



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA İNVAZİF FUNGAL**  
**ENFEKSİYON GELİŞİMİNDEKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN**  
**RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur ÖZALP

2014



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA İNVAZİF FUNGAL  
ENFEKSİYON GELİŞİMİNDEKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN  
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Onur ÖZALP**

Tez Danışmanı: Prof. Dr. A. Hande Arslan

2014

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Sayın kurucu rektörümüz Prof. Dr. Mehmet Haberal ve Sayın rektörümüz Prof. Dr. Ali Haberal'a şükranlarımı sunarım. Eğitimim, tezim ve kişisel gelişiminin her aşamasında büyük emeği olan, ustam, ikinci annem Sayın Prof. Dr. A. Hande Arslan'a, bana her birey onun gibi olsa insanoğlu tüm ütopyalarına ulaşır dedirten Sayın Prof. Dr. Özlem Kurt Azap'a, başka şehirde olmasına rağmen her zaman yakınlığını hissettiğim Sayın Prof. Dr. Funda Timurkaynak'a, kötü gün dostu ablam olan Yrd. Doç. Dr. Ayşegül Yeşilkaya'ya, tezimin istatistiklerinde yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Mehtap Akçil Ok'a, akademik lojistik sağlayan dostum Dr. Mehmet Emre Günaydın'a, araştırma görevlisi olan arkadaşlarıma, mikrobiyoloji laboratuvar çalışanlarına çok teşekkür ederim. Her zaman yanımda olan annem, babam ve kızkardeşimi bana, beni onlara bağışlayan Yaradan'a şükranlarımı sunarım.

Dr. Onur ÖZALP

2014

## ÖZET

### İMMÜN YETMEZLİKLİ HASTALARDA İNVAZİF FUNGAL ENFEKSİYON GELİŞİMİNDEKİ RİSK FAKTÖRLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmünsüpresif hastalarda invazif fungal enfeksiyon (İFE) görülme sıklığı giderek artmaktadır. Çalışmamızın amacı hematolojik maligniteli ve non-hematolojik immünsüpresif hasta gruplarında saptanan invazif fungal enfeksiyon tiplerini ve dağılımını karşılaştırmak; invazif fungal enfeksiyon gelişiminde olası risk faktörlerini saptamak; mortaliteyi değerlendirmek; altta yatan hastalıkları karşılaştırmaktır.

Bu retrospektif çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde 01 Ocak 2012 ve 1 Nisan 2014 tarihleri arasında İFE tanısı almış, 84 erişkin hasta dahil edildi. Vakaların tanımlanması ve sınıflandırılmasında European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) konsensus grubunun yeniden gözden geçirilmiş kriterlerine göre yapıldı. Bu kriterlere göre endemik mikozlar haricinde olan İFE olguları; “kanıtlanmış” (proven), “olası” (probable), “mümkün” (possible) şeklinde üç grupta değerlendirildi. Elde edilen tüm veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA®) sistemine aktarıldı. Değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

Olguların dağılımı; kanıtlanmış İFE (58/84, %69), olası İFE (12/84, %14.2), mümkün İFE (14/84, %16.6) olarak tespit edildi. Kanıtlanmış İFE olgularının %91.3'ü (53/58) invazif kandidiyazis (52 kandidemi ve 1 kandidal mediastinit), %5.1'i (3/58) ise PA olarak saptandı. Ayrıca iki ayrı olguda nazofaringeal invazif fungal tutulum (1/58, %1.7) ve kolonda invazif fungal tutulum (1/58, %1.7) belirlendi. Olası ve mümkün İFE hastalarının hepsi (26/26, %100) PA olarak saptandı. Bilinen İFE risk faktörleri olan immünsüpresif tedavi kullanımı, renal replasman tedavisi ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral venöz kateter mevcudiyeti, üriner kateter mevcudiyeti, GİS kateter mevcudiyeti, mukozit/diyare/ileus hikayesi, malnutrisyon, kan ürünü transfüzyonu, bakteriyel enfeksiyon, antibakteriyel tedavi, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri, nötropeni süresi tüm hastalarda irdelendi. Hematolojik

malignite ve non-hematolojik immünsüpresif gruplar arasında, immünsüpresif tedavi kullanımı ve nütropeni süresi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunun dışındaki parametreler için iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p<0.05$ ); bu faktörlerin her iki grubu da etkileyen ortak risk faktörleri olduğu sonucuna varıldı.

Çalışmamız genel olarak literatürle uyumlu olmakla birlikte özellikle kaba mortalite oranlarında İK hasta grubunda görülen yüksek mortalite dikkat çekicidir. Yine İFE epidemiyolojisi açısından bölgesel ve hastaya yönelik farklılıkların olabileceği bu çalışmada gösterilmiştir. Verilerimiz sınırlı ve tek bir hastaneye başvuran hastaların verileri olmakla beraber, bu konuyu irdeleyen nadir çalışmalardan biridir. Benzer çalışmaların yapılması İFE epidemiyolojisine, hematolojik ve non-hematolojik kökenli hasta grupları arasındaki farklılıkların aydınlanmasına ışık tutacaktır. Giderek sıklığı artan invazif fungal enfeksiyonların risk faktörlerinin iyi bilinmesi, yeni gelişen tanı yöntemlerinin kullanılması ve multidisipliner yaklaşılması ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** immün yetmezlik, invazif fungal enfeksiyon, risk faktörleri

## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN IMMUNOSUPPRESSIVE PATIENTS RETROSPECTIVELY**

Invasive fungal infections (IFI) in immunocompromised patients, the incidence of morbidity and mortality is increasing. The aims of study is to compare the types and the distribution of IFI; to determine the probable risk factors in the development of IFI; and to assess the mortality and underlying diseases among patients with hematological malignancies and non-hematological immunosuppressive patients.

Eightyfour adult patients with the diagnosis of IFI in between January 1<sup>st</sup>, 2012 and April 1<sup>st</sup>, 2014 at Baškent University Hospital were enrolled in this retrospective study. The identification and classification of each case was performed according to the revised definitions of IFI from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) consensus group. According to these revised criterias with the exception of endemic mycoses IFI cases were evaluated as three groups "proven", "probable", "possible". All data obtained was transferred to Statistical Package for the Social Sciences (SPSS ®) 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA ®). Pearson's chi-square test and Mann-Whitney was used for comparison of variables. In all analyzes,  $p < 0.05$  was considered to be statistical significance level.

The distribution of cases were documented as: 58 proven IFI (69.0%), 12 possible IFI (14.2%), 14 possible IFI (16.6%). The distribution of the patients with proven IFI were as follows: 91.3% invasive candidiasis (53/58) (52 candidemia and one candidal mediastinitis ) and 5.1% pulmonary aspergillosis (3/58). In addition, nasopharyngeal invasive fungal involvement (1/58, 1.7%) and invasive fungal involvement in the colon (1/58, 1.7%) in two separate cases were documented. All cases of probable and possible IFE (26/26, 100%) were determined as pulmonary aspergillosis. The previously known risk factors for the development of IFI; immunosuppressive drug usage, renal replacement therapy requirement, mechanical ventilation requirement, presence of central venous catheter, presence of urinary catheter, presence of gastrointestinal catheter, mucositis / diarrhea / ileus history, malnutrition, transfusion of blood product, bacterial infection, antibacterial treatment, length of stay in

hospital and intensive care unit, duration of neutropenia were evaluated for both groups. The immunosuppressive drug usage and the duration of neutropenia were found to be statistically significant between the hematologic malignancy and non-hematologic immunosuppressive groups. The common risk factors, except these two factors, were not found to be statistically significant between these two groups ( $p < 0.05$ ).

Our findings are in accordance with the literature, but the high mortality rate in invasive candidiasis patient group drives attention. This study also shows that the epidemiology of IFI may vary on regional and patient bases. Even though the data set has its own limitations such as the data belongs to the patients applied to a single hospital, this study is still one of the rare studies on this mere subject. The studies on the same topic will enlighten IFI epidemiology and the variations between the hematologic and non-hematologic based patient groups. Need to have a better understanding of risk factors of common sensed invasive fungal infections and need to gain extensive usage of new developed diagnostic methods and multidisciplinary approach has to be maintained.

**Key words:** immunesupression, invasive fungal infections, risk factors

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vii
TABLolar DİZİNİ .....	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1 İFE mikrobiyolojisi .....	2
2.2 İFE epidemiyolojisi .....	3
2.3 İFE risk faktörleri .....	4
2.4 İFE klinik tablolar .....	6
2.5 İFE tanısı .....	8
2.6 İFE tedavisi .....	12
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	13
3.1 Mikrobiyolojik analiz .....	16
3.2 İstatistiksel analiz .....	17
4. BULGULAR .....	17
5. TARTIŞMA .....	30
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	35
7. KAYNAKLAR .....	37



## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>BAL</b>	: Bronkoalveolar lavaj
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>ELISA</b>	: Enzyme Linked Immunosorbant Assay
<b>GM</b>	: Galaktomannan antijeni
<b>İA</b>	: İnvazif aspergilloz
<b>İFE</b>	: İnvazif fungal enfeksiyon
<b>İK</b>	: İnvazif kandidiyazis
<b>İPA</b>	: İnvazif pulmoner aspergilloz
<b>LA</b>	: Lateks aglütinasyon
<b>MRG</b>	: Magnetik rezonans görüntüleme
<b>PA</b>	: Pulmoner aspergilloz
<b>PZR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>SOT</b>	: Solid organ transplantasyonu

## TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No:

<b>Tablo 1.</b>	İnvazif kandidiyazis klinik tablolarına göre özellikleri.....	7
<b>Tablo 2.</b>	Endemik mikozlar hariç kanıtlanmış İFE için tanı kriterleri .....	14
<b>Tablo 3.</b>	Olası ve mümkün İFE için tanı kriterleri .....	15
<b>Tablo 4.</b>	Hematolojik ve non-hematolojik gruplara göre İFE türleri .....	18
<b>Tablo 5.</b>	Gruplar arası altta yatan hastalık ayrıntıları .....	19
<b>Tablo 6.</b>	İFE öncesi immünsüpresif tedavi alımı karşılaştırılması .....	20
<b>Tablo 7.</b>	İFE öncesi renal replasman tedavisi ihtiyacı .....	21
<b>Tablo 8.</b>	İFE öncesi mekanik ventilasyon ihtiyacı .....	21
<b>Tablo 9.</b>	İFE öncesi santral venöz kateter mevcudiyeti .....	22
<b>Tablo 10.</b>	İFE öncesi üriner kateter mevcudiyeti .....	22
<b>Tablo 11.</b>	İFE öncesi GİS kateter mevcudiyeti .....	23
<b>Tablo 12.</b>	İFE öncesi mukozit, diyare, ileus hikayesi .....	23
<b>Tablo 13.</b>	İFE öncesi malnutrisyon .....	24
<b>Tablo 14.</b>	İFE öncesi kan transfüzyonu hikayesi .....	24
<b>Tablo 15.</b>	İFE sonrası 6 aylık sağkalım .....	25
<b>Tablo 16.</b>	İFE öncesi yakın dönem bakteriyel enfeksiyonlar .....	26
<b>Tablo 17.</b>	İFE öncesi yakın dönem antibakteriyel kullanımı .....	26
<b>Tablo 18.</b>	İFE öncesi hastanede ortalama yatış süreleri .....	28
<b>Tablo 19.</b>	İFE öncesi yoğun bakımda ortalama yatış süreleri .....	29
<b>Tablo 20.</b>	İFE öncesi hastaların ortalama nütropenik kalış süreleri .....	29

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Son yıllarda fungal enfeksiyon epidemiyolojisi değişmektedir. Geniş spektrumlu antibakteriyel ajanların yaygın kullanımı ve *Candida albicans* kontrolü için uygulanan flukonazol profilaksisinin yaygınlaşması ile filamentöz fungal enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır (1). İnvazif fungal enfeksiyon (İFE), özellikle hematolojik maligniteli hastalar ve solid organ transplantasyonu alıcıları gibi immün yetmezlikli olan hastalarda, sıklıkla kandidemi ve invazif aspergilloz şeklinde görülmektedir (2,3). Kandidemi 1980'li, invazif aspergilloz 1990'lı yıllarda artmaya başlamıştır. Kandidemi etkenleri irdelendiğinde ilk yıllardan itibaren en sık etken *C. albicans* iken, yıllar geçtikçe *non-albicans* kandidemi oranlarında artış saptanmaya başlamıştır (4,5).

Geçmişte tespit edilen nötropeni, kortikosteroid veya sitotoksik ajan kullanımı gibi risk faktörlerinin İFE gelişimdeki önemi devam etmektedir (6). Günümüzde medikal bakımın artması ile non-nötropenik hastalarda İFE gelişimi riski de artmaktadır (7). Bu nedenle İFE, hematolojik malignite, solid kanser ve solid organ transplantasyon (SOT) alıcıları gibi hasta gruplarının yanı sıra romatoid artrit, kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar barsak hastalığı, diabetes mellitus gibi immüsupresyonu olan hasta gruplarında da gözlenmektedir (4,6,8). Altta yatan hastalıklar kadar, predispozan faktörlerin mevcudiyeti İFE gelişimi için önem taşımaktadır. Bunlardan bazıları uzamış servis ve yoğun bakım yatış süresi, antibakteriyel kullanımı, ciddi yanık, major cerrahi, malnutrisyon, santral venöz kateter kullanımı gibi faktörlerdir (8).

İnvazif fungal enfeksiyon, hem tanı konulması, hem de tedavi edilmesi zorlu bir süreçtir, multidisipliner yaklaşım gerekmektedir (9). Hasta risk faktörlerine iyi hakim olmanın yanı sıra, İFE tanısı için mikrobiyolojik, serolojik, moleküler ve radyolojik tetkiklerin doğru ve zamanında kullanımı gerekmektedir. Giderek artan sıklıkla görülmekte olan İFE olgularında artan azol direnci ile tedavi başarısı zorlaşmaktadır. Tedavi açısından aspergilloz, mukormikoz gibi filamentöz fungal enfeksiyonlar için vorikonazol veya amfoterisin B gibi ajanlar, kandidemi için ekinokandinler veya flukonazol tercih edilmektedir (1,2,10). *Candida* türlerinin de farklı direnç paternleri sergilediği unutulmamalıdır. Bu nedenle de gelişen İFE'lerde tür düzeyinde tanımlama yapmak çok önemlidir.

İmmünyetmezlikli hasta gruplarında gelişen İFE'lerini irdeleyen birçok çalışma yapılmış olmasına karşın bu çalışmalar genellikle hematolojik maligniteli hasta gruplarını hedef alan çalışmalardır ve bu çalışma verilerine göre tüm immüsupresif hasta grupları adına

yorum yapmak yanıltıcı olmaktadır. Oysa farklı immünsüpresif tedavilerin ve kemoterapilerin kullanıldığı bu hastalarda altta yatan hastalıkların nitelikleri göz önüne alındığında konunun hem hematolojik hem de non-hematolojik hastaların oluşturduğu bir grup içinde irdelenmesi daha değerli veriler sağlayacaktır. Çalışmamızın amacı hematolojik malignite ve solid kanser ve solid organ transplantasyon alıcıları başta olmak üzere non-hematolojik immün yetmezliği olan hastalarda saptanan invazif fungal enfeksiyon tiplerini, dağılımını, risk faktörlerini ve prognozunu değerlendirmek, İFE gelişimi açısından bu iki grup arasındaki risk faktörlerini saptamaktır. Ayrıca kandidemi gelişen olgularda etkenin alt türlerinin dağılımının incelenmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. İFE mikrobiyolojisi

Mantarlar çevremizde ve doğada yaygın bulunurlar. Yüzbinlerce mantar türü arasında insan için patojen olan 600 maya ve küf türü saptanmıştır (7). Mayalardan *Candida* türleri, küflerden ise *Aspergillus* türleri İFE'nin en sık nedenleridir (11). *Candida* türlerinin arasında *C. albicans* ilk sıradadır. Son yıllarda *non-albicans Candida* ve *non-fumigatus Aspergillus* türleri ile gelişen İFE sıklığı artmıştır. Diğer sıklıkla görülen İFE etkenleri, maya olarak *Cryptococcus*, küf olarak *Fusarium*, *Scedosporium* ve *Rhizopus* türleridir (12).

*Candida* türleri deri, gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem florasında bulunurlar. *Candida*'lar aerob koşullarda, pH 2-8 arasında ve 20-40°C arasındaki ısılarda ürerler. *Candida* türleri Sabaraud-dekstroza agar (SDA) gibi rutin besiyerlerinde oda ısısında ve 37°C'de 24 saatte üreyip genellikle kirli beyaz veya krem rengi, yumuşak kıvamlı koloniler oluştururlar. *Candida* türleri arasında *C. albicans*, blastokonidyum ve yalancı hif yapısının yanısıra gerçek hifler de oluşturarak 'dimorfik' bir özellik gösteren bir *Candida* türüdür. Serum içinde 37°C'de 2 saat inkübasyon sonunda boğum oluşturmaksızın uzayan çimlenme boruları ile gerçek hif (germ tüp) oluştururlar. *C. albicans*'ın yanı sıra *C. dubliniensis*'in de germ tüpü oluşturabileceği ve *C. tropicalis*'in germ tüp testi yalancı pozitifliği yapabileceği unutulmamalıdır. Patojen kandidalar arasında yalancı hif formu olmayan ve sadece maya hücresi oluşturan tek tür *C. glabrata*'dır (13). *Candida* türlerinin virülans faktörleri konak hücre yüzeyine tutunma (adezyon), maya-hif dimorfizmi, fenotipik değişim, serum aspartil proteinaz, fosfolipazlar, hemolizin, biyofilm oluşturma ve immün yanıtı kaçırmadır (14).

Dünyada en yaygın bulunan mantarlar *Aspergillus* türleridir (15). Yüzlerce tür içinden *A. fumigatus*, *A. flavus* ve *A. niger* İFE'lerin %95'inden fazlasından sorumludur. *Aspergillus* cinsinin çoğu eşeysiz çoğalır. Eşeysiz üremede kısa süre içerisinde çok sayıda konidyum oluşturur. Septalı ana vejetatif hiften gelişen, septalı veya septasız konidyofofor ile karakterizedir. Tür ve üreme şartlarına bağlı olarak 20-50°C arasında, siyah, kahverengi, sarı, kırmızı, yeşil renklerde koloni oluştururlar. *A. fumigatus* termofilik olduğundan 70°C'ye varan ısılarda üreyebilir. *Aspergillus* türlerinin virülans faktörleri proteazlar (alkanin serin proteaz, metalloproteaz ve aspartik proteaz), elastaz, katalaz, süperoksit dismutaz, fosfolipaz ve hidrofobin ile fagositozdan kaçmadır (16).

*Cryptococcus* türleri, kapsül ile çevrili, tomucuklanan, oval şekilde izlenen mayalardır. En sık İFE etkeni olan tür *C. neoformans*'tır. *C. neoformans*, patojen olmayan türlerden 37°C'de üremesi ve fenol oksidaz aktivitesi ile ayrılır. *C. neoformans*'ın en önemli virülans faktörü kapsülüdür. Melanin üretimi, fenol oksidaz aktivitesi, proteaz, demir kullanımı, D mannitol yapımı diğer virülans faktörleridir (17).

Mukormikoz, benzer özelliklere sahip bazı küf mantarlarının oluşturdukları, organ tutulumu ile karakterize hastalıklara verilen ortak isimdir. Mukormikoza sebep olan etiyolojik etkenler daha çok *Mucoraceae* ailesinde bulunur ve en sık karşılaştığımız tür *Rhizopus*'dur (12). Birçok besiyerinde oda ısısında üreyebilir. En önemli özelliği septasız hiflerden oluşmuş sönositik miçellere sahip olmasıdır.

## 2.2. İFE epidemiyolojisi

Maligniteli hastalar ve organ transplantasyon alıcılarında, İFE için genel olarak en sık etken *Candida*'dır ve kandidemi olarak görülür. *Aspergillus*'a bağlı invazif pulmoner aspergilloz (İPA) bunu takip eder. İstisna olarak akciğer transplantasyonu alıcılarında en sık görülen İFE şekli invazif pulmoner aspergillozdur (2,3,18). Geleneksel risklere sahip olmayan hastalarda da İPA insidansı artmaya başlamıştır (4).

Amerika ve Avrupa serileri göz önünde bulunduran çalışmalara göre solid organ transplantasyonu sonrası İFE insidansı invazif kandidiyazis (İK) için %2 civarı, invazif aspergilloz (İA) için % 0.1-2.4 arası, kriptokokoz için % 0-1.5 arası belirtilmiştir (13). Solid organ ve kemik iliği transplantasyonu uygulanmış hastalarda, Pappas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, İFE etkenleri ve dağılımı sırasıyla; %42 invazif kandidiyazis, %29 invazif aspergilloz, %4 kriptokokoz, %3 endemik mantar etkenleri ve %14 diğer mantar etkenleri şeklinde saptanmıştır (3).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda son yıllarda invazif aspergilloz görülme oranının arttığı, invazif kandidiyazis oranının azaldığı saptanmıştır. Bu değişikliğin giderek yaygınlaşan flukonazol profilaksisi nedeniyle geliştiği belirtilmektedir. Lösemili hastalarda 2000-2008 arası yapılan çalışmada en sık İFE etkenleri %58 ile invazif aspergilloz, %26 ile invazif kandidiyazis, %9 ile mukormikoz şeklinde saptanmıştır (19).

Yapılan çalışmalarda invazif kandidiyazis için mortalite oranı %10-49 arası değişmektedir. İnvazif aspergilloz için mortalite oranı daha yüksektir. Yirmidört merkezde 1209 İA hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %64'ünün ilk üç ayda kaybedildiği gözlenmiştir. Mortalite oranının %85'in üzerine çıktığı saptanmıştır (11).

### **2.3. İFE risk faktörleri**

İmmün yetmezliği olan hastalar, İFE için en önemli risk grubudur. Akut veya kronik lenfoblastik lösemi, akut veya kronik myeloid lösemi, hodgkin veya non-hodgkin lenfomalar, multiple myelom gibi hematolojik maligniteli hastalar ve akciğer, karaciğer, böbrek, kolon gibi solid organ maligniteli hastalar ve solid organ transplantasyon alıcıları hasta grubunun büyük bir bölümünü oluştururlar (1,6,19,20). Kollajen bağ doku hastalığı, kronik böbrek veya karaciğer yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı bulunan kişiler ve bir nedenle immünsüpresif ilaç kullanan hastalar da risk altındadır (6,21,22). Malignitesi olan hastalara uygulanan güçlü kemoterapi protokolleri, transplantasyon hastalarına uygulanan immünsüpresif tedavi rejimleri, giderek uzayan hastane ve yoğun bakım yatışları, uygulanan invazif girişimler ve destekleyici tedavideki gelişmeler ile immün yetmezlikli hasta sayısı artmakta ve buna bağlı olarak da İFE gelişme riski yükselmektedir.

Hematolojik maligniteli hastalarda İK enfeksiyonları için uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon, nötropeni, santral venöz veya arteriyel kateterler, üriner kateterler, nazogastrik kateterler, total parenteral nutrisyon, mekanik ventilasyon, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz uygulaması, splenektomi, steroid kullanımı ve uzun süreli olarak (>9 gün) yoğun bakım ünitesinde kalma en sık gözlenen risk faktörleridir (21). İnvazif aspergilloz gelişiminde en önemli risk faktörü derin ve uzamış nötropenidir. Yüksek doz kortikosteroid veya diğer immünsüpresif tedaviler, sitotoksik kemoterapiye bağlı mukozal bariyerlerde hasar oluşması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı mikrobiyal florada bozulma da diğer risk faktörleridir (23). Hematolojik maligniteli hastalarda, İPA sıklığı altta yatan hastalık ve kemoterapi rejimine göre değişen nötropeni süresi ile ilişkilidir (19). Solid tümör, multiple myelom ve lenfoma için standart tedavi alan hastalarda nötropeni

süresinin kısa olması nedeniyle fungal enfeksiyonlar daha düşük oranda görülmektedir. Ancak remisyon-indüksiyon tedavisi alan lösemi hastaları, nötropeni süresinin uzun sürmesi nedeniyle yüksek risk altındadır (25-27).

Kemik iliği transplantasyonu sonrası İPA gelişimi için en önemli risk faktörü nötropeni ve ‘Graft versus host’ hastalığıdır. Diğer risk faktörleri arasında ise epitel bariyerlerin bozulması, monosit fonksiyonların zayıflaması, hücrel immünitede yetersizliğe yol açan transplantasyon işlemi, hasta ve hastalıkla ilgili özelliklerin yanı sıra çevresel koşullar da yer almaktadır (28,29). Nakil sırasında etkili hava filtrelerinin (yüksek etkinlikli partiküllü hava-filtreli ‘HEPA’) kullanılmaması İPA için risk faktörüdür. Otolog kök hücre alıcılarında, allojenik kök hücre alıcılarına göre İPA daha az görülmekte ve bunların çoğu nötropenik dönemde ortaya çıkmaktadır (29,30).

Solid organ transplatasyon alıcılarında İK gelişmesi için en belirleyici risk faktörü transplantasyon tipi ve anastomoz tipleridir. Karaciğer alıcılarında kaynak genellikle endojen (barsaklar) iken; kalp ve akciğer alıcılarında bulaş donör aracılıklı olabilir. Karın içi boşluk ilişkili organ nakil alıcılarında en sık intraabdominal *Candida* enfeksiyonları saptanmaktadır. Yine karaciğer transplantasyonu için koledokojejunostomi yapılması koledoko-koledok anastomoza oranla daha yüksek risk taşımaktadır. Benzer şekilde pankreas transplantasyon alıcılarında enterik drenaj mesane drenajına oranla daha yüksek İK riski taşımaktadır (31). Bunun dışında akut böbrek yetmezliği, geçirilmekte olan sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, primer greft yetmezliği, erken cerrahi, reexplorasyon, cerrahi sırasında çok sayıda kan veya kan ürünü tüketimi ve *Candida* ile erken kolonizasyon bu hasta grubu için belirlenmiş olan risk faktörleridir (32). Transplant alıcılarında yapılan çalışmalarda İK olgularının yarısında halen *C.albicans*'ın izole edildiği ve dominant maya tipi olduğu vurgulanmaktadır. Daha önce antifungal tedavi alan alıcılarda *C.glabrata* ve *C.krusei* oranı anlamlı ölçüde artmaktadır (31).

İnvazif aspergilloz gelişimini, SOT hastalarında transplantasyon tipinden bağımsız olarak belirleyen major risk faktörü immünsüpresyonun yoğunluğudur (33). Yine tüm transplantasyon tipleri için CMV enfeksiyonu ortak risk faktörüdür (34). Bunun yanı sıra transplante edilen organa göre değişen risk faktörleri de vardır. Karaciğer transplantasyon alıcıları için; retransplantasyon, böbrek yetmezliği (özellikle replasman ihtiyacı), fulminan hepatik yetmezlik nedeniyle yapılan transplantasyon, reoperasyon, uzamış yoğun bakım ünitesi tedavi süresi, akciğer transplantasyon alıcıları için; tek akciğer transplantasyonu, erken

havayolu iskemisi, rejeksiyon ve arttırılmış immünsüpresyon, pretransplant dönemde *Aspergillus* kolonizasyonu, transplantasyon sonrası ilk bir yıl *Aspergillus* kolonizasyonu, edinilmiş hipogammaglobulinemi (IgG<400 mg/dL), kalp transplantasyonu alıcıları için; solunum yollarında *Aspergillus* izolasyonu, reoperasyon, posttransplant hemodiyaliz ihtiyacı, transplantasyondan iki ay önce veya sonra İA öyküsü, böbrek transplantasyonu alıcılarında; hemodiyaliz gerektiren greft yetmezliği, yüksek doz veya uzamış kortikosteroid kullanımı öyküsü İA için risk faktörleridir (33).

Son yıllarda klasik risk faktörlerinin bulunmadığı yoğun bakım hastaları ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde kortikosteroid kullanılan hastalar, görülme sıklığının arttığı diğer hasta gruplarındandır. Gerek maligniteli gerekse otoimmün hastalığı olan hastalarda kortikosteroid kullanımı İPA görülme oranlarını yükseltmektedir (6).

Mukormikoz bağlı İFE, çeşitli nedenlerle bağışıklığı baskılanmış olan hastalarda akut anjiyoinvazif enfeksiyonlara neden olur. Bu immünsüpresyon durumları arasında kontrolsüz diabetes mellitus (özellikle diyabetik ketoasidoz), nötropeni, maligniteler, yanıklar, kronik böbrek yetmezliği, aşırı demir yüklenmesi, kan ürünü transfüzyonu, kronik immünsüpresyon veya desferoksamin tedavisi sayılabilir (6,12).

#### **2.4. İFE klinik tabloları**

*Candida* türlerinin oluşturduğu invazif klinik tablolar, kandidemi, akut veya kronik yaygın kandidiyazis, gastrointestinal kandidiyazis, pulmoner kandidiyazis, santral sinir sistemi kandidiyazisi, endokardit, endoftalmit, renal kandidiyazis, tromboflebit şeklindedir (35). İnvazif kandidiyazis klinik tabloları ve özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir.



**Tablo 1. İnvazif kandidiyazis klinik tablolarına göre özellikleri**

<b>İnvazif kandidiyazis klinik tablo</b>	<b>Özellik</b>
<b>Kandidemi (primer)</b>	Kanıtlanmış organ tutulumu olmaksızın kan kültüründe <i>Candida</i> üremesidir. En sık rastlanan belirti geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen yüksek ateştir.
<b>Kronik yaygın kandidiyazis</b>	Genellikle hematolojik maligniteli hastalarda nötropenik dönemde ortaya çıkar; herhangi bir organ tutulumu belirtisi olmayabilir ancak ısrarcı ateş vardır. Nötrofil sayısı normale dönse de ateş ve kilo kaybı devam eder. Karaciğer ve dalak büyüyebilir; alkalen fosfataz genellikle çok yüksek olup, BT’de çoklu lezyonlar görülür.
<b>Gastrointestinal kandidiyazis</b>	Nadirdir. En sık terminal dönem malignite hastalarında ve AIDS’lilerde görülür. Mukozada ülserler oluşur.
<b>Pulmoner kandidiyazis</b>	Nadirdir. Nötropenik hastalarda mikroorganizmanın hematojen yayılımı sonucu gelişir. Özgül radyolojik ve klinik bulgusu yoktur.
<b>Santral sinir sistemi kandidiyazisi</b>	Nadirdir. Menenjit dissemine kandidiyazisin bir belirtisi olarak ya da bağımsız bir klinik tablo şeklinde gelişebilir. Antibiyotiklere yanıt vermeyen menenjitlilerde ya da nörolojik belirtiler ortaya çıkan yaygın kandidiyazis olgularında akla gelmelidir. Beyin apsesi ve metastatik ensefalit şeklinde de görülebilir.
<b>Endokardit</b>	Tüm endokardit olgularının %2’si <i>Candida</i> ’lara bağlıdır. Özellikle protez kalp kapağı olanlarda ve damar içi madde bağımlısı olanlarda görülür. Büyük vejetasyonlar ve büyük damarların embolizasyonu görülür. Endokarditin komplikasyonu olarak miyokardit veya apse gelişebilir.
<b>Tromboflebit</b>	Damar içi araçların varlığı ile bağlantılıdır.
<b>Renal kandidiyazis</b>	Yaygın kandidiyazisli hastaların %80’inde, genellikle hematojen yayılım ile gelişir. Apse oluşumu siktir. Hif kümeleri üriner yolu tıkayarak hidronefroz veya anüriye yol açar.
<b>Osteomyelit ve artrit</b>	Hematojen yayılım sonucu veya travmaya bağlı gelişir. Maligniteli hastalarda siktir.
<b>Endoftalmit</b>	Hematojen yayılım veya oküler travmayı takiben ortaya çıkar. Korioretinit olarak başlar, maküla tutulabilir, körlük gelişebilir.

İnvazif aspergilloz enfeksiyonlarında, primer enfeksiyon odağı çoğunlukla alt solunum sistemidir. *Aspergillus* türlerinin ana hatları ile allerjik bronkopulmoner aspergilloz, aspergilloma ve invazif aspergilloz şeklindeki klinik formlar mevcuttur (15,36). İnvazif aspergilloz, en sık akciğer tutulumu ile seyredir. Paranasal sinüslerin tutulumu, trakeobronşit ve santral sinir sistemi tutulumu ile giden dissemine invazif aspergilloz görülme sıklığına göre pulmoner tutulumdan sonra gelen klinik formlardır. İnvazif pulmoner aspergilloz kuru öksürük, dispne, plöretik göğüs ağrısı ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen devam eden yüksek ateş gibi semptomlar ile seyretmektedir. Diğer klinik bulgular arasında

hemoptizi, pnömotoraks ve plevral efüzyon yer almaktadır. Bu bulgular spesifik olmadığı gibi hastalığın ilerlemesine rağmen baskılanmış kalabilmektedir.

*C. neoformans* primer enfeksiyonunu akciğerlerde yapar. Bu odaktan hematogen ve lenfatik yayılım ile daha sık rastlanan santral sinir sistemi enfeksiyonu oluşturur. Diğer formları kütanöz, mukukütanöz, kemik tutulumudur. Akciğer kriptokokkozu çoğunlukla asemptomatik seyrederek ancak bazı hastalarda öksürük, balgam, göğüs ağrısı, ateş, kilo kaybı izlenebilir. Meningoensefalit en sık izlenen ve en sık ölümlü sonuçlanan formdur, remisyon ve alevlenmeler ile seyreden kronik menenjit şeklindedir (12).

Mukormikoz rino-serebral, pulmoner, gastrointestinal, yumuşak doku tutulumu şeklinde İFE yapar. En yaygın formu rino-sinüzittir ve en sık klinik bulguları burun tıkanıklığı, ateş ve periorbital ağrıdır. Pulmoner zigomikozun klinik belirtileri İPA ile benzer olarak geniş spektrumlu antibiyotiklerle düşmeyen ateş, prodüktif olmayan öksürük, plöretik göğüs ağrısı ve hızla ilerleyen dispnedir (37).

## **2.5. İFE tanısı**

İFE tanısında kullanılan başlıca yöntemler; mikroskopik inceleme, kültür, biyopsi ile histopatolojik inceleme, radyoloji, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR), galaktomannan antijeni testi (GM) ve  $\beta$ -D-glukan testidir.

### **2.5.1. Mikroskopik inceleme ve kültür**

Steril örneklerden mikroskopik inceleme ve mantar kültürü referans yöntemidir. Mantar kültürlerinde üreme uzun zaman istediğinden direkt mikroskopik incelemenin çok büyük önemi vardır. Steril bölgelerden alınan örneklerin direkt incelemesinde mantar elemanlarının görülmesi kültür sonucunu beklemeden kesin tanı koydurabilir. Doğrudan inceleme yönteminde mantar elemanlarını görebilmek için potasyum hidroksit, Calcouflor beyazı, çini mürekkebi ve metenamin gümüş gibi boyalar ile hazırlanan preparatlar incelenir. Dokularda ve klinik örneklerde direkt mikroskopik incelemede mantar elemanlarının tespiti kültürdeki üremenin ne derece anlamlı olduğunu belirler. Uygun şartlarda alınan ve laboratuvara taşınan örneklerin kültürü, seçici ve seçici olmayan en az iki besiyerine ekilmelidir. Sabouraud's dekstroz agar, beyin-kalp infüzyon agarı, inhibitör mold agar, mikosel ve mikobiyotik agar en sık kullanılan besiyerleridir. İnkübasyon süresi uzun tutulmalıdır. Tanımlama küf ile mayaların birbirinden ayırt edilmesiyle başlar. Mayalar

makroskopik olarak opak koloniler yapar, küfler ise çeşitli renklerde filamentöz koloniler yapar. Küflerin tanımlanmasında üreme hızına, koloninin makroskopik görünümüne ve mikroskopik özelliklerine bakılır. Küfler mikroskop altındaki konidya ve sporların şekli, üretilme biçimi, düzeni, hiflerin boyut ve görünümüne göre tanımlanırlar (38).

Bugün için İK için referans tanı yöntemi kabul edilen kan kültürlerinde *Candida* izolasyon duyarlılığı %50-75'dir (5,34). Bu nedenle ESCMID'in *Candida* tanı ve tedavi rehberlerinde alternatif tanı tetkikleri önerilmektedir (39). Kan kültüründe filamentöz fungal etken izolasyonu sağlamak çok zordur ve tercih edilmez.

### **2.5.2. Biyopsi ile histopatolojik inceleme**

İnvazif fungal enfeksiyon etkeninin biyopsi ile histopatolojik incelemede gösterilmesi tanıyı kesinleştirir. Mantar elemanlarının dokuda gösterilmesi için en sık kullanılan boyama yöntemleri periyodik asit-Schiff ve Gomorinin methenamin gümüşleme boyasıdır (38).

### **2.5.3. Radyoloji**

Görüntüleme yöntemleri sıklıkla İPA tanısı için kullanılır. Posterio-anterior akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile inceleme en sık kullanılan tetkiklerdir. İnvazif pulmoner aspergillozda mantarın giriş yeri genellikle akciğerdir. Akciğer grafisi çoğu zaman normal olabilir ve yeterli bilgi vermeyebilir. Akciğer, sinüs ve beyinde İA'dan şüpheleniliyorsa, tanının düşünüldüğü andan itibaren 24 saat içinde BT veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ile görüntüleme yapılması uygundur. İPA'da BT bulguları tek veya çoklu nodül, sentrilobüler nodüller, konsolidasyonlar, halo bulgusu, buzlu cam dansiteleri, dens düzgün sınırlı lezyonlar olabilir (8).

Özellikle nütropenik hastalarda nodül ve çevresinde kanama alanına bağlı olarak ortaya çıkan, nodülden daha az yoğunlukta buzlu cam alanı olarak tanımlanan halo işareti erken tanı ve tedavide önemlidir. Erken dönem bulgularından yaklaşık bir-iki hafta sonra kavitasyon ve hava-hilal belirtisi görülmektedir. Hava-hilal belirtisi genellikle nütropeniden çıkış döneminde artmış inflamatuvar yanıtla beraberdir ve geç dönem bulgusudur. Halo işareti semptomlar başlamadan yaklaşık 10 gün önce saptanabilmektedir (24,36). Bu radyolojik bulgular İPA'ü öncelikle düşündürmekle beraber sadece bu hastalığa özgü değildir. *Pseudomonas* ve *Nocardia* gibi bakteriyel etkenlerinin yanı sıra , mukormikoz etkenleri gibi diğer anjioinvazif filamentli mantarlara bağlı enfeksiyonlar da halo işaretine ve aspergilloz için tanımlanan diğer radyolojik görüntülere yol açabilir (40). İPA'da pulmoner

tromboemboliye benzeyen bir patogenez sonucu tabanı plevraya oturmuş kama şeklinde konsolidasyonlar izlenebilir.

Nötropenik olmayan hastalarda ve SOT alıcılarında, halo işaretinin sensitivitesi düşüktür ve genellikle gözlenmez (34). Solid organ transplantasyonu alıcılarında gelişen İPA'da en sık görülen radyolojik bulgu multiple nodüller ve kitlelerdir (41). Bunun dışında fokal konsolidasyon alanları, kaviteli nodüler alanlar da görülebilir.

Kriptokokkozun akciğer tutulumu radyolojik olarak en sık kalsifiye olmayan tek veya multiple nodüler lezyonlar şeklindedir. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel veya alveolar infiltrasyon izlenebilir. Meningoensefalitte, kranial BT ile tek ya da multiple nodüler lezyonlar izlenir.

#### **2.5.4. Polimeraz zincir reaksiyonu**

Polimeraz zincir reaksiyonu moleküler tanı yöntemidir. Fungal deoksiribonükleik asit yapılarını tespit etmek için kullanılır. Henüz standart bir protokol yoktur. *Aspergillus* DNA'sını saptamaya yönelik PZR tabanlı metodlar kan, doku veya bronkoalveolar lavaj için henüz standardize edilememiştir (34). Test açısından en önemli sıkıntı yüksek yalancı pozitiflik ve buna bağlı düşük pozitif prediktif değerleridir. PZR günümüzde tanı koydurucu olarak kabul edilmemekle birlikte destekleyici bir test olarak görülmektedir. İnvazif kandidiyazisin PZR ile tanısını inceleyen metaanalizde, kandidemi için hasta kan örneklerinden uygulanan PZR ile sensitivite ve spesifite oranları %100'e yakın bulunmuştur. Kandidemi harici kanıtı İFE ve diğer olası, mümkün *Candida*'ya bağlı İFE için sensitivite ve spesifite oranları %78-91 arası değişmektedir (42).

#### **2.5.5. Galaktomannan antijeni testi**

Galaktomannan (GM) antijeni *Aspergillus*'un hücre duvarına özgü bir polisakkarittir. Yapısı,  $\alpha$ -mannoz rezidülerinden oluşan bir temel zincir ve kısa  $\beta(1,5)$ -galaktofuranoz rezidülerinden oluşan yan zincirlerinden oluşmaktadır. *Aspergillus*'a ait hifler çevre damarları invaze ettiği zaman ürettiği ortama GM antijeni salgılar. Galaktomannan antijeni lateks aglütinasyon (LA) veya Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile serumda, plazmada veya vücut sekresyonlarında tespit edilebilir. ELISA testinin LA testine

göre duyarlılığı ve özgüllüğünün daha yüksek olması nedeniyle son yıllarda tamamen ELISA yöntemi kullanılmaktadır (7,43). Test sonucu GM indeksi olarak ifade edilir. Pozitif sonuç için eşik değer olarak 0.5, 1, 1.5 değerleri kullanılmıştır. GM antijen testi sıklıkla serum örnekleri ve bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısında bakılmaktadır. GM ayrıca doku, BOS, periton sıvısı, idrar ve perikard sıvısı gibi çeşitli vücut sıvılarında test edilebilmekle beraber bu örneklerde kullanımını destekleyen veriler yetersizdir (8). Serumda GM testinin duyarlılığı %29-100 oranlarında değişkendir. Nötropenik hastalarda yapılan çalışmalarda duyarlılığı %90'nın üstünde saptanmış, kronik granülomatöz hastalık ve solid organ transplantasyonu gibi durumlarda ise duyarlılık daha düşük tespit edilmiştir. Antifungal tedavi duyarlılıkta azalmaya yol açabilmektedir (44). İnvazif pulmoner aspergilloz açısından risk altında olan hastalarda genelde haftada iki kez antijen düzeyinin değerlendirilmesi önerilmektedir (7,8,43).

Bronkoalveolar lavaj örneklerinde, İPA hastaları için GM antijeni tayini gelişmektedir. Yapılan çalışmalarda akciğer transplantasyonu alıcılarında meydana gelen İPA olgularında eşik değer 0.5 olarak alınması halinde %60 duyarlı, %95 özgül olduğu saptanmıştır; eşik değer 1 olarak belirlendiğinde duyarlılık benzer, özgüllük ise %98 olmaktadır (45).

Serolojik testlerin çoğunda olduğu gibi GM antijen testinde de yalancı pozitif sonuçlar gözlenebilir. Alınan kan örneğinin pamukla kontamine olması, soya ile beslenme, *Bifidobacterium*'un gastrointestinal kolonizasyonu, radyoterapi veya kemoterapi ile bozulan intestinal mukozadan diyet ile alınan GM'in absorpsiyonunun artması, diğer mantarlarla (*Penicillium*, *Paecilomyces*, *Alternaria*, *Trychophyton*, *Botrytis*, *Wallemia*, *Cladosporium*) çapraz reaksiyon, intravenöz sodyum glukonat elektrolit süspansiyonu uygulanması, beta laktam antibiyotik kullanımı (özellikle piperasilin-tazobaktam) GM antijeni testinde yalancı pozitifliğe yol açabilir (43).

### 2.5.6. $\beta$ -D-glukan testi

Test birçok maya ve küf mantarının hücre duvarı yapısında bulunan 1,3- $\beta$ -D-glukan molekülünü tespit etme prensibi ile çalışır. İki veya daha fazla sayıda ardışık serum örneği pozitif olduğunda testin özgüllüğü %96-100'lere kadar çıkar. Hastaların düzenli serolojik takiplerinde klinik olarak fungal infeksiyon tanısından ortalama 10 gün önce testin pozitifleşmeye başladığı gösterilmiştir. Diğer serolojik yöntemlere göre yalancı pozitiflik değerleri oldukça düşüktür. Bu test ile yalancı pozitifliğe sebep olan durumlar selüloz hemodiyaliz membranları ve bazı immünglobulin preparatlarıdır. Bakterilerden *Alcaligenes*

*faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus pneumoniae*  $\beta$ -glukan üretebilir ve yalancı pozitifliğe neden olabilir. Hücre duvarında  $\beta$ -glukan düzeyi çok düşük düzeyde olan *Zygomycetes* ve *Criptococcus* enfeksiyonlarında test negatif sonuç vermektedir (46).

## 2.6. İFE tedavisi

Antifungal tedavi, bu grup hastalarda preemtif, ampirik ve etkene yönelik olarak uygulanmaktadır. Bu amaçla günümüzde üç grup antifungal kullanılmaktadır: azol, ekinokandin ve amfoterisin B.

Azoller, lanosterol-14-  $\alpha$ -demetilaz enzimine bağlanarak mantar hücre membranının en önemli yapıtaşı olan ergosterolün sentezini bozarlar. Flukanozol, oral ve intravenöz formu olup iyi tolere edilir. Mayalarda amfoterisin-B kadar etkilidir. Küf mantarlarına etkisi yoktur. Nötropenik hastalarda empirik tedavide kullanımı, öncesinden tedavi veya profilaksi amaçlı azol kullanımı olabileceğinden uygun değildir. Itrakanozol, flukanozolden daha geniş spektrumlu olup, maya ve küflere etkilidir ama *Fusarium*, *Scedosporium* ve *Zygomycetes* türlerine etkisi yoktur. Vorikanozol spektrum açısından itrakanozole benzemekle birlikte *Fusariums* ve *Scedosporium* türlerine etkilidir. Vorikonazol İA primer tedavisi için onay almıştır. Posakanozol spektrum açısından vorikonazole benzer, ayrıca *Zygomycetes*'e de etkilidir. Sadece oral formu vardır (47).

Ekinokandinler, çoğu patojen mantarın hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıdaki 1-3- $\beta$ -glukan sentezini inhibe eder. Hücrenin osmotik bütünlüğünü, hücrenin büyüme ve bölünmesini bozar. Spektrumları *Candida* , *Saccharomyces* , *Pneumocystis* ve *Aspergillus* türlerini kapsar. *Kriptokok*, *Fusarium*, *Trichosporon* ve *Zygomycetes* türlerine etkisizdir. Kaspofungin non-nötropenik hastaların invaziv kandidiyazisinde, nötropenik hastaların fungal enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde, amfoterisin-B veya itrakonazole dirençli veya bunları tolere edemeyen hastalarda lisans almıştır. Büyük oranda karaciğerden metabolize olmaktadır (48).

Amfoterisin-B, ergosterole geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanır ve böylece membranın permeabilitesini bozarak hücre ölümüne neden olur. Çoğu küf ve maya mantarlarına (*C.lusitaniae*, *C.guillermondii*, *Scedosporium*, *Aspergillus terreus* hariç) etkili geniş spektrumlu antifungaldir. Amfoterisin-B deoksikolat (AmB-d)'ın en sık yan etkisi nefrotoksisitedir. Nefrotoksisite tedavi süresi, doz, diüretik ve diğer nefrotoksik ilaçlarla kullanımı ile ilişkilidir. Toksikiteyi azaltmak amaçlı lipid ile formüle edilmiş üç amfoterisin B ürünü vardır; bunlar, lipid kompleks, kollersteril sülfat, lipozomal formülasyondur (49).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Tez çalışmamızın Araştırma Kurulu ve Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onay tarihi 14.05.2014 ve onay numarası KA-14/158'dir.

Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde 01 Ocak 2012 ve 1 Nisan 2014 tarihleri arasında İFE tanısı almış, 18 yaş ve üzerindeki 84 hasta dahil edildi. Vakaların tanımlanması ve sınıflandırılması EORTC/MSG (European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) konsensusunda belirlenen kriterlere göre yapıldı (5). Bu kriterlere göre endemik mikozlar haricinde olan İFE olguları; "kanıtlanmış" (proven), "olası" (probable), "mümkün" (possible) şeklinde 3 grupta değerlendirildi. Kanıtlanmış İFE için steril örnekte tespit edilmiş, histopatolojik veya sitopatolojik veya mikrobiyolojik tek bir kanıt mevcudiyeti yeterlidir ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Mümkün İFE olguları için konak faktörleri ve klinik kriterlerden en az birer adet olması; olası İFE için mümkün İFE olgularına ek olarak mikolojik kriterlerden birini karşılaması gerekmektedir. Mümkün ve olası İFE olgularının kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 2. Endemik mikozlar hariç kanıtlanmış İFE için tanı kriterleri**

<b>YAPILAN ANALİZ</b>	<b>KÜF</b>	<b>MAYA</b>
<b>Mikroskopik analiz: steril materyal</b>	Doku hasarı ilişkili, biyopsi veya iğne aspirasyonu ile alınan örnekte, hif veya melanize maya benzeri formların görülmesinin eşlik ettiği, histopatolojik & sitopatolojik & direkt mikroskopik tetkik	Normal steril alanda, biyopsi veya iğne aspirasyonu ile alınan örnekte, maya hücresi gösterilen, histopatolojik & sitopatolojik & direkt mikroskopik tetkik
<b>Kültür: steril materyal</b>	Normalde steril olan ve steril şekilde işleme alınan, klinik veya radyolojik olarak anormal alanda enfeksiyon sürecinin olduğu örneğin kültüründe küf veya “siyah maya” üremesi (BAL, kranial sinüs kavitesi örneği ve idrar dışında)	Normalde steril olan ve steril şekilde işleme alınan (24 saat içinde yerleştirilmiş dren dahil), klinik veya radyolojik olarak anormal alanda enfeksiyon sürecinin olduğu örneğin kültüründe maya üremesi
<b>Kültür: kan</b>	Enfeksiyon hastalığı ile uyumlu süreçte kan kültüründe küf şeklinde üreme	Kan kültüründe maya üremesi
<b>Serolojik analiz: BOS</b>	Geçerli değil	BOS’da kriptokokal antijen varlığı dissemine kriptokokozu gösterir



**Tablo 3. Olası ve mümkün İFE için tanı kriterleri**

<b>I. Konak Faktörleri</b>
<p>*Zamanı fungal enfeksiyon başlangıcı ile uyumlu yakın zamanda nütropeni öyküsü (10 günden daha uzun süre <math>&lt;500</math> nötrofil / <math>\text{mm}^3</math>)</p> <p>*Yakın zamanda allojenik kök hücre transplantasyonu alımı</p> <p>*Uzun süre kortikosteroid kullanımı (alerjik bronkopulmoner aspergillozlu hastalar hariç) 3 haftadan daha uzun süreli en az 0.3 mg/kg/gün prednizolon ya da eşdeğeri</p> <p>*Bilinen diğer T hücre immünsüpresanlarının kullanımı; örneğin siklosporin, TNF-<math>\alpha</math> blokerleri, monoklonal antikolar veya son 30 gün süresince nükleozid analogları</p>
<b>II. Klinik Kriterler</b>
<p>*Alt solunum yolu fungal hastalığı; BT’de kavite veya hava-hilal belirtisi veya dens, iyi sınırlanmış lezyon/lar <math>\pm</math> halo belirtisi</p> <p>*Trakeobronşit; bronkoskopik analizde trakeobronşial ülser, nodül, psödomembran, plak, skar</p> <p>*Sinonazal enfeksiyon; görüntüleme ile sinüzit tespiti ve akut lokalize (göze yayılan dahil) ağrı veya paranazal sinüzlerden kemik bariyere (orbita dahil) yayılım veya siyah skarlı nazal ülser olması</p> <p>*SSS enfeksiyonu; görüntülemede fokal lezyon veya MRG&amp;BT’de meningeal tutulum olması</p> <p>*Dissemine kandidiyazis; kandidemi sonrası 2 hafta içinde karaciğer veya dalakta küçük, hedef benzeri apse (boğaz gözü lezyonu) veya oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudalar</p>
<b>III. Mikolojik Kriterler</b>
<p>*Direkt tesler (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür)</p> <p>-Balgamda maya gösterilmesi</p> <p>-Bronşial fırça, BAL, sinüs aspiratı örneğinde fungal eleman varlığı veya küfün kültür ile gösterilmesi</p> <p>*İndirekt testler (antijen veya hücre duvarı içeriğinin saptanması)</p> <p>-Aspergilloz için; plazma, serum, BAL veya BOS’ta galaktomannan antijeni saptanması</p> <p>-Kriptokokoz ve zigomikoz harici İFE için; serumda <math>\beta</math>-D-glukan saptanması</p>

Olguların altta yatan hastalıkları (hematolojik malignite, solid malignite, SOT), immünsüpresif tedavileri (kortikosteroid, kemoterapi, T hücre immünsüpresanı vb.), ek sistemik hastalıkları incelendi. Tam kan sayımında mutlak nötrofil sayısı  $<500/\text{mm}^3$  olan hastalar nötropenik kabul edildi. Hastaların İFE gelişimi öncesi kaç gün nötropenik kaldıkları, hastanede yatarak tedavi gördükleri, yoğun bakım hizmeti aldıkları tespit edildi. Mekanik ventilatör desteği, santral venöz kateter, port, üriner kateter, gastrointestinal kateter & ostomi (nazogastrik sonda, gastrostomi, kolostomi, iliostomi vb.) mevcudiyeti incelendi. Hastaların İFE gelişimi öncesi mukozit, ishal, ileus gibi bulgularının olup olmadığı, kan ürünü (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, albumin vb.) alıp almadığı saptandı. Olguların İFE öncesi 3 aylık dönemde geçirdikleri bakteriyel enfeksiyon ve aldıkları antibakteriyel tedaviler incelendi. Diyaliz ihtiyacı olan hastalar renal yetmezlikli kabul edildi. Malnutrisyon İFE gelişimi öncesi 1 aylık periyotta serum prealbumin değeri ile bakıldı, prealbumin düzeyi  $\text{mg/dL}$ 'de 14'ün altında olanlar malnutrisyonlu olarak kabul edildi. Hastaların İFE tipleri, etkenleri incelendi. Kandidemili olgularda, ekokardiyografi ile endokardiyal tutulum olup olmadığına, göz dibi fizik muayenesi ile endoftalmik tutulum olup olmadığına bakıldı. İnvazif pulmoner aspergillozlu hastaların toraks BT ile akciğer tutulumları radyolojik olarak incelendi. Galaktomannan antijeni İPA hastaların biri hariç tümünün serumlarında tetkik edildi, eşik değeri 0.5 olarak kabul edildi. Hastaların hangi antifungal grubu ile tedavi edildikleri kayıt edildi.

### **3.1. Mikrobiyolojik analiz**

Hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen kan kültürü örnekleri BACTEC 9240 (Becton-Dinkinson™, ABD) otomatize kan kültürü sisteminde beş gün süre ile inkübe edildi. Bu süre içinde üreme sinyali veren örnekler kanlı agara pasaja alınarak, 24-48 saat  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kanlı agarda koloni morfolojisi mayaya benzer olan örneklerden Gram boyama yapıldı. Maya hücresi görülen örnekler insan plazmasına pasajlanarak germ tüpü yapımını değerlendirmek üzere iki saat  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübe edildi. Bu süre sonunda örnekler mikroskopta incelendi ve germ tüpü yapanlar *C.albicans* olarak tiplendirildi. Germ tüp testi negatif olanlar API 20AUX (BioMerieux™, Fransa) ticari kiti ile değerlendirmeye alındı. Antifungal duyarlılık, E-Test (AB BIODISK, İsviçre) yöntemi ile Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) rehberine göre çalışıldı.

Steril vücut sıvılarından veya dokudan alınan örnekler küf açısından Sabouraud dektroz agara, Corn meal agara, patates dektroz agara ekildi. Oda ısısında ve  $37^\circ\text{C}$ 'de inkübe

edildi. Küfler üreme zamanı, pigment oluşumu ve laktofenol pamuk mavisi ile hazırlanmış preparatlarda mikroskopik görünümüne göre adlandırıldı.

### 3.2. İstatistiksel analiz

Elde edilen tüm bilgiler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA®) veri sistemine aktarıldı. Sürekli değişken (yaş) ortalama  $\pm$  standart sapma cinsinden, kategorik değişkenler (cinsiyet, İFE çeşidi, immünsüpresif tedavi, renal fonksiyon bozukluğu, mekanik ventilasyon hikayesi, santral venöz kateter mevcudiyeti, üriner kateter mevcudiyeti, gastrointestinal kateter mevcudiyeti, mukozit, diyare, ileus, malnutrisyon, kan ürünü verilme hikayesi, geçirilmiş bakteriyel enfeksiyon ve antibakteriyel tedavi alınması) sayı ve yüzde olarak sunuldu. Gruplara göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılım göstermeyen veriler (hastanede yatış süresi, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ve nötropeni süresi) parametrik olmayan iki grup karşılaştırma testi olan Mann-Whitney U testi ile analiz edildi. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

Çalışmaya 01 Ocak 2012 ile 01 Nisan 2014 tarihleri arasında izlenen, immünsüpresif olan, 47'si (%55.9) kadın, 37'si (%44.1) erkek olmak üzere toplam 84 erişkin hasta dahil edildi. Yaşları 22 ile 88 arası değişen hastaların ortalama yaşı  $61.4 \pm 1.65$  olarak saptandı. Bu erişkin immünsüpresif hastalar, hematolojik (15/84, %17.9) ve non-hematolojik (69/84, %82.1) olarak iki grupta karşılaştırıldı. Hastalarda İFE dağılımı EORTC/MSG konsensus kriterlerine göre yapıldığında: kanıtlanmış İFE (58/84, %69.0), olası İFE (12/84, %14.2), mümkün İFE (14/84, %16.6) olarak tespit edildi. İnvazif kandidiyazis kanıtlanmış İFE olgularının %91.3'ünü oluşturmaktaydı (52 kandidemi ve 1 kandidal mediastinit), pulmoner aspergilloz ise bu grubun %5.1'ini (3/58) oluşturdu. Ayrıca iki ayrı olguda nazofaringeal invazif fungal tutulum (1/58, %1.7) ve kolonda invazif fungal tutulum (1/58, %1.7) belirlendi. Bu olguların etken tayini yapılamamakla birlikte PAS boyası ile boyanan sporlar bildirilmiştir. Olası ve mümkün İFE hastalarının hepsi (26/26, %100) pulmoner aspergilloz şeklinde görüldü. Genel toplama bakıldığında olguların 53/84'ü (%63) İK ve 29/84'ü (%34) PA olarak tanımlandı; 2/84 (%2.3) olgu İFE tanısı aldı ama identifiye edilemedi.

Hematolojik maligniteli hastaların sekizinde (%53.3) tümü kandidemi şeklinde kanıtlanmış İK, yedisinde (%46.6) tümü pulmoner aspergilloz şeklinde olası İFE gözlendi.

Non-hematolojik hastalarda kanıtlanmış 45 (%63.7) İK (44 kandidemi, 1 mediastinit) ve üç kanıtlanmış (%4.3), 5 olası (%7.2) ve 14 mümkün (%20.2) toplam 22 (%31.8) PA tanımlandı. Bu grupta ayrıca birer nazofaringeal invazif fungal tutulum ve kolonda invazif fungal tutulum olarak kanıtlanmış İFE saptandı (Tablo 4).

**Tablo 4. Hematolojik ve non-hematolojik gruplara göre İFE türleri**

	<i>İnvazif kandidiyazis</i>				<i>Pulmoner aspergilloz</i>				<i>Diğer</i>	<i>Toplam</i>
	<i>Kanıt.</i>	<i>Olası</i>	<i>Mümkün</i>	<i>Toplam</i>	<i>Kanıt.</i>	<i>Olası</i>	<i>Mümkün</i>	<i>Toplam</i>		
	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>		
<i>Hematolojik hastalar</i>	8			8 (53.3)		7		7 (46.6)		15 (100)
<i>Non hematolojik hastalar</i>	45 (65.2)				3 (4.3)	5 (7.2)	14 (20.2)	22 (31.8)	2 (2.8)	69 (100)
<i>Toplam</i>	53 (63)			8 (9.5)	3 (3.5)	12 (14.2)	14 (16.6)	29 (34)	2 (2.8)	84 (100)

Altta yatan hastalıklar, 15 (%17.9) hastada hematolojik malignite, non-hematolojik grupta ise 29 (%34.5) hastada solid kanser, 20 (%23.8) hastada solid organ transplantasyonu, 20 (%23.8) hastada diğer hastalıklar şeklinde tespit edildi. Ayrıntılar Tablo 5'te sunulmuştur.

**Tablo 5. Hematolojik maligniteli ve non-hematolojik immünsüpresif hasta gruplarında altta yatan hastalık ayrıntıları**

<b>ALTTA YATAN HASTALIK (N, %)</b>	<b>HASTALIK</b>	<b>N (%)</b>
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu (15, %17.9)</b>	AML	5 (%5.9)
	KLL	4 (%4.7)
	KML	3 (%3.5)
	Multiple miyelom	2 (%2.3)
	Lenfoma	1 (%1.2)
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu (69, %82.1)</b>	Solid Kanser	8 (%9.5) over
		5 (%5.9) kolon
		3 (%3.5) servix
		2 (%2.3) endometrium
		2 (%2.3) periton
		2 (%2.3) meme
		2 (%2.3) pankreas
		1 (%1.2) vajen
		1 (%1.2) prostat
		1 (%1.2) böbrek
1 (%1.2) karaciğer		
1 (%1.2) mezenkimal		
Solid organ transplantasyonu	Solid organ transplantasyonu	9 (%10.7) böbrek
		6 (%7.1) kalp
		5 (%5.9) karaciğer
Diğer	Diğer	5 (%5.9) SVO
		4 (%4.7) romatoid artrit
		4 (%4.7) böbrek yetmezliği
		2 (%2.3) kalp yetmezliği
		1 (%1.2) ülseratif kolit
		1 (%1.2) temporal arterit
		1 (%1.2) glomerülonefrit
		1 (%1.2) Parkinson hastalığı
		1 (%1.2) femur kırığı operasyonu

Hastaların 65'i (65/84, %77.4) İFE gelişimi öncesi immünsüpresif ilaç kullanmaktaydı. Yüksek doz kortikosteroid verilen hasta sayısı 10'du (%11.9). Organ transplantasyon alıcısı olan 20 hastanın rutin düşük doz kortikosteroid ile birlikte sirolimus, takrolimus, siklosporin, mikofenolat mofetil veya mikofenolat sodyum kombine tedavisi aldığı gözlemlendi.

Hematolojik maligniteli ve non-hematolojik immünsüpresif hasta grupları risk faktörleri olarak; immünsüpresif tedavi alma, renal replasman tedavi ihtiyacı, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter, üriner kateter, gastrointestinal kateter, mukozit, ileus, diyare, malnütrisyon, kan transfüzyonu açısından karşılaştırıldı.

Gruplar, İFE gelişimi öncesi immünsüpresif tedavi alımı açısından karşılaştırıldığında; tüm hematolojik maligniteli hastaların (15/15, %100), non-hematolojik hastalara (50/69, %72.5) göre İFE gelişimi öncesi immünsüpresif tedavi alması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.009$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6. İFE öncesi immünsüpresif tedavi alımı karşılaştırılması (n=Hastalar)**

	İFE öncesi immünsüpresif tedavi alımı		Toplam (n=84)	<i>p</i>
	Var (n=65)	Yok (n=9)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	15	0	15	0.009
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	50	19	69	
<b>Toplam</b>	65	19	84	

Gruplar, İFE öncesi renal replasman tedavisi ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.25$ ) (Tablo 7).

**Tablo 7. İFE öncesi renal replasman tedavisi ihtiyacı (n=Hastalar)**

	İFE öncesi renal replasman tedavisi ihtiyacı		Toplam (n=84)	<i>p</i>
	Var (n=21)	Yok (n=63)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	2	13	15	0.25
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	19	50	69	
<b>Toplam</b>	21	63	84	

Gruplar, İFE öncesi mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.057$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8. İFE öncesi mekanik ventilasyon ihtiyacı (n=Hastalar)**

	İFE öncesi mekanik ventilasyon ihtiyacı		Toplam (n=84)	<i>p</i>
	Var (n=29)	Yok (n=55)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	2	13	15	0.057
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	27	42	69	
<b>Toplam</b>	29	55	84	

Gruplar, İFE öncesi santral venöz kateter mevcudiyeti açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.65$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. İFE öncesi santral venöz kateter mevcudiyeti (n=Hastalar)**

	İFE öncesi santral venöz kateter mevcudiyeti		Toplam (n=84)	P
	Var (n=60)	Yok (n=24)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	10	5	15	0.65
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	50	19	69	
<b>Toplam</b>	60	24	84	

Gruplar, İFE öncesi üriner kateter mevcudiyeti açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.54$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10. İFE öncesi üriner kateter mevcudiyeti (n=Hastalar)**

	İFE öncesi üriner kateter mevcudiyeti		Toplam (n=84)	P
	Var (n=56)	Yok (n=28)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	11	4	15	0.54
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	45	24	69	
<b>Toplam</b>	56	28	84	



Gruplar, İFE öncesi GİS kateter (nazogastrik, ostomi) açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.34$ ) (Tablo 11)

**Tablo 11. İFE öncesi GİS kateter mevcudiyeti (n=Hastalar)**

	İFE öncesi GİS kateter mevcudiyeti		Toplam (n=84)	P
	Var (n=21)	Yok (n=63)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	2	13	15	0.34
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	17	52	69	
<b>Toplam</b>	19	65	84	

Gruplar, İFE öncesi mukozit, diyare, ileus hikayesi açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.089$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12. İFE öncesi mukozit, diyare, ileus hikayesi (n=Hastalar)**

	İFE öncesi mukozit, diyare, ileus hikayesi		Toplam (n=84)	P
	Var (n=30)	Yok (n=54)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	5	10	15	0.089
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	25	44	69	
<b>Toplam</b>	30	54	84	

Gruplar, İFE öncesi malnutrisyon açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.14$ ) (Tablo 13).

**Tablo 13. İFE öncesi malnutrisyon (n=Hastalar)**

	İFE öncesi malnutrisyon		Toplam (n=84)	P
	Var (n=21)	Yok (n=63)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	2	13	15	0.14
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	22	47	69	
<b>Toplam</b>	24	60	84	

Gruplar, İFE öncesi kan ürünü transfüzyonu hikayesi açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.51$ ) (Tablo 14).

**Tablo 14. İFE öncesi kan transfüzyonu hikayesi (n=Hastalar)**

	İFE öncesi kan transfüzyonu hikayesi		Toplam (n=84)	P
	Var (n=21)	Yok (n=63)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	6	9	15	0.51
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	34	35	69	
<b>Toplam</b>	40	44	84	

Gruplar, İFE sonrası 6 aylık sağkalım açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0.70$ ) (Tablo 15). Altı aylık takipte PA olgularının %37.9'u (11/29) ve İK olgularının %32.1'i (17/53) mortal seyretti.

**Tablo 15. İFE sonrası 6 aylık sağkalım (n=Hastalar)**

	İFE sonrası 6 aylık sağkalım		Toplam (n=84)	P
	Yaşayan (n=21)	Ex (n=63)		
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	9	6	15	0.70
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	45	24	69	
<b>Toplam</b>	54	30	84	

Hastaların İFE gelişimi öncesi 75'inde (%89.3) yüksek oranda bakteriyel enfeksiyon geçirdiği ve 76'sında (%90.5) geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi aldıkları gözlemlendi. Bakteriyel enfeksiyonların görülme sıklık sırası pnömoni (35/84, %41.7), bakteriyemi (15/84, %17.9), üriner sistem enfeksiyonu (10/84, %11.9), intraabdominal enfeksiyon (6/84, %7.1), febril nütropeni atağı (6/84, %7.1), komplike yumuşak doku enfeksiyonu (3/84, %3.6) idi. Bu bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde sıklıkla karbapenem (39/75, %52) tercih edilirken; azalan sıklıkta piperasilin-tazobaktam (13/75, %17.3), kinolon (12/75, %16), glikopeptid (8/75, %10.6), sefalosporin (4/75, %5.3) tercih edildi. Hematolojik ve non-hematolojik gruplar arasındaki farklılıklar Tablo 16 ve 17'de gösterilmiştir. Hematolojik maligniteli hastalarda febril nütropeni atağının ve karbapenem, pipresalin-tazobaktam kullanımının daha sık gözlenmiştir. Non-hematolojik immünsüpresif hasta grubunda ise, pnömoni ve bakteriyemi İFE öncesi daha sık saptanmış; tedavi için karbapenem ve piperasilin-tazobaktam kullanımı sıklıkla tercih edilen antibakteriyel ajanlar olarak tespit edilmiştir.

**Tablo 16. İFE öncesi yakın dönem bakteriyel enfeksiyonlar**

	Bakteriyemi	Pnömoni	İntraabdominal	Üriner sistem	Febril nötropeni	Komplike yumuşak doku	YOK
<b>Hematolojik maligniteli 15 hasta (%)</b>	1 (%6.7)	5 (%33.3)	0	4 (%20.7)	5 (%33.3)	0	0
<b>Non-hematolojik immünsüpresif 69 hasta (%)</b>	14 (%20.3)	30 (%43.5)	6 (%8.7)	6 (%8.7)	1 (%1.4)	3 (%4.3)	9 (%13.0)
<b>Toplam 84 hasta (%)</b>	15 (17.9)	35 (%41.7)	6 (%7.1)	10 (%11.9)	6 (%7.1)	3 (%3.6)	9 (%10.7)

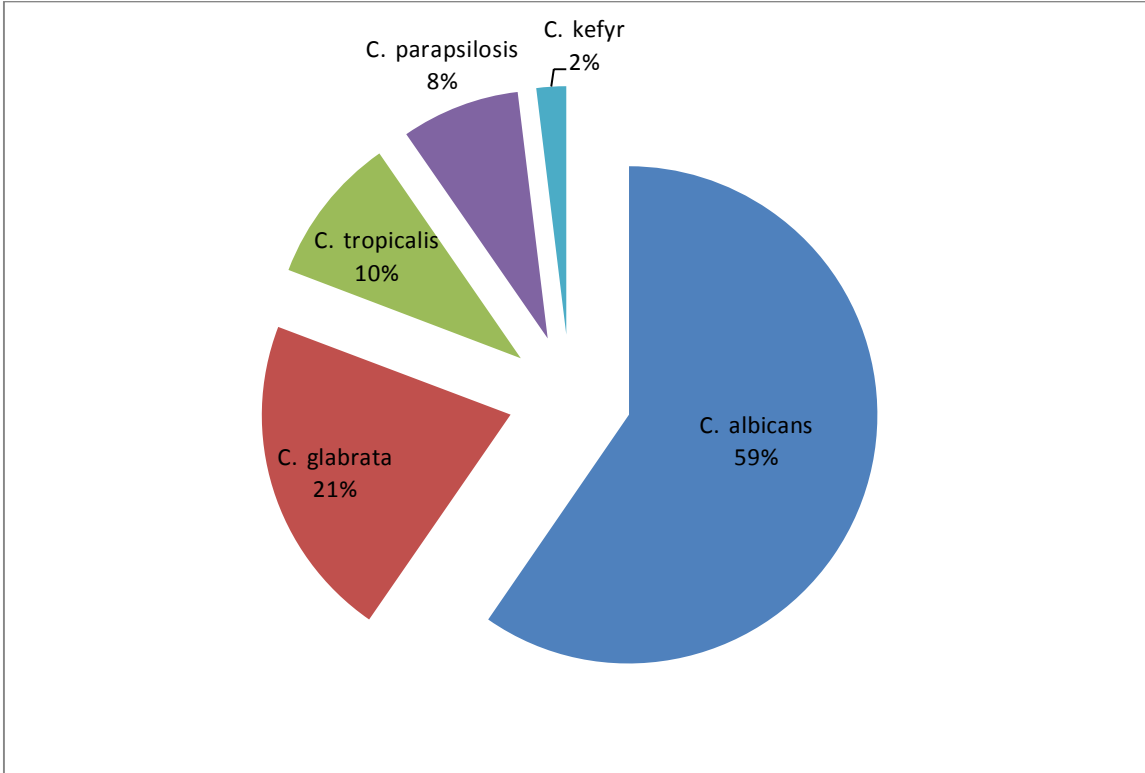
**Tablo 17. İFE öncesi yakın dönem antibakteriyel kullanımı**

	Karbapenem	Piperasilin +tazobaktam	Kinolon	Glikopeptid	Sefalosporin	YOK
<b>Hematolojik maligniteli 15 hasta (%)</b>	8 (%53.3)	5 (%33.3)	0	1 (%6.7)	1 (%6.7)	0
<b>Non-hematolojik immünsüpresif 69 hasta (%)</b>	31 (%44.9)	8 (%11.6)	12 (%17.4)	7 (%10.1)	3 (%4.3)	8 (%11.6)
<b>Toplam 84 hasta (%)</b>	39 (%46.4)	13 (%15.5)	12 (%14.3)	8 (%9.5)	4 (%4.8)	8 (%9.5)

Kandidemili 52 hastanın 31'inde (%59.6) *C. albicans*, 21'inde (%40.4) *non-albicans Candida* etken olarak tespit edildi. *Non-albicans Candida* etkenleri sırasıyla 11 (%21.1) *C.*

*glabrata*, beş (%9.6) *C. tropicalis*, dört (%7.6) *C. parapsilosis*, bir (%1.2) *C. kefyr* saptandı (Grafik 1). Kandidemili olguların iki tanesi harici hepsine ekokardiyografi ile endokardit, üç tanesi hariç hepsine göz dibi fizik muayenesi ile endoftalmit ekartasyonu sağlandı. Hastalarda endokardit gözlenmedi, iki hastada endoftalmit saptandı.

**Grafik 1. Kandidemi etkenleri dağılımı**



Hastalara uygulanan antifungal tedavi sırasıyla, 36 (%42.9) flukonazol, 22 (%26.2) vorikonazol, 19 (%22.6) kaspofungin, dört (%4.8) amfoterisin B, üç (%3.6) anidulofungin şeklinde uygulandı. Uygun tedaviye rağmen 84 hastanın 30'u (%35.7) 6 ay içerisinde ex oldu.

Galaktomannan antijeni testi 29 pulmoner aspergillozlu hastalarda çalışıldı. Pozitiflik özellikle hematolojik malignitesi olan hasta grubunda saptandı. Yedi hematolojik malignitesi olan hastanın altısında (6/7, %85.7) serum örneklerinde GM pozitif ( $\geq 0.5$ ) saptandı. Hematolojik malignitesi olmayan 22 pulmoner aspergillozlu hastanın 18'inde serum GM değerlerine bakıldı; 18 hastanın sadece beşinde (5/18, %27.7) GM testi pozitif. Ayrıca 2 olgunun BAL örneğinde GM testi çalışıldı, bir pozitif bir negatif sonuç saptandı.

Hastaların İFE gelişimi öncesi hastanede ortalama yatış süresi 34.6 gün, yoğun bakımda ortalama yatış süresi 8.4 gün, ortalama nötrojenik kalış süresi 3.4 gün olarak tespit

edildi. İnvazif fungal enfeksiyon gelişimi öncesi ortalama hastanede yatış süreleri ve yoğun bakım yatış süreleri, hematolojik hastalar için 31.9 ve 3.5 gün, non-hematolojik hastalar için 38.7 ve 20.5 gün saptandı. Hastaların İFE gelişimi öncesi nötropeni sürelerinde ise, 7.1 gün ortalama ile hematolojik maligniteli hasta grubunun 2.5 gün ortalama ile non-hematolojik hasta grubuna göre daha uzun olduğu tespit edildi. Gruplar arasında hastanede yatış süresi, yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ve nötropeni süresi normal dağılım göstermedi. Veriler Mann-Whitney U testi ile analiz edildiğinde hastanede yatış süresi ( $p=0.301$ ) (Tablo 18) ve yoğun bakımda yatış süresi ( $p=0.069$ ) (Tablo 19) iki grup arasında istatistiksel anlamlılık göstermez iken; nötropeni süresi hematolojik maligniteli hasta grubunda non-hematolojik gruba kıyasla istatistiksel anlamlı bulundu ( $p=0.018$ ) (Tablo 20).

**Tablo 18. İFE öncesi hastanede ortalama yatış süreleri (gün)**

	<b>İFE öncesi hastanede ortalama yatış süreleri (gün)</b>	<i>p</i>
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	31.9	0.30
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	38.7	
<b>Genel ortalama</b>	34.6	

**Tablo 19. İFE öncesi yoğun bakımda ortalama yatış süreleri (gün)**

	<b>İFE öncesi YB'da ortalama yatış süreleri (gün)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	3.5	0.069
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	20.5	
<b>Genel ortalama</b>	8.4	

**Tablo 20. İFE öncesi hastaların ortalama nütropenik kalış süreleri (gün)**

	<b>İFE öncesi nütropenik kalış süreleri (gün)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Hematolojik Maligniteli Hasta Grubu</b>	7.1	0.018
<b>Non-hematolojik İmmünsüpresif Hasta Grubu</b>	2.5	
<b>Genel ortalama</b>	3.4	

Non-hematolojik hasta grubunda renal yetmezliğe bağlı replasman ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral venöz kateter mevcudiyeti, GİS kateter mevcudiyeti, ileus geçirilmesi, malnutrisyon oranları daha yüksek bulunmuştur. Buna karşın hematolojik maligniteli hastalarda, üriner kateter mevcudiyeti, mukozit ve diyare hikayesi, yakın dönem FEN atağı, karbapenem ve piperasilin tazobaktam kullanımı oranları daha yüksek bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Son 20 yılda mantar enfeksiyonlarının sıklığı artmış ve epidemiyolojisi değişmiştir. Geniş spektrumlu antibakteriyel ajanların yaygın kullanımı ve *C. albicans* kontrolü için uygulanan flukonazol profilaksisinin yaygınlaşması ile filamentöz fungal enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır (1). Artan medikal bakım kalitesi, gelişen tanı ve tedavi yöntemleri ile fırsatçı ve invazif mantar etkenlerinin hedefindeki immünsüpresif hasta sayısı da artmıştır. Bu nedenle enfeksiyon hastalıkları otoriteleri ilk olarak 2002 yılında konsensus oluşturmuş; invazif fungal enfeksiyonları kanıtlanmış, olası, mümkün İFE şekilde sınıflandırmıştır (51). Revizyon 2008 yılında yapılmış, EORTC/MSG konsensusunda belirlenen kriterlere göre İFE sınıflandırılması yapılmaya başlanmıştır. Sınıflandırmada konak faktörleri, klinik kriterler ve mikolojik kriterler esas alınmıştır. Mikolojik kriterlerin olası ve mümkün İFE arasındaki farkı belirlediği sınıflamada, konak faktörleri mutlaka olması gereken koşulları belirtmektedir. Bu koşullar İFE gelişimi ile uyumlu zamanda nötropeni, allojenik kök hücre transplantasyonu, uzun süre kortikosteroid kullanımı ve T hücre immünsüpresanları gibi kemoteröpatik ilaç kullanımınıdır. Koşullara en uyan hasta grubu hematolojik malignitesi olan hastalar olmuş, bu grup İFE için yapılan çalışmalarda birçok kez irdelenmiştir (19,25,29). Solid organ transplantasyonu alıcıları ve solid kanserli hastalar da İFE için önemli hasta gruplarını oluşturmakla birlikte bu grupları içeren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu iki grubun kıyaslamasına yönelik çalışmalar ise literatürde çok azdır (1,52).

1980'li yıllarda kandidiyazis hematolojik maligniteli hastalarda artış göstermiş, hastalara azol profilaksisi uygulanmaya başlanması ile 1990'lı yıllarda kandidiyazis ve lider etken olan *C. albicans* görülme sıklığı azalmaya başlamış, buna karşın flukanazol dirençli veya doza bağımlı duyarlı *non-albicans Candida* etkenlerinin sıklığı artmıştır. Hematolojik maligniteli hastalarda insidansı %2-49 arası değişiklik gösteren invazif fungal enfeksiyonlarda oranlar kemoterapi rejimine ve uygulanan profilaksiye göre değişmektedir (25,29,53-57). Birçok çalışmada pulmoner aspergilloz en sık, kandidemi ikinci sıklıkta İFE türü olarak saptanmıştır. 1990'lı ve 2000'li yıllarda hematolojik maligniteli hastalara yapılan 220 otopsinin değerlendirildiği çalışmada en sık %55-58 arası oran ile PA gözlenmiş, 1990'lı yıllarda %40 olan *Candida*'ya bağlı enfeksiyonların ise 2000'li yıllarda %26'ya gerilediği tespit edilmiştir. Buna karşın *Mucorales* ve *Fusarium* türlerine bağlı enfeksiyonlarda hafif artış olduğu gözlenmiştir (19). Çalışmamızda ise hematolojik grupta gelişen İFE'lerin



%53.3'ü İK ve %46.6'sı PA olarak saptanmıştır. Çalışmamızda saptanan İK olgularının %98'inin primer kandidemi olarak gelişmesi diğer çalışmalarla aramızdaki dağılım farkının ülkemizde gelişmiş ülkelere oranla kateter ilişkili enfeksiyon hızlarının daha fazla olmasına bağlı olduğu düşünülebilir.

İtalya'da 2013 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada İFE gelişen 113 hematolojik maligniteli, 119 non-hematolojik immünsüpresif hasta altta yatan hastalıklar ve İFE türleri açısından karşılaştırılmıştır. Non-hematolojik immünsüpresif grupta altta yatan hastalıklar sırasıyla akciğer hastalığı, solid kanser ve solid organ transplantasyonu şeklinde gözlenmiştir. Çalışmamızda ise non-hematolojik grupta solid kanser ve solid organ transplantasyonu en sık altta yatan hastalıklar olarak saptanmıştır. İtalyan çalışmasında 232 hastanın her iki grubunda da en sık İFE türü pulmoner aspergilloz olarak (hem% 76.1, non-hem.%56.3) saptanırken, çalışmamızda her iki grup için en sık İFE türü İK (hematolojik grup %53.3, non-hematolojik grup % 65.2) olarak tespit edilmiştir (1).

Hematolojik maligniteli hastalarda İK enfeksiyonları için uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, immünsüpresyon, nötropeni, santral venöz veya arteriyel kateterler, üriner kateter, nazogastrik kateter, total parenteral nutrisyon, mekanik ventilasyon, böbrek yetmezliği, hemodiyaliz uygulaması, splenektomi, steroid kullanımı ve uzun süreli olarak (>9 gün) yoğun bakım ünitesinde kalma en sık gözlenen risk faktörleridir (21). İnvazif aspergilloz gelişiminde en önemli risk faktörü derin ve uzamış nötropenidir. Yüksek doz kortikosteroid veya diğer immünsüpresif tedaviler, sitotoksik kemoterapiye bağlı mukozal bariyerlerde hasar oluşması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı mikrobiyal florada bozulma da diğer risk faktörleridir (23). Hematolojik maligniteli hastalarda, PA sıklığı altta yatan hastalık ve kemoterapi rejimine göre değişen nötropeni süresi ile ilişkilidir (19). Bu çalışmada da nötropeni süresinin ve immünsüpresif tedavi alımının, hematolojik maligniteli hastalar için non-hematolojik grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.018$ ,  $p=0.009$ ).

Non-hematolojik immünsüpresif hasta grubunun önemli kısmını oluşturan solid organ transplantasyonu alıcılarında İFE insidansı nakil olan organ çeşidine göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde TRANSNET'in (The Transplant Associated Infection Surveillance Network) gerçekleştirdiği ve 23 transplantasyon merkezinin beş yıl boyunca katıldığı prospektif bir çalışmada kümülatif İFE insidansı nakil olan organlara göre, ince barsak %11.6, akciğer %8.6, karaciğer %4.7, kalp %4, pankreas %3.4, böbrek %1.3 şeklinde tespit edilmiştir. En sık karşılaşılan İFE'lar invazif kandidiyazis %53, invazif aspergilloz

%19, kriptokokkozis %8 olarak saptanmıştır (3). Transplantasyon sonrası gelişen infeksiyonların epidemiyolojisini ve prognozunu değerlendiren prospektif, çok merkezli gözleme dayalı başka bir seride de 429 SOT hastasında gelişen 515 İFİ irdelenmiş; bu çalışmada da İFİ'lerin çoğunluğunun (%50.9) *Candida spp.*'ye bağlı geliştiği, bunları %24.8 ile *Aspergillus* ve %7 ile *Cryptococcus* suşlarının takip ettiği belirlenmiştir. Akciğer transplantasyonu hariç diğer bütün gruplarda en sık karşılaşılan İFİ etkeni *Candida* iken akciğer transplantasyonu sonrası en sık İA'le karşılaşıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada 12 haftalık kaba mortalite % 29.6 bulunurken karaciğer alıcılarında İFİ'lerin daha mortal seyrettiği saptanmıştır (20). Çalışmamızda da non-hematolojik hasta grubu genel olarak irdelendiğinde İK dominant görünmektedir ancak solid organ alıcıları özelinde; dokuz böbrek, altı kalp, beş karaciğer transplantasyonu alıcısı hastada %75 pulmoner aspergilloz, %25 kandidemi görülmüştür. Literatürdeki çalışmalarda kalp ve karaciğer transplantasyonu alıcılarında en sık gözlenen İFE pulmoner aspergilloz, karaciğer ve böbrek transplantasyon alıcılarında en sık invazif kandidiyazis şeklinde tespit edilmiştir (3,18,20). Bu çalışmada 6 kalp transplantasyonu alıcısının beşinde (5/6, %83.3) pulmoner aspergilloz tespit edilmiş ve literatürle uyumlu olarak karaciğer ve böbrek transplantasyonu alıcılarına göre daha yüksek oranda görüldüğü saptanmıştır (20).

Solid organ transplantasyonu alıcılarında İK gelişmesi için en belirleyici risk faktörü transplantasyon tipi ve anastomoz tipleridir. Karın içi boşluk ilişkili organ nakil alıcılarında en sık intraabdominal *Candida* enfeksiyonları saptanmaktadır. Bu çalışmada mediastinal kökenli bir hastada İK gelişmiştir, diğer İK'lar kandidemi olarak görülmüştür. Merkezimizde ince barsak, pankreas nakli yapılmadığı ve uzun süredir olan transplantasyon deneyimi nedeniyle başarılı anastomoz uygulandığı göz önünde bulundurularak, intraabdominal *Candida* enfeksiyonlarının daha az görüldüğü düşünülmektedir.

İmmünsüpresif hasta grubu için bilinen İFE risk faktörleri olan immünsüpresif tedavi kullanımı, renal replasman tedavisi ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral venöz kateter mevcudiyeti, üriner kateter mevcudiyeti, GİS kateter mevcudiyeti, mukozit/diyare/ileus hikayesi, malnutrisyon, kan ürünü transfüzyonu, bakteriyel enfeksiyon, antibakteriyel tedavi, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri, nötropeni süresi gibi parametreler tüm hastalarda çalışılmıştır. Hematolojik malignite ve non-hematolojik immünsüpresif gruplar arasında, immünsüpresif tedavi kullanımı ve nötropeni süresi dışında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p<0.05$ ). Bu veri yukarıda sayılan faktörlerin hematolojik ve non-hematolojik tüm hasta grupları için benzer risk taşıdığı şeklinde yorumlanmıştır. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bulunan parametreler diğer

çalışmalara benzer olarak hematolojik grupta tespit edilen nötropeni süresi ve immünsüpresif kullanımınıdır (1).

İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte; İFE gelişen hematolojik maligniteli hastalarda, üriner kateter mevcudiyeti, mukozit ve diyare hikayesi, yakın dönem FEN atağı, karbapenem ve piperasilin-tazobaktam kullanımı oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu sıklığın tüm febril nötropenik hastalar için hastanemizde uygulanan ampirik tedavi protokollerinden kaynaklandığı düşünülmüştür. İnvazif fungal enfeksiyon gelişen non-hematolojik immünsüpresif hasta grubunda renal yetmezliğe bağlı replasman ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral venöz kateter mevcudiyeti, GİS kateter mevcudiyeti, ileus geçirilmesi, malnutrisyon oranları daha yüksek bulunmuştur. Non-hematolojik grubu oluşturan hastaların, transplante edilen ve kanser görülen organlarının sıklıkla intraabdominal kaviteye ait oluşu (böbrek ve karaciğer transplantasyonu, GİS ve jinekolojik malignite) nedeniyle, malnutrisyon, ileus, TPN ihtiyacı nedeniyle santral venöz kateter ve nazogastrik sonda / kolostomi gibi GİS kateter mevcudiyeti gibi risk faktörlerinin daha fazla görüldüğü kanısına varılmıştır. Ancak bu parametreler açısından da iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir.

Literatürde İFE sonrası kaba mortalite hızının %60'a kadar çıkabildiği saptanmıştır (53-57). Montagna ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği hematolojik ve non-hematolojik hastalarında gelişen İFE ataklarının irdelendiği bir çalışmada, kaba mortalite hızı %39.6 olarak bulunmuş ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Hematolojik hastalarda %42.2, non-hematolojik hastalarda %35.3). Çalışmamızda da kaba mortalite hızı (İFE sonrası 6 ay süre için) tüm hastalarda %35.7 bulunmuştur. Kaba mortalite hızı; hematolojik maligniteli hastalar için çalışmamızda %40, non-hematolojik grup için %35.7 şeklinde saptanmış, literatürdeki az sayıda olan çalışmalar ile benzerlik gözlenmiştir (1,52). Bu veriler bize invazif fungal enfeksiyonların hematolojik hastalarda olduğu gibi non hematolojik hastalar için de prognozu belirleyici ve çok ciddi enfeksiyonlar olduğunu göstermiştir. Mortalite etken dağılımına göre değerlendirildiğinde PA ile İK arasında fark saptanmamıştır. Her ne kadar kaba mortalite oranlarının fungal enfeksiyonla ilişkili olup olmadığının belirlenmesi mümkün değilse de İK gelişen hastalarda yüksek mortalitenin saptanması literatürle uyumlu değildir ve dikkat çekicidir (1).

Pfeiffer ve arkadaşlarının 27 çalışmayı değerlendirdiği metaanalizde, Galaktomannan antijeni testinin hematolojik malignitesi olan veya hematolojik transplantasyon alıcısı olan

hastalarda invazif aspergilloz sürveyansı ve tanısı açısından yararlı olduğu, ancak solid organ transplantasyonu veya solid kanserlerde sensitivite ve spesifitesinin düşük kaldığı belirtilmiştir (57). Çalışmamızda PA tanısı alan yedi hematolojik maligniteli hastaya tedavi öncesi serumda GM bakılmış ve altısında (6/7, %85.7) serum örneklerinde GM pozitif ( $\geq 0.5$ ) saptanmıştır. Buna karşın hematolojik malignitesi olmayan 22 pulmoner aspergillozlu hastanın 18'inde serum GM değerlerine bakılmış; 18 hastanın sadece beşinde (5/18, %27.7) GM testi pozitif tespit edilmiştir. Kanıtlı  pulmoner aspergilloz hastasının ikisinde (2/3, %66.6), olası ve mümkün 26 pulmoner aspergilloz hastasının sekizinde (8/26, %30.7) GM testi pozitif saptanmıştır. Bu veriler literatürle uyumludur ve özellikle nonhematolojik hastalarda serumda GM tayininin tanıdaki yerinin çok sınırlı olduğunu göstermiştir.

İnvazif fungal enfeksiyon tanısı alan hastaların %90.5'inin tanı sırasında antibiyotik tedavisi alması (hematoloji hastaların tamamı) literatürle uyumlu bulunmuştur (1).

Kandidemi, Kuzey Amerika ve Avrupa srveyans programı verilerine göre kan akımı enfeksiyon etkenleri arasında 4. sıradadır (58). EPIC II çalışmasında kültür pozitif kan akımı enfeksiyonlarının %19'unu mantarlar, %18.5'ini *Candida* türlerinin oluşturduğu gözlenmiştir (59). Çalışmamızda en sık İFE türü olan saptanan kandidemi, %59 *C. albicans* ve %41 *non-albicans Candida*'lar tarafınca gelişmiştir. *C. albicans*'ın halen en sık kandidemi etkeni olduğu, *non-albicans Candida* sıklığının hatırı sayılır şekilde olduğu gözlenmiştir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1) Çalışmaya, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde 01 Ocak 2012 ve 1 Nisan 2014 tarihleri arasında İFE tanısı almış, 18 yaş ve üzerindeki 84 hasta dahil edildi. Vakaların tanımlanması ve sınıflandırılması EORTC/MSG konsensusunda belirlenen kriterlere göre yapıldı.

2) Olguların dağılımı; kanıtlanmış İFE (58/84, %69.0), olası İFE (12/84, %14.2), mümkün İFE (14/84, %16.6) olarak tespit edildi. Kanıtlanmış İFE olgularının %91.3'ü (53/58) İK (52 kandidemi ve 1 kandidal mediastinit), %5.1'i (3/58) ise PA olarak saptandı. Ayrıca iki ayrı olguda nazofaringeal invazif fungal tutulum (1/58, %1.7) ve kolonda invazif fungal tutulum (1/58, %1.7) belirlendi. Olası ve mümkün İFE hastalarının hepsi (26/26, %100) PA olarak saptandı.

3) Altta yatan hastalıklar değerlendirildiğinde 15 (%17.9) hastada hematolojik malignite, 69 hastanın oluşturduğu non-hematolojik grupta ise 29 (%34.5) hastada solid kanser, 20 (%23.8) hastada solid organ transplantasyonu, 20 (%23.8) hastada diğer hastalıklar tespit edildi.

4) Bilinen İFE risk faktörleri olan immünsüpresif tedavi kullanımı, renal replasman tedavisi ihtiyacı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, santral venöz kateter mevcudiyeti, üriner kateter mevcudiyeti, GİS kateter mevcudiyeti, mukozit/diyare/ileus hikayesi, malnutrisyon, kan ürünü transfüzyonu, bakteriyel enfeksiyon, antibakteriyel tedavi, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri, nötropeni süresi tüm hastalarda irdelendi. Hematolojik malignite ve non-hematolojik immünsüpresif gruplar arasında, immünsüpresif tedavi kullanımı ve nötropeni süresi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunun dışındaki parametreler için iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı ( $p<0.05$ ), bu faktörlerin her iki grubu da etkileyen ortak risk faktörleri olduğu sonucuna varıldı.

5) Nötropeni süresinin ve immünsüpresif tedavi alımının İFE gelişimi açısından, hematolojik maligniteli hastalar için non-hematolojik grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0.018$ ,  $p=0.009$ ).

6. Altı aylık kaba mortalite irdelendiğinde etken dağılımının (PA veya İK) ve altta yatan hastalık grubunun (hematolojik veya non-hematolojik) mortaliteyi etkilemediği görüldü.

7. Serum galaktomannan düzeylerinin hematolojik hastalarda çoğunlukla pozitif bulunurken non hematolojik grupta bu testin yararlılığının çok sınırlı olduğu saptandı. (Sayılar yetersiz olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı).

Verilerimiz sınırlı ve tek bir hastaneye başvuran hastaların verileri olmakla beraber bu konuyu irdeleyen az sayıda ki çalışmadan biridir. Bulgularımız genel olarak literatürle uyumlu olmakla birlikte özellikle kaba mortalite oranlarında İK hasta grubunda görülen yüksek mortalite dikkat çekicidir. Yine İFE epidemiyolojisi açısından bölgesel, hastaneye ve hastaya yönelik farklılıkların olabileceği bu çalışmada gösterilmiştir. Benzer çalışmaların yapılması İFE epidemiyolojisine, hematolojik ve non-hematolojik kökenli hasta grupları arasındaki farklılıkların aydınlanmasına ışık tutacaktır. Giderek sıklığı artan invazif fungal enfeksiyonların, risk faktörlerinin iyi bilinmesi, yeni gelişen tanı yöntemlerinin kullanılması ve multidisipliner yaklaşılması ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Montagna MT, Lovero G, Coretti C, Martinelli D, Delia M, De Giglio O, Caira M, Puntillo F, D'Antonio D, Venditti M, Sambri V, Di Bernardo F, Barbui A, Lo Cascio G, Concia E, Mikulska M, Viscoli C, Maximova N, Candoni A, Oliveri S, Lombardi G, Pitzurra L, Sanguinetti M, Masciari R, Santantonio T, Andreoni S, Barchiesi F, Pecile P, Farina C, Viale P, Specchia G, Caggiano G, Pagano L. SIMIFF study: Italian fungal registry of mold infections in hematological and non-hematological patients. *Infection* 42: 141-151, 2014.
2. Grossi PA, Gasperina DD, Barchiesi F, Biancofiore G, Carafiello G, De Gasperi A, Sganga G, Menichetti F, Montagna MT, Pea F, Venditti M, Viale P, Viscoli C, Nanni Costa A. Italian guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 43: 2463-2471, 2011.
3. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, Hadley S, Kauffman CA, Freifeld A, Anaissie EJ, Brumble LM, Herwaldt L, Ito J, Kontoyiannis DP, Lyon GM, Marr KA, Morrison VA, Park BJ, Patterson TF, Perl TM, Oster RA, Schuster MG, Walker R, Walsh TJ, Wannemuehler KA, Chiller TM. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50: 1101-1111, 2010.
4. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol* 55: 809-818, 2006.
5. Ruhnke M. Antifungal stewardship in invasive *Candida* infections. *Clin Microbiol Infect* 20 Suppl 6: 11-8, 2014.
6. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care* 15: R287, 2011.
7. Badiie P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res* 139:195-204, 2014.
8. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopoulos G. Invasive fungal infections in the ICU: how to approach, how to treat. *Molecules* 19:1085-1119, 2014.
9. Ben-Ami R, Halaburda K, Klyasova 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* 68 Suppl 3: iii25-33, 2013.
10. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 18 Suppl 7: 53-67, 2012.
11. Pfaller MA, Pappas PG, Wingard JR. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. *Clin Infect Dis* 43: S3-18, 2006.

12. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O; ESCMID EFISG study group and ECMM. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect* 20 Suppl 3: 76-98, 2013.
13. Rinaldi GM. Biology and pathogenicity of *Candida* species. *Candidiasis, pathogenesis, diagnosis and treatment* (Bodey PG, ed). First edition. New York, Raven Press.1, 1993.
14. Yücel A. Tıp bakımından önemli *Candida* türlerinin mikolojisi. *Candida ve enfeksiyonları* (Tümbay E, ed). *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayınları*, No:6, Bornova, Bilgehan Yayınları. 9,1986.
15. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 12: 310-350, 1999.
16. Rementeria A, López-Molina N, Ludwig A, Vivanco AB, Bikandi J, Pontón J, Garaizar J. Genes and molecules involved in *Aspergillus fumigatus* virulence. *Rev Iberoam Micol* 22: 1-23, 2005.
17. Casadevall A, Rosas AL, Nosanchuk JD. Melanin and virulence in *Cryptococcus neoformans*. *Curr Opin Microbiol* 3:354-358, 2000.
18. Bhaskaran A, Hosseini-Moghaddam SM, Rotstein C, Husain S. Mold infections in lung transplant recipients. *Semin Respir Crit Care Med* 34: 371-379, 2013.
19. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis* 50: 405-415, 2010.
20. Neofytos D, Fishman JA, Horn D, Anaissie E, Chang CH, Olyaei A, Pfaller M, Steinbach WJ, Webster KM, Marr KA. Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 12: 220-229, 2010.
21. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 30: 782-800, 2007. Erratum in: *Eur Respir J* 30: 1236, 2007.
22. Hassan EA, Abd El-Rehim AS, Hassany SM, Ahmed AO, Elsherbiny NM, Mohammed MH. Fungal infection in patients with end-stage liver disease: low frequency or low index of suspicion. *Int J Infect Dis* 23: 69-74, 2014.
23. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, Glöckner A, Heinz W, Höhl R, Horré R, Karthaus M, Kujath P, Willinger B, Presterl E, Rath P, Ritter J, Glasmacher A, Lass-Flörl C, Groll AH, German Speaking Mycological Society, Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 54: 279-310, 2011.
24. Segal BH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 173: 707-717, 2006.
25. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, Blackford A, Marr KA, Treadway S, Ostrander D, Nussenblatt V, Karp J. Epidemiology, outcomes and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75: 144-149, 2013.
26. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, Pastore D, Stanzani M, Cattaneo C, Fanci R, Caramatti C, Rossini F, Luppi M, Potenza L, Ferrara F, Mitra ME,



- Fadda RM, Invernizzi R, Aloisi T, Picardi M, Bonini A, Vacca A, Chierichini A, Melillo L, de Waure C, Fianchi L, Riva M, Leone G, Aversa F, Nosari A. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica* 95: 644-650, 2010.
27. Rocchi S, Reboux G, Larosa F, Scherer E, Daguindeau E, Berceanu A, Deconinck E, Millon L, Bellanger AP. Evaluation of invasive aspergillosis risk of immunocompromised patients alternatively hospitalized in hematology intensive care unit and at home. *Indoor Air* doi: 10.1111/ina.12108, [Epub ahead of print] 2014.
  28. Garcia-Vidal C, Garcia-Vidal C1, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis* 47: 1041-1050, 2008.
  29. Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, Coughlin E, Kourkoumpetis T, McAfee SL, Dey BR, Attar E, Chen YB, Spitzer TR, Mylonakis E, Ballen KK. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 19: 1190-1196, 2013.
  30. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, Martin PJ, Storb RF, Marr KA. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 102: 827-833, 2003.
  31. Silveira FP, Kusne S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 13 Suppl 4: 220-227, 2013.
  32. Marik PE. Fungal infections in solid organ transplantation. *Expert Opin Pharmacother* 7: 297-305, 2006.
  33. Singh N, Husain S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 13 Suppl 4: 228-241, 2013. Erratum in: *Am J Transplant* 13:1621. Singh, N M [corrected to Singh, N].
  34. Gavalda J, Meije Y, Fortún J, Roilides E, Saliba F, Lortholary O, Muñoz P, Grossi P, Cuenca-Estrella M. Invasive fungal infections in SOT recipients. *Clin Microbiol Infect* doi: 10.1111/1469-0691.12660, 2014. [Epub ahead of print]
  35. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD; Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48: 503-535, 2009.
  36. Schweer KE1, Bangard C, Hekmat K, Cornely OA. Chronic pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 57: 257-270, 2014.
  37. Binder U, Maurer E, Lass-Flörl C. Mucormycosis- from the pathogens to the disease. *Clin Microbiol Infect* 20 Suppl 6: 60-66, 2014.
  38. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev* 24:247-80, 2011.

39. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arıkan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, Jensen HE, Lass-Flörl C, Richardson MD, Akova M, Bassetti M, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Roilides E, Viscoli C, Ullmann AJ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 18 Suppl 7:9-18, 2012.
40. Nucci M, Nouér SA, Graziutti M, Kumar NS, Barlogie B, Anaissie E. Probable invasive aspergillosis without prespecified radiologic findings: proposal for inclusion of a new category of aspergillosis and implications for studying novel therapies. *Clin Infect Dis* 51: 1273-1280, 2010.
41. Park YS, Seo JB, Lee YK, Do KH, Lee JS, Song JW, Song KS. Radiological and clinical findings of pulmonary aspergillosis following solid organ transplant. *Clin Radiol* 63: 673-680, 2008.
42. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 49:665-670, 2011.
43. Wheat LJ, Walsh TJ. Diagnosis of invasive aspergillosis by galactomannan antigenemia detection using an enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27: 245-51, 2008.
44. Chai LY, Kullberg BJ, Earnest A, Johnson EM, Teerenstra S, Vonk AG, Schlamm HT, Herbrecht R, Netea MG, Troke PF. Voriconazole or amphotericin B as primary therapy yields distinct early serum galactomannan trends related to outcomes in invasive aspergillosis. *PLoS One* 9: e90176, 2014. eCollection 2014.
45. Husain S, Paterson DL, Studer SM, Crespo M, Pilewski J, Durkin M, Wheat JL, Johnson B, McLaughlin L, Bentsen C, McCurry KR, Singh N. *Aspergillus* galactomannan antigen in the bronchoalveolar lavage fluid for the diagnosis of invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Transplantation* 83: 1330-1336, 2007.
46. Theel ES, Doern CD.  $\beta$ -D-glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *J Clin Microbiol* 51: 3478-3483, 2013.
47. Lewis RE. Current concepts in antifungal pharmacology. *Mayo Clin Proc* 86: 805-817, 2011.
48. Doolds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin Infect Dis* 48: 28-39, 2006.
49. Gallis HA, Draw RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* 12: 308-329, 1990.
50. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE; European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 46: 1813-1821, 2008.

51. Ascioglu S, Rex JH, De Pauw B, Bennett JE, Bille J. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 34: 7-14, 2002.
52. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V. Comparison of epidemiological, clinical and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 43: 577-584, 2006.
53. Bhatt VY, Viola GM, Ferrajoli A. Invasive fungal infections in acute leukemia. *Ther Adv Hematol* 2: 231-247, 2011.
54. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Saunier F, Dhedin N. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 48: 1042-51, 2009.
55. Hahn-Ast C, Glasmacher A, Mückter S, Schmitz A. Overall survival and fungal infection-related mortality in patients with invasive fungal infections and neutropenia after myelosuppressive chemotherapy in a tertiary care center from 1995 to 2006. *J Antimicrob Chemother* 65: 761-68, 2010.
56. Neofytos D, Kit L, Seung AH, Blackford A, Marr AK. Epidemiology, outcomes and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75: 144-49, 2013.
57. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 42: 1417-27, 2006
58. Bouza E, Munoz P. Epidemiology of candidemia in intensive care units. *Int J Antimicrob Agents* 32:87-91, 2008.
59. Vincent JL, Rello J, Marshall J. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302:2323-9, 2009.