection* 2008;36:605-6.
45. Nucci M. Emerging moulds: *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:607-12.
46. Ben-Ami R, Halaburda K, Klysova G, Metan G, Torosian T, Akova M. A multidisciplinary team approach to the management of patients with

- suspected or diagnosed invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother* 2013;68(Suppl 3):iii25-iii33.
47. Moghadami M, Ruzbahani H, Badiee P, et al. Invasive fungal sinusitis in immunocompromised patients: A multicenter, university hospital experience in Shiraz. *Advances in Infectious Diseases* 2013;3:263-8.
 48. Ruhnke M, Böhme A, Bucheidt D, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82:141-8.
 49. DelGaudio JM, Swain RE, Kingdom TT, et al. Computed Tomographic findings in patients with invasive fungal sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:236-40.
 50. Chen CY, Sheng WH, Cheng A, et al. Invasive Fungal Sinusitis in Patients with Hematological Malignancy: 15 years experience in single university hospital in Taiwan. *BMC Infect Disease* 2011;11:250.
 51. Waitzman AA, Birt BD. Fungal sinusitis. *J Otolaryngol* 1994;23:244-49.
 52. Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54:23-24.
 53. Aribandi M, McCoy VA, Bazan C. Imaging Features of invasive and noninvasive fungal sinusitis: A review. *Radiographics* 2007;27:1283-96.
 54. Epstein NE, Hollingsworth R, Black K, et al. Fungal brain abscesses (aspergillosis/mucormycosis) in two immunosuppressed patients. *Surg Neurol* 1991;35:286-9.
 55. Almutairi BM, Nguyen TB, Jansen GH, et al. Invasive aspergillosis of the Brain: Radiologic- Pathologic Correlation. *Radiographics* 2009;29:375-9
 56. Caldemeyer KS, Mathews VP, Edwards-Brown MK, et al. Central nervous system cryptococcosis: parenchymal calcification and large gelatinous pseudocyst. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:107-9.
 57. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull* 2004;72:99-118.
 58. Yamada K, Shrier DA, Rubio A, et al. Imaging findings in intracranial aspergillosis. *Acad Radiol* 2002;9:163-71.

59. Oner AY, Celik H, Akpek S, et al. Central nervous system aspergillosis: magnetic resonance imaging, diffusion-weighted imaging, and magnetic resonance spectroscopy features. *Acta Radiol* 2006;47:408-12.
60. Chong S, Lee KS, Yi CA, et al. Pulmonary fungal infection: Imaging findings in immunocompetent and immunocompromised patients. *Eur J Radiol* 2006;56:371-83.
61. Franquet T, Müller NL, Gimenez A, et al. Spectrum of pulmonary aspergillosis: Histologic, clinical and radiologic findings. *Radiographics* 2001;21:825-37.
62. Reiff DB, Wells AU, Carr DH, et al. CT findings in bronchiectasis: Limited value in distinguishing between idiopathic and specific types. *Am J Roentgenol* 1995; 165:261-7.
63. Mintzer RA, Rogers LF, Kruglik GD, et al. The spectrum of radiologic findings in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Radiology* 1978;127:301-7.
64. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157:611-4.
65. Janzen DL, Padley SP, Adler BD, et al. Acute pulmonary complications in immunocompromised non-AIDS patients: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography. *Clin Radiol* 1993;47:159-65.
66. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, et al. Epidemiology and clinical manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 2012;54:23-34.
67. Chong S, Lee KS, Yi CA, et al. Pulmonary fungal infection: Imaging findings in immunocompetent and immunocompromised patients. *Eur J Radiol* 2006;59:371-83.
68. Mortelet K, Segatto E, Ros PR. The infected liver: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24:937-55.
69. Berlow ME, Spirit BA, Weil L. CT follow-up of hepatic and splenic fungal microabscesses. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8:42-5.
70. Semelka RC, Kelekis NL, Sallah S, et al. Hepatosplenic fungal disease: diagnostic accuracy and spectrum of appearances on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:131-6.

71. Moore NJE, Leef JL, 3rd Pang Y. Systemic Candidiasis. *Radiographics* 2003;23:1287-90.
72. Kontoyiannis DP, Luna MA, Samuels BI, et al. Hepatosplenic candidiasis: a manifestation of chronic disseminated candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2000;14:721-39.
73. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.
74. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel GE, et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999;17:796-805.
75. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. EORTC/ Mycoses Study Group Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
76. Cuenca-Estrella M, Bassetti M, Lass-Flörl C, Racil Z, Richardson M, Rogers TR. Detection and investigation of invasive mould diseases. *J Antimicrobial Chemother* 2011;66(Suppl)S15-24.
77. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: A prospective validation. *Blood* 2001;97:1604-10.
78. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
79. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: Validation, cut-off development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205.
80. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for *Aspergillus* antigenemia related to concomitant administration of piperasilin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003;349:2366-7.

81. Mattei D, Rapezzi D, Mordini N et al. False-positiv Aspergillus galactomannan enzymelinked immunosorbent assay results in vivo during amoxicillin-clavulanic acid treatment. *J Clin Microbiol* 2004; 42:5362-3.
82. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, et al. Piperacillin/tazobaktam seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1746-8.
83. Kebabcı N, Diepeningen AD, Ener B, et al. Fatal breakthrough infection with Fusarium: new multi-resistant aetiological agent cross—reacting with Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay *Mycosis* 2014;57:249-55.
84. Maertens J, Theunissen K, Lodewyck T, Lagrou K, van Eldere J. Advances in the serological diagnosis of invasive Aspergillus infections in patients with haematological disorders. *Mycoses* 2007;50(Suppl I):S2-17.
85. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, Goto H, Yasuoka A, Iwasaki H, Teshima H, Kohno S, Horiuchi A, Ito A, et al. Plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet*. 1995 Jan 7;345(8941):17-20.
86. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-59.
87. El-Mahallawy HA, Shaker HH, Ali Helmy H, et al. Evaluation of panfungal PCR assay and Aspergillus antigen detection in the diagnosis of invasive fungal infections in high risk paediatric cancer patients. *Med Mycol* 2006;44:733-9.
88. Ascoglu S, Rex JH, Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants. An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
89. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broadspectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007;44:402-9.

90. De Pauw BE, Donnely JP. Prophylaxis and aspergillosis has the principle been proven? *N Eng J Med* 2007;356:409-11.
91. Uzun O, Anaissie EJ. Antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies: a reappraisal. *Blood* 1995;86:2063-72.
92. Marr KA. Primary antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: Clinical implications of recent studies. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:409-14.
93. 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.
94. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;356:335-47.
95. Febril Nötropeni Çalışma Grubu: Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu, *Flora* 2004;9:5-28.
96. Pauw B. Between over and undertreatment of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis* 2005;41:1251-3.
97. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: A prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-50.
98. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: Still a way to go. *Curr Opin Infect Dis* 2006;19:5516.
99. Warnock DW. Amphotericin B: An introduction. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:27-38.
100. Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* 2009;69:361-92.
101. Tiphine M, Letscher- Bru V, Herbrecht R. Amphotericin B and its new formulations: pharmacologic characteristic, clinical efficacy and tolerability. *Transpl Infect Dis* 1999;1:273-83.
102. Saliba F, Dupont B. Renal impairment nad amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Med Mycol* 2008;46:97-112.

103. Gallis HA, Drew RH, Pickard ww. Amphotericin B:30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 1990;12:380-29.
104. Saltoğlu N, Taşova Y, Zorludemir S, Dündar İH. Rhinocerebral zygomycosis treated with liposomal amphotericin B and surgery. *Mycoses* 1998;41:45-9.
105. Hamill RJ, Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013;73:919-34.
106. Gallagher JC, Dodds Ashley ES, Drew RH, Perfect JR. Antifungal pharmacotherapy for invasive mould infections. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:147-64.
107. Mikus G, Scholz IM, Weiss J. Pharmacogenomics of the triazole antifungal agent voriconazole. *Pharmacogenomics* 2011;12:861-72.
108. Hope WW. Population pharmacokinetics of voriconazole in adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:526-31.
109. Jabra-Rizk MA, Falker WA, Meiller TF. Fungal Biofilms and Drug Resistance. *Emerg Infect Dis* 2004;10:14-9.
110. Zonios DI, Bennett JE. Update on Azole Antifungals. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:198-210.
111. Daneshmend TK, Warnock DW. Clinical pharmacokinetics of ketoconazole. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:13-34.
112. Hardin TC, Graybill JR, Fetchick R, et al. Pharmacokinetics of itraconazole following oral administration to normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1988;32:1310-3.
113. Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, Hardin TC, Fetchick RJ, Graybill JR. High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:707-13.
114. Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart associated with itraconazole. *Lancet* 2001;357:1766-7.
115. Girmenia C, Luzi G, Monaco M, Martino P., "Use of voriconazole in treatment of *Scedosporium apiospermum* infection: case report" *J. Clin. Microbiol* 1998;36:1436-1438.
116. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: A review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs*. 2007;67(2):269-98.

117. Venkatakrisnan K, von Moltke L.L, Greenblatt D.J. "Effects of antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance" *Clin. Pharmacokinet* 2000;38:111-180.
118. Petrikkos, G, Skiada, A. "Recent advances in antifungal chemotherapy: review" *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007;30:108-117.
119. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with patients with invasive mycoses improves efficiency and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11.
120. Pearson M.M, Rogers P.D, Cleary J.D, Chapman S.W. "Voriconazole: a new triazole antifungal agent" *Ann. Pharmacother* 2003;37:420-432.
121. Peng L.W, Lien Y.H. "Pharmacokinetics of single, oral-dose voriconazole in peritoneal dialysis patients" *Am. J. Kidney Dis* 2005; 45: 162-166.
122. Mohr J, Johnson M, Cooper T, Lewis JS, Ostrosky-Zeichner L. Current options in antifungal pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2008;28:614-45.
123. Boussaud V, Daudet N, Billaud EM, et al. Neuromuscular painful disorders: a rare side effect of voriconazole in lung transplant patients under tacrolimus. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:229-32.
124. Marco, F., Pfaller, M.A., Messer, S.A., Jones, R.N., "In vitro activity of a new triazole antifungal agent, SCH 56592, against clinical isolates of filamentous fungi" *Mycopathologia* 1998;141: 73-77.
125. Gonzalez, G.M., Fothergill, A.W., Sutton, D.A., Rinaldi, M.G., Loebenberg, D., "In vitro activities of new and established triazoles against opportunistic filamentous and dimorphic fungi" *Med. Mycol* 2005; 43: 281-284.
126. Espinel-Ingroff A. "In vitro antifungal activities of anidulafungin and micafungin, licensed agents and the investigational triazole posaconazole as determined by NCCLS methods for 12,052 fungal isolates: review of the literature" *Rev. Iberoam. Micol* 2003; 20:121-136.
127. Herbrecht R. "Posaconazole: a potent, extended-spectrum triazole antifungal for the treatment of serious fungal infections" *Int. J. Clin. Pract* 2004; 58:612-624.
128. Courtney R, Wexler D, Radwanski E, Lim J, Laughlin M et al. Effect of food on the relative bioavailability of two oral formulations of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:218-22.

129. https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/n/noxafil/noxafil_pi.pdf.
130. Onishi, J., Meinz, M., Thompson, J., Curotto, J., Dreikorn, S., Rosenbach, M., Douglas, C., Abruzzo, G., Flattery, A., Kong, L., Cabello, A., Vicente, F., Pelaez, F., Diez, M.T., Martin, I., Bills, G., Giacobbe, R., Dombrowski, A., Schwartz, R., Morris, S., Harris, G., Tsipouras, A., Wilson, K., Kurtz, M.B., "Discovery of novel antifungal (1,3)-d-glucan synthase inhibitors" *Antimicrob. Agents Chemother* 2000; 44:368-377.
131. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* 2004;64:1997-2020.
132. Theuretzbacher U. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of echinocandins. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:805-12.
133. Ramage G, VandeWalle K, Bachmann SP, Wickes BL, Lopez-Ribot JL. In vitro pharmacodynamic properties of three antifungal agents against preformed *Candida albicans* biofilms determined by time-kill studies. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3634-6.
134. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.
135. Denning D.W. "Echinocandin antifungal drugs" *Lancet* 2003; 362:1142-1151.
136. Stone, J.A., Migoya, E.M., Hickey, L., Winchell, G.A., Deutsch, P.J., Ghosh, K., Freeman, A., Bi, S., Desai, R., Dilzer, S.C., Lasseter, K.C., Kraft, W.K., Greenberg, H., Waldman, S.A., "Potential for interactions between caspofungin and nelfinavir or rifampin" *Antimicrob. Agents Chemother* 2004;48:4306-4314.
137. Cappelletty D, Eiselstein-McKittrick K. The echinocandins. *Pharmacotherapy* 2007;27:369-88.
138. Dowell JA, Stogniew M, Krause D, Henkel T. Population pharmacokinetic analysis of anidulafungin, an echinocandin antifungal. *J Clin Pharmacol* 2004;44:590-8.
139. Seibel NL, Schwartz C, Arrieta A, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of Micafungin (FK463) in febrile neutropenic pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3317-24.

140. Mycoses Study Group tuberculous meningitis in patient with systemic lupus erythematosus. *J Microbiol Immunol Infect* 2013 Jun7.pii:S1684-1182(13)00078-9.doi:10.1016/j.jmii.2013.04.009.
141. Empirical Antifungal Therapy Integrated Care Pathway Agrawal S, et al. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(suppl.1):i45.
142. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 1999 Mar 11;340(10):764-71.
143. Febril Nötropeni Çalışma Grubu: Febril nötropenik hastalarda tanı ve tedavi kılavuzu, *Flora* 2004;9:5-28.
144. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
145. Pizzo PA, Robichaud KJ, Gill FA, Witebsky FG. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982;72:101-11.
146. Çelebi H, Turgut M, Yücel İ. Akut Lösemili Hastalarda Febril Nötropeni Ataklarının Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri.
147. Herbrecht et al. *Ann NY Acad Sci* 2012;1272:23-30.
148. Rüping MJ, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. *Drugs* 2008;68:1941-62.
149. A Double-Blind, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety and Tolerability of Prophylactic Liposomal Amphotericin B (AmBisome®) for the Prevention of Invasive Fungal Infections in Subjects Receiving Remission-Induction Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukaemia (AmBiGuard trial). *Blood* 2014 124:3646.
150. Portugal RD, Garnica M, Nucci M. Index to predict invasive mold infection in high-risk neutropenic patients based on the area over the neutrophil curve. *J Clin Oncol* 2009;27:3849-54.
151. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, et al. Piperacillin/tazobactam (Tazocin**) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:1746-8.

152. Sulahaian A, Touratier S, Ribaud P, et al. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* 2003;349:2366-2367.
153. Kappe R, Schulze-Berge A. New cause for false-positive results with the Pastorex Aspergillus antigen latex agglutination test. *J Clin Microbiol* 1993;31:2489-90.
154. Rafael F, et al. Serum Galactomannan–Based Early Detection of Invasive Aspergillosis in Hematology Patients Receiving Effective Antimold Prophylaxis. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (12): 1696-1702.
155. Heussel CP, Kauczor HU, Heussel G, et al. Early detection of pneumonia in febrile neutropenic patients: Use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997;169:1347-53.
156. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-9.
157. Geffer WB, Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Cassileth PA, Miller WT. Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia: Limitations 103 in the diagnostic utility of the air crescent sign. *Radiology* 1985;157:605-10.
158. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009;48:1042-51.
159. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992;326:845-51.
160. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, Bucaneve G, Micozzi A, Girmenia C, Barbabietola G, Pagaño L, Leoni P, Specchia G, Caiozzo A, Raimondi R, Mandelli F. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. GIMEMA Infection Program. Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto. *Clin Infect Dis*. 1999 Feb;28(2):250-5.
161. Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goldman M, Blumer JL, Leitz GJ, Territo MC. Intravenous and oral itraconazole

- versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2003 May 6;138(9):705-13.
162. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
163. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002;35:359-66.
164. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-145.
165. Kofla G, Ruhnke M. Voriconazole: Review of a broad spectrum triazole antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:1215-29.
166. Imbof A, Schaer DF, Schwarz U, Schanz U. Neurological adverse events to voriconazole: Evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006;136:739-42.
167. Aksoy F, Akdoğan E, Aydın K, et al. Voriconazol-Induced Neuropathy. *Chemotherapy* 2008;54:224-227.
168. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2009;5:1-7. 143.
169. Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563-71.
170. Andreas H Groll, Elio Castagnola, Simone Cesaro et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *The Lancet* Volume 15, No 8, e327–e340, July 2014.
171. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R. ECIL-6 guidelines for the

- treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2016 Dec 23. pii: haematol. 2016.152900.doi: 10.3324/haematol.2016.152900.
172. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
173. Goldberg E, Gafter-Gvili A, Robenshtok E. Empirical antifungal therapy for patients with neutropenia and persistent fever: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2008;15:2192-203.
174. Verweij PE, ESCMID Conference on Infections in Immunocompromised Hosts, İstanbul 2011.
175. Özmerdiven GE, Ak S, Ener B, Ağca H, Cilo BD, Tunca B, Akalın H. First determination of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR34/L98H mutations in Turkey. *J Infect Chemother*. 2015 Aug;21(8):581-6. doi: 10.1016/j.jiac.2015.04.012. Epub 2015 May 14.
176. Vermeulen E, Maertens J, De Bel A, Nulens E, Boelens J, Surmont I, Mertens A, Boel A, Lagrou K. Nationwide Surveillance of Azole Resistance in *Aspergillus* Diseases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Aug;59(8):4569-76. doi: 10.1128/AAC.00233-15. Epub 20

