T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA) Tanılı Hastalarda Sınıflandırma, Altta Yatan Hastalıklar, Görüntüleme Bulguları, Antifungal Rejimler, Tedavi Değişiklikleri ve Mortalite

Uzmanlık Tezi

Dr. Eda Alp Göker

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Haluk Eraksoy

İSTANBUL

2023

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA) Tanılı Hastalarda Sınıflandırma, Altta Yatan Hastalıklar, Görüntüleme Bulguları, Antifungal Rejimler, Tedavi Değişiklikleri ve Mortalite

Uzmanlık Tezi

Dr. Eda Alp Göker

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Haluk Eraksoy

İSTANBUL

2023

ÖNSÖZ

Birlikte çalışmanın ve asistanı olmanın bir armağan olduğunu bildiğim, son tez öğrencisi olmanın gururunu yaşadığım, her cümlesinden ve davranışından bir ders çıkardığım, infeksiyon hastalıkları camiasının duayeni; bilimi, etik değerleri ve doktor olmanın yanında iyi bir hekim olmayı öğreten, ilerde karşılaşabileceğimiz tüm olumsuz koşullara bizleri hazırlayan, her zaman azimli ve sabırlı olmayı, bildiğimiz doğruları savunmaktan vazgeçmemeyi 5 yıl boyunca ilmek ilmek işleyen, adalet terazisi hiç şaşmayan, yol göstericim, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Haluk Eraksoy'a,

Her pazartesi günü vizitini hem korkarak hem heyecanla beklediğim, kısa süreli yokluğunda her gün azarlanıp sonra birlikte gülüp eğlenmek için geri dönüşünü iple çektiğim, bugüne kadar verdiği sırlar ve öğrettikleri için minnettar olduğum, asistanlığımın son gününe kadar odasında 'infeksiyon sırları'nı almak için çabalayacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Halit Özsüt'e,

Sakinliği, etkileyici ses tonu ile bizi her zaman etkilemeyi başaran, yoğun temposuna rağmen asistanlarına da vakit ayırmayı ihmal etmeyen, deneyimlerini ve bilgilerini her zaman sevgiyle paylaşan, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Oral Öncül'e,

Sınır tanımayan doktorluğu ve bilgisiyle her zaman büyülendiğim, asistanlığım boyunca desteğini ve yardım elini hep üzerimde hissettiğim, her sıkıştığımda bir telefon kadar uzağımda olduğunu bildiğim; gördüğü hiçbir hastasını unutmadığı hafızasına, bitmek tükenmek bilmeyen çalışma ve okuma azmine hayranlık duyduğum, çok güvendiğim ve sevdiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Atahan Çağatay'a,

Mesleğine, anneliğine ve keşfetme tutkusuna hayran olduğum, iyi bir infeksiyon hastalıkları hekimi olmanın yolunun iyi bir anamnez almaktan geçtiğini bıkmadan öğreten; merakı, enerjisi ve bitmeyen heyecanıyla pes etmemeyi aşılayan, meslekte kadın olmanın zor yanlarından çok kolay yönlerini gösteren, her zaman yanımda olduğunu bildiğim saygıdeğer hocam Prof. Dr. Serap Şimşek-Yavuz'a,

İlk günümden beri öğrettikleri ve yardımlarıyla motivasyon kaynağım, her sıkıştığımda yanına koştuğum, zekasına hayran olduğum, sırdaşım, değerli ablam Doç. Dr. Seniha Başaran'a,

Tez dönemimde yanımda olup, desteğini esirgemeyen ablalarım, değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Zeynep Memiş ve Uzm. Dr. Aysun Benli'ye,

Her zaman yanımda olan, tez dönemimde desteklerini esirgemeyen dostlarım Gülsüm, Lamiya ve Hakan'a, yardımlarıyla iş stresimi azaltan Zarifa, Kristine, Şükrü, Selbi ve Yüsra'ya, gönül bağıyla bağlandığımız Elif, Ezgi ve Müberra'ya, birçok güzel anı paylaştığım Oğuz, Yelda ve Semra'ya, kalpleri güzel arkadaşlarım Cem ve Faruk'a, asistanlık hayatımı güzelleştiren çalışma arkadaşlarıma, her zaman yanımda olduklarını bildiğim yılların eskitemediği dostlarıma ve bugün aynı hastanede çalışmıyor olsak da her zaman yanımda olduklarını bildiğim tacı gizli meleklerime,

Kazandırdığı sonsuz dostluklar ve anılar için İTF'ye,

Evlatları olmaktan gurur duyduğum, canımdan çok sevdiğim annem ve babama,

En büyük destekçilerim, çok sevdiğim kız kardeşlerim ve erkek kardeşlerime,

Birlikte çıktığımız bu uzun yolda elimi hiç bırakmayan, hayatımı kolaylaştıran, yol arkadaşım Uzm. Dr. Mustafa Göker'e,

En içten duygularımla teşekkür ederim.

Eda Alp-Göker, 2022

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ i
İÇİNDEKİLER iv
TABLO LİSTESİ vii
ŞEKİL LİSTESİ ix
RESİM LİSTESİ x
KISALTMALAR xi
ÖZET 1
ABSTRACT 3
1. GİRİŞ 5
2. GENEL BİLGİLER 8
2.1. Tarihçe 8
2.2. Epidemiyoloji 9
2.3. Risk Faktörleri 12
2.4. *Aspergillus* Türlerinin Sınıflandırılması ve Genel Özellikleri 13
2.5. Patogenez 17
2.6. Solunum Sisteminde *Aspergillus* Türlerinin Neden Olduğu Klinik Tablolar 18
2.6.1. Alerjik Tablolar 19
2.6.1.1. Ekstrensek Alerjik Alveolit ve Ekstrensek Astım 19
2.6.1.2. Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA) 20
2.6.1.3. Alerjik *Aspergillus* Rinosinüziti 20
2.6.2. Saprofitik Tablolar 21
2.6.2.1. Pulmoner Aspergilloma 21
2.6.3. İnvazif Tablolar 21
2.6.3.1. Trakeobronşiyal Aspergilloz 21
2.6.3.2. İnvazif Rinosinüzit 21

2.6.3.3. Kronik Pulmoner Aspergilloz (KPA) 22
2.6.3.4. Disemine Aspergilloz 22
2.6.3.5. İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA) 22
2.7. İPA Tanısı 25
2.7.1. Klinik Tanımlama 25
2.7.1.1. Klinik İPA Tanımlaması İçin Konak Faktörleri 26
2.7.1.2. Klinik İPA Tanımlaması İçin Klinik (Radyolojik) Özellikler 26
2.7.1.3. Klinik İPA Tanımlaması İçin Mikolojik Kanıtlar 26
2.7.2. Radyolojik Görüntülemeler 27
2.7.2.1. Anjiyo-invazif Form 29
2.7.2.2. Hava Yoluna İnvazif Form 30
2.7.3. Kültür ve Mikroskopi Yöntemleri 30
2.7.4. Histopatoloji ve Sitoloji Yöntemleri 31
2.7.5. Serolojik Yöntemler 32
2.7.5.1. Galaktomannan (GM) Testi 32
2.7.5.2. *Aspergillus* Lateral Akım Cihazı Antijen Testi 34
2.7.5.3. β-D-Glukan (BDG) Testi 34
2.7.6. Moleküler Yöntemler 35
2.8. İPA'nın Önlenmesinde ve Tedavisinde Antifungal Rejimler 35
2.8.1. Antifungal Profilaksi 36
2.8.2. İPA Tedavisi 37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 42
3.1. Çalışma Popülasyonu ve Dizaynı 42
3.2. Veri Toplama 42
3.3. Tanımlar 43
3.4. İstatistiksel Analiz 44
4. BULGULAR 46

5. TARTIŞMA 77
6. SONUÇ 89
7. KAYNAKLAR 90
8. EKLER 104
9. ÖZGEÇMİŞ 105

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Öneri Gücü Tanımlaması 38
Tablo 2. Kanıt Kalitesi Tanımlaması 38
Tablo 3. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda ve HKH Nakilli Hastalarda İPA'nın Hedefe Yönelik Tedavisinde İlk Seçenekler 39
Tablo 4. Genel Özelliklerin Dağılımı 46
Tablo 5. Toraks BT Bulgularının Dağılımı 47
Tablo 6. Ek Hastalıkların Dağılımı 48
Tablo 7. Hastalardan Alınan Örneklerin ve İnceleme Sonuçlarının Dağılımı 49
Tablo 8. Hastalara Uygulanan Tedavilerin Dağılımı 50
Tablo 9. Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı 52
Tablo 10. İPA Tanısına Göre Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu 52
Tablo 11. İPA Tanısına Göre Genel Özelliklerin Dağılımı 53
Tablo 12. İPA Tanısına Göre Toraks BT Bulgularının Dağılım 53
Tablo 13. İPA Tanısına Göre Ek Hastalıkların Dağılımı 54
Tablo 14. İPA Tanısına Göre Hastalardan Alınan Örneklerin ve İnceleme Sonuçlarının Dağılımı 55
Tablo 15. İPA Tanısına Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı 56
Tablo 16. İPA Tanısına Göre Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı 58
Tablo 17. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu 59
Tablo 18. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Genel Özelliklerin Dağılımı 59
Tablo 19. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Toraks BT Bulgularının Dağılımı 60
Tablo 20. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Ek Hastalıkların Dağılımı 61
Tablo 21. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı 62
Tablo 22. Mikolojik Kanıt Durumuna Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı 64
Tablo 23. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu 64
Tablo 24. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Genel Özelliklerin Dağılımı 65
Tablo 25. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Ek Hastalıkların Dağılımı 66
Tablo 26. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Hastalardan Alınan Örneklerin ve İnceleme Sonuçlarının Dağılımı 67
Tablo 27. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı 68

Tablo 28. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı 70
Tablo 29. Mortalite Durumuna Göre Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu ... 70
Tablo 30. Mortalite Durumuna Göre Genel Özelliklerin Dağılımı 71
Tablo 31. Mortalite Durumuna Göre Toraks BT Bulgularının Dağılımı 72
Tablo 32. Mortalite Durumuna Göre Ek Hastalıkların Dağılımı..... 73
Tablo 33. Mortalite Durumuna Göre Hastalardan Alınan Örneklerin ve İnceleme Sonuçlarının Dağılımı..... 74
Tablo 34. Mortalite Durumuna Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı..... 75

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. *Aspergillus* konidyal baş morfolojisi (a) uniseriat, (b) biseriat 15

RESİM LİSTESİ

Resim 1. JB Georg W. Fresenius tarafından çizilen ilk *Aspergillus fumigatus* konidyal başları (A) ve mikroskopik görünümü (B) 9
Resim 2. *Aspergillus fumigatus* kompleksi içerisindeki 4 türün makroskopik ve mikroskopik görünümleri; a) *Aspergillus fumigatus*, b) *Aspergillus lentulus* c) *Neosartorya fischeri*, d) *Aspergillus felis* 16
Resim 3. *Aspergillus flavus* kolonisi ve mikroskopik görünümü 16
Resim 4. Halo bulgusu (A), buzlu cam opasitesi (B), nodül (C), kavite (D), plevral efüzyon (E), tomurcuklanmış ağaç bulgusu (F) 29

KISALTMALAR

ABPA	: Alerjik bronkopulmoner aspergilloz
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
AmB	: Amfoterisin B
AML	: Akut myeloid lösemi
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BDG	: β-D-glukan
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BOS	: Beyin-omurilik sıvısı
CAPA	: COVID-19'la ilişkili pulmoner aspergilloz
CMV	: Sitomegalovirus
ECIL-6	: European Conference on Infections in Leukemia-6
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
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
ESCMID-ECMM-ERS	: European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, the European Confederation of Medical Mycology and the European Respiratory Society
GM	: Galaktomannan
GVHH	: Graft *versus* host hastalığı
HEPA	: High-efficiency particulate air
HIV	: Human immunodeficiency virus
HKH	: Hematopoetik kök hücre

HRCT : High resolution computed tomography

IDSA : Infectious Diseases and Society of America

IL : İnterlökin

İA : İnvazif aspergilloz

İFİ : İnvazif fungal infeksiyon

İPA : İnvazif pulmoner aspergilloz

İV : İntravenöz

KF : Kistik fibroz

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KOH : Potasyum hidroksid

KPA : Kronik pulmoner aspergilloz

L-AmB : Lipozomal amfoterisin B

MDS : Myelodisplastik sendrom

MEA : Malt ekstraktı agarı

MM : Multipl myelom

MSG : Mycoses Study Group

NADPH : Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

ODİ : Optik dansite indeksi

PAS : Periyodik asid-Schiff

PDA : Patates dekstroz agarı

PCR : Polimeraz zincir reaksiyonu

PNL : Polimorf nüveli lökosit

PRR : Patojen tanıma reseptörleri

SDA	: Sabouraud dekstroz agarı
SOT	: Solid organ transplantasyonu
Th1	: T-helper 1
Th2	: T-helper 2
TLR	: Toll-like reseptörler
YBÜ	: Yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, invazif pulmoner aspergilloz (İPA) tanısı konulan hastaların sınıflandırılması, genel özellikleri, altta yatan hastalıkları, alınan örneklerin inceleme sonuçlarının dağılımı, toraks bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına göre tutulum formları (anjiyo-invazif form ya da hava yoluna invazif form), antifungal rejimler, tedavi değişimleri ve nedenleri, tedaviye yanıt alınamayanlarda ölüm zamanı ve nedenlerinin incelenerek lokal epidemiyolojik verilerin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde 2018 yılının Ocak ayından, 2020 yılının Haziran ayına kadar infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji konsültasyonu sonucunda antifungal tedavi başlanan hastalar arasında 18 yaşından büyük, toraks BT görüntülemesi olan, klinik ve BT bulguları İPA dışında bir etyolojiyle açıklanamayan 160 hasta çalışma kapsamına alındı. Hastalar EORTC/MSG ölçütlerine göre düşük olasılıklı (possible), yüksek olasılıklı (probable), kanıtlanmış (proven) İPA olarak sınıflandırıldı. Ölçütlere uymayan hastalar 'sınıflandırılamayan' grup olarak tanımlandı. Kaydedilen veriler İPA sınıfına göre, mikolojik kanıt durumuna göre, klinik (radyolojik) kanıt durumuna göre, mortalite durumlarına göre gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen 160 hastanın 97 (%60.6)'si erkek ve 63 (%39.4)'ü kadındı. Yaş ortalaması 51.39 ± 14.27 yıl ve ortancası 54 (aralık 19 - 82) yıl olarak saptandı. EORTC/MSG ölçütlerine göre, 1 (%0.6) hastada kanıtlanmış İPA, 51 (%31.9) hastada yüksek olasılıklı İPA, 87 (%54.4) hastada düşük olasılıklı İPA ve 21 (%13.1) hastada sınıflandırılamayan İPA vardı. Hematolojik tanılı 120 (%75) hastanın 38 (%23.8)'i alojenik, 25 (%15.6)'i otolog hematopoetik kök hücre nakilliydi. Hematolojik tanısı olanlar dışında, T ya da B hücresi baskılayıcı ajanla tedavi alan 5 (%3.1), uzamış kortikosteroid kullanımı öyküsü olan 9 (%5.6), solid organ tümörü olan 9 (%5.6), solid organ transplantasyonu olan 8 (%5.1) hasta vardı. Graft *versus* host hastalığı oranı kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda, düşük olasılıklı İPA grubundan daha yüksekti (p=0.042). Antifungal tedavi değişimi yapılan hastaların oranı kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda yüksek bulundu (p<0.001). Sadece kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda kombinasyon tedavisi kullanıldığı saptandı.

Anjiyo-invazif tutulum 144 (%90) hastada saptandı. Kavite saptanma oranı mikolojik kanıt olanlarda daha yüksekti (p=0.037). Hava yoluna invazif tutulumu olan hastalarda, uzamış kortikosteroid kullanımı oranı yüksekti (p=0.048). Klinik kanıt olan hastalarda ilk tedavide vorikonazol başlanma oranı, klinik kanıt olmayan hastalardan daha yüksekti (p=0.034). Fatal seyreden olgularda yaş daha yüksekti (p=0.029). Toraks BT'de plevral efüzyon saptanma oranı fatal seyreden olgularda, diğer hastalardan daha yüksek olarak saptandı (p=0.018). Toplam 107 (%66.9) olgunun fatal seyrettiği, 76 (%47.5)'sının ilk 6 ay, 14 (%8.8)'ünün 6 ay-1 yıl aralığında, 17 (%10.6)'sinin 1 yıldan sonra yaşamını yitirdiği görüldü.

Tartışma ve Sonuç: İPA, tanısı ve tedavisi zor, prognozu kötü bir hastalıktır. Çalışmamızda saptanan yüksek fatalite hızları, hastalarda tarama yöntemlerinin, erken tanı ve tedavinin önemini gözler önüne sermektedir. Özellikle uzamış kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, toraks BT'de anjiyo-invazyon görülemeyeceği; plevral efüzyon saptanan hastalarda mortalitenin yüksek olabileceği bilinmelidir. İnvazif işlemlerin hastalarda uygulanabilirliğinin zorluğundan dolayı, non-invazif yöntemlerin geliştirilmesine; EORTC/MSG ölçütlerinin yalnızca immünosüprese hastalarda değil, düşük riskli hasta gruplarında da uygulanabilir şekilde düzenlenmesine; tanıda hızlı, güvenilir, kolay ulaşılır testlere acilen gereksinim vardır.

ABSTRACT

Aim: In this study, the classification of patients diagnosed with invasive pulmonary aspergillosis (IPA), general characteristics, underlying diseases, the distribution of the examination results of the samples, and the forms of involvement (angio-invasive form or airway invasive form) according to the thoracic computed tomography (CT) findings were evaluated, antifungal regimens, treatment changes and causes, duration and causes of mortality, it was aimed to determine local epidemiological data.

Material and Methods: Our study was designed as a retrospective cohort study. Among the patients who started antifungal treatment from January 2018 to June 2020 at Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, 160 patients older than 18 years of age, with thoracic CT imaging, and whose clinical and CT findings could not be explained by any etiology other than IPA were included in the study. The patients were classified as low probability (possible), probable (proven) IPA according to EORTC/MSG criteria. Patients who did not meet the criteria were defined as the 'unclassified' group. The recorded data were compared between the groups according to the diagnosis of IPA, according to the mycological evidence status, according to the clinical (radiological) evidence status, and according to the mortality status.

Results: Of the 160 patients included in the study, 97 (60.6%) were male and 63 (39.4%) were female. The mean age was 51.39 ± 14.27 years and the median was 54 (range 19 - 82) years. According to EORTC/MSG criteria, there was proven IPA in 1 (0.6%) patient, probable IPA in 51 (31.9%) patients, possible IPA in 87 (54.4%) patients, and unclassified IPA in 21 (13.1%) patients. Of 120 (75%) patients with hematological diagnosis, 38 (23.8%) had a history of allogeneic and 25 (15.6%) autologous transplants. Except for those with hematological diagnosis, there were 5 (3.1%) patients treated with T or B cell suppressive agents, 9 (5.6%) patients with long term corticosteroid use, 9 (5.6%) solid organ tumors, and 8 (5.1%) patients with solid organ transplantation. The rate of graft *versus* host disease was found to be higher in the proven and probable IPA group than the low possible IPA group (p=0.042). The proportion of patients who changed their antifungal therapy was higher in the proven and probable IPA group (p<0.001). Combination therapy was found to be used only in the proven and probable IPA group.

Angio-invasive involvement was detected in 144 (90%) patients. The rate of cavity detection was higher in those with mycological evidence (p=0.037). The rate of long term

corticosteroid use was found to be high in patients with invasive airway involvement (p=0.048). The rate of starting voriconazole in the first treatment in patients with clinical evidence was found to be higher than in patients without clinical evidence (p=0.034). Age was found to be higher in mortal patients (p=0.029). The rate of pleural effusion detection in thorax CT was found to be higher in patients with mortality than in other patients (p=0.018). It was observed that a total of 107 (66.9%) cases were mortal, 76 (47.5%) died within the first 6 months, 14 (8.8%) died between 6 months and 1 year, and 17 (10.6%) died after 1 year.

Discussion and Conclusion: IPA is a disease with high mortality and difficult to treat and diagnose. The high mortality rates seen in our study reveal the importance of screening methods, early diagnosis and treatment in patients. It should be known that angio-invasion is seen less in thorax CT, especially in patients receiving prolonged corticosteroid therapy, and mortality may be high in patients with pleural effusion. Due to the difficulty of invasive procedures, non-invasive methods should be developed urgently, EORTC/MSG criteria should be regulated not only in immunosuppressive patients but also in low-risk patient groups. There is a need for rapid, reliable and easily accessible tests for diagnosis.

1. GİRİŞ

İnvazif fungal infeksiyon (İFİ), görülme sıklığı son iki dekadda giderek artan morbidite ve mortalitesi yüksek, sistemik bir infeksiyondur (1). Nötropeni, malignite, hematopoetik kök hücre (HKH) nakli olmak, solid organ transplantasyonu (SOT), total parenteral nütrisyon, santral venöz kateter kullanımı, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infeksiyonu gibi immünosupresyona neden olan hastalıklar, yaşlılık, düşük doğum ağırlığı, uzun süre kortikosteroid ya da geniş spektrumlu antibakteriyel kullanımı gibi durumlar İFİ gelişimi açısından yüksek risk oluşturur (2, 3).

Candida ve *Aspergillus* türleri en sık rastlanan İFİ etkenleridir. *Candida* türlerinin görülme sıklığı son yirmi yılda sürekli artarak hastanelerde önemli bir sepsis etkeni haline gelmişlerdir. *Aspergillus* türlerinin oluşturduğu infeksiyonlar ise en sık görülen ikinci İFİ'dir. Hematolojik maligniteli hastaların tedavisindeki antineoplastik gelişmelerle, aspergilloz insidansı da son iki dekaddır artmaktadır (3, 4).

İnvazif aspergilloz (İA), aspergillozun en ciddi klinik formudur ve bilinen klasik risk faktörü nötropenidir. *Aspergillus* türlerinin vücuda giriş yolu sıklıkla solunum sistemi aracılığıyla akciğerlerdir. Akciğerlerden en sık beyin ve deri olmak üzere neredeyse tüm organlara yayılabilme özelliğindedir (5). İA, yüksek riskli olduğu bilinen hastalarda fatalite hızı %30-85 arasında olan, ciddi seyirli ve hızla ilerleyen bir infeksiyondur. Erken tanı ve uygun tedaviyle fatalite hızının %50'nin altında olduğu bilinmektedir (6). *Aspergillus fumigatus*, invazif infeksiyona en sık neden olan *Aspergillus* türüdür. Aspergilloz olgularının yaklaşık %70'inde etken *A. fumigatus* iken, kalan %30'unda *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger* ve *Aspergillus terreus* gibi diğer türler etken olmaktadır (7).

İA'da hastaların %90'ında akciğer tutulumu olmaktadır ve bu klinik tablo invazif pulmoner aspergilloz (İPA) olarak adlandırılmaktadır. Sinüzit, yaygın infeksiyon ve serebral tutulum gibi organ tutulumları daha nadir görülmektedir. Nötropenik hastalarda fatalite hızının düşürülmesi ancak infeksiyonun çok erken dönemde yakalanması ve tedavinin erkenden başlanmasıyla mümkün olmaktadır. İnfeksiyon erken dönemde akciğerde tipik bulguların görülmesiyle saptanabilir (8). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ('high resolution computed tomography': HRCT) pulmoner infeksiyonların saptanmasında konvansiyonel radyografilerden daha duyarlıdır (9). Bu yüzden İPA'nın erken tanısında toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) çok önemli bir yer kaplamaktadır (8). İPA'da sıklıkla karşılaşılan toraks BT bulgusu makronodüllerdir (>1 cm) ve %65-94 oranında görülmektedir (10).

Erken dönemde çekilen toraks BT'de anjiyo-invazif ve hava yoluna invazif (bronko-invazif) olmak üzere iki ana tutulum formuyla karşılaşılır. Toraks BT her zaman İPA'ya özgü bulgular göstermese de, mikolojik yöntemler sonuçlanmadan önce erkenden antifungal tedavi başlanmasına olanak sağlar. İPA tanısı için BT dışında, serum ve bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısında galaktomannan (GM) antijeni bakılması, direkt mikroskopik inceleme ve mantar kültürü, moleküler yöntemler ve histopatolojik inceleme gibi tanı yöntemleri kullanılmaktadır. GM, direkt mikroskopik inceleme, mantar kültürü ve diğer testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması bunların başlıca dezavantajlarıdır. Histopatolojik inceleme tanı için altın standard olmasına karşın, hematolojik maligniteli ya da HKH nakilli hastalarda klinik durumlarının uygun olmaması, kanama riski gibi nedenlerle invazif işlemleri yapmak zordur. BAL örneğinde yapılan GM testinin serum örneğinde yapılan teste oranla duyarlılığı daha yüksektir ancak hastanın klinik durumundan kolayca etkilenmesi nedeniyle uygulanması oldukça sınırlıdır (11).

Geleneksel olarak İPA'nın HKH naklinin 10-21. günlerinde görüldüğü bildirilirken, giderek artan oranlarda nötropenik olmayan dönemde ve düşük riskli hasta gruplarında da görüldüğü bildirilmektedir. HKH nakli yapılan hastalarda nakil tipi, antifungal profilaksi alıp almadığı, kortikosteroid kullanımı, akut ya da kronik ''graft *versus* host'' hastalığı (GVHH) risk faktörlerinden bazılarıdır (12).

Otolog HKH nakillilerde, alojenik HKH nakli olanlara göre daha az oranlarda İPA gelişmektedir. Diğer risk faktörleri arasında ise epitel bariyerlerinde bozulma, monosit fonksiyonlarında zayıflama, hücresel immünitede yetersizliğe yol açan transplantasyon işlemi sayılabilir (13-15). Pürin nükleozid analogları, monoklonal antikorlar gibi T lenfositlerinin fonksiyonu üzerinde yoğun ve uzun süreli baskılayıcı etkileri olan kemoterapi protokollerinin uygulanması, kinaz inhibitörleri gibi lenfoproliferatif ve myeloproliferatif hastalıklarda hedefe yönelik yeni tedavi yöntemlerinin kullanımındaki artış da İPA görülme oranını artırmaktadır (16, 17).

Düşük riskli olarak bilinen ya da geleneksel risk faktörleri arasında sayılmayan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), karaciğer yetmezliği, influenza, böbrek yetmezliği ya da diabetes mellitus gibi hastalıkları olan ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatan hastalarda gittikçe artan oranlarda *Aspergillus* infeksiyonları belirlenmiştir. İmmünosüprese olmayan YBÜ hastalarında İPA insidansı %0.33-19 arasında değişmektedir (18, 19).

İPA gelişimi hem hastanın primer hastalığının tedavisini geciktirerek prognozu kötü yönde etkilemekte hem de infeksiyonun gerektirdiği tedavi maliyeti nedeniyle önemli ekonomik kayıplara yol açmaktadır. Bu yüzden İPA tanısını kolaylaştırmak üzere birçok çalışma yapılmaktadır (20).

İFİ'de klinik araştırmalar için ortak bir dil kullanılmasını sağlamak üzere European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ve the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (MSG) adlı iki araştırma grubunun birleşmesiyle 2002 yılında kurulan 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) Uzlaşı Grubu tarafından belirlenen tanımlamalardan, İPA tanısını klinik (radyolojik) ve mikrobiyolojik verilerin kombinasyonuyla koyacak şekilde yararlanılmaktadır. EORTC/MSG Uzlaşı Grubu klinik ve epidemiyolojik araştırmalar eşliğinde 2008 yılında, invazif fungal hastalık tanımlamalarını revize etmiştir (21). Uzlaşı tanımlamalarının son revizyon ve güncellemesi ise 2019 yılında yayımlanmıştır. Burada farklı hasta tanımlamalarının, farklı hasta seçim ölçütlerinin ve farklı değerlendirilmelerin önlenmesi amaçlanarak İFİ'ler düşük olasılıklı (possible), yüksek olasılıklı (probable) ve kanıtlanmış (proven) olmak üzere 3 grup şeklinde sınıflandırılmıştır (9).

Erken tanı ve tedavisinin büyük önem taşıdığı ve hastanemizde sık karşılaştığımız İPA'nın, yalnız yüksek riskli hasta gruplarında değil düşük riskli hastalarda da görülebilmesi nedeniyle, bu çalışmada İPA kuşkusu ya da tanısıyla antifungal tedavi başlanan tüm hastaların sınıflandırılarak değerlendirilmesi ve lokal epidemiyolojik verilerin belirlenmesi amaçlandı. İPA tanılı hastalar EORTC/MSG ölçütlerine göre düşük olasılıklı, yüksek olasılıklı, kanıtlanmış İPA olarak sınıflandırıldı. EORTC/MSG ölçütlerine uymayan fakat İPA düşünülerek antifungal başlanan hastalar 'sınıflandırılamayan' grup olarak tanımlandı. Hastaların genel özellikleri, altta yatan hastalıkları, alınan örneklerin inceleme sonuçlarının dağılımı, toraks BT bulgularına göre anjiyo-invazif ya da hava yoluna invazif formda tutulumlarının olması, antifungal rejimler, tedavi değişimleri ve nedenleri, tedaviye yanıt alınamayanlarda ölüme kadar geçen zaman ve ölüm nedenleri incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

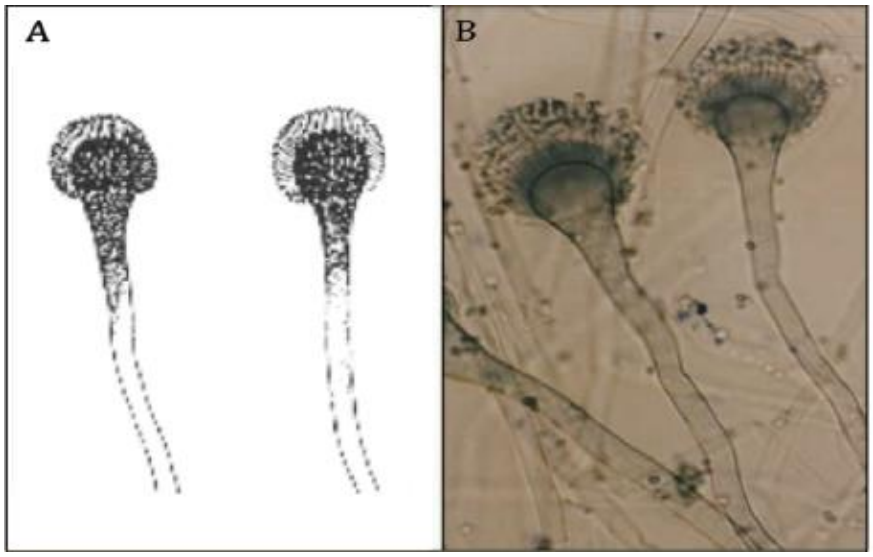
Aspergillus cinsi, mikolojinin kurucusu sayılan rahip ve biyolog Pier Antonio Micheli'nin bir besiyerinde üretilen mantar sporlarından, aynı tür mantarın ortaya çıktığını ilk kez göstermesi ve böylece abiyogenez fikrini çürütmesiyle 1729 yılında Floransa'da tanımlanmıştır. Bu mantarın görünümünü, Latince'de papazların kutsal su serpmesine yarayan ucu topuzlu çubuk demek olan 'aspergillum'a benzetmesi nedeniyle ona *Aspergillus* adını vermiştir (22).

Virchow 1856 yılında mikroskopik olarak ilk ayrıntılı tanımlamayı yaptıktan sonra *Aspergillus*'un insanlarda hastalık etkeni olduğu olduğunu bildirmiştir. Thom ve Church tarafından 1926 yılında ilk sınıflandırma yapılarak 69 *Aspergillus* türü, 11 gruba ayrılarak sınıflandırılmıştır. Raper ve Fennell tarafından 1965 yılında *Aspergillus* taksonomisine yeni türler eklenerek 132 tür, 18 grupta sınıflandırılmıştır (23). Gams ve Samson, 1985 yılında *Aspergillus* türlerini tiplendirerek, *Aspergillus* teleomorflarını oluşturmuşlar ve *Aspergillus* 18 bölüme ayrılarak 6 alt cins içinde sınıflandırılmıştır (24).

Fenotipe bağlı sınıflandırmada zorluklar yaşanması nedeniyle fenotipik yöntemlerle tek tek türleri tanımlamak yerine, son zamanlarda bir bölüm içindeki *Aspergillus* izolatlarını tanımladığı için, izolatların bir "tür kompleksinin" üyeleri olarak rapor edilmesi önerilmektedir (25).

Moleküler tekniklerin gelişmesiyle Aspergillaceae ailesinde farklı araştırmacılar tarafından alt cinsler ve bölümler tanımlanmıştır. 2008'de Peterson, bir multigen filogeni kullanarak *Aspergillus*'ta 5 alt cins (*Aspergillus, Circumdati, Fumigati, Nidulantes* ve *Ornati*) ve 16 bölüm tanımlamıştır (26). Günümüzde *Aspergillus* cinsi, 8 alt cins içinde (*Aspergillus, Fumigati, Circumdati, Candidi, Terrei, Nidulante, Warcupi* ve *Ornati*) 250'den fazla türe ayrılmıştır (23).

Aspergillus cinsi içinde en önemli patojen olan *A. fumigatus*'un tanımlanması JB Georg W. Fresenius tarafından 1863 yılında bir kuş akciğerinde yapılmıştır (27, 28). Kendisi tarafından çizilen ilk *A. fumigatus* resmi ve mikroskopik görünümü Resim 1'de gösterilmiştir.



Resim 1. JB Georg W. Fresenius tarafından çizilen ilk *Aspergillus fumigatus* konidyal başları (A) ve mikroskopik görünümü (B) (29).

İnsanda ilk pulmoner aspergilloz, 1842 yılında John H. Bennett tarafından bildirilmiştir. Pnömotoraks nedeniyle ölen bir hastanın otopsisini yaparken akciğerinde mantar görmesiyle tanımlanmıştır (30). Rankin tarafından izlenen bir hastada, kloramfenikol tedavisi nedeniyle agranülositoz gelişen bir olgunun *post mortem* incelemesinde, akciğer ve böbrek histopatolojisinde *A. fumigatus* benzeri yapılar görüldüğü 1953 yılında yayımlanmıştır (31).

Öte yandan bağışıklığı baskılayan tedavilerin kullanıma girmesiyle birlikte 1950'lerden sonra immünosüprese hastalarda İA olguları görülmeye başlanmıştır (32).

2.2. Epidemiyoloji

Aspergillus türleri doğada yaygın olarak bulunur. Cins içindeki türlerin çok azının insanda infeksiyona neden olduğu bilinmektedir. En yaygın olarak toprakta ve çürümüş bitkiler üzerinde bulunan saprofit etkenlerdir (24). Toprak ve bitkiler dışında ise çürümüş organik maddeler, gübre, hava/aerosoller, tatlı su ve deniz habitatları, inşaat alanları, su sistemleri gibi çok geniş bir çevrede kendilerine yer edinmişlerdir (33). Hastane ortamlarında ise hava ve su depolarının dışında duş başlıkları ve saksı bitkilerinde sıklıkla bulunurlar (34).

Aspergillus sporlarının inhalasyon yoluyla vücuda alınması, basit kolonizasyondan İPA'ya kadar değişen klinik durumlara neden olmaktadır (35).

Alveollere ulaşacak kadar küçük (2.5-3 µm) konidyumlar solunum yoluyla alınırken, deri ve korneadan mantarın penetrasyonu da vücuda giriş yolu olabilir. Hastadan hastaya bulaşma aspergillozun bulaşma yollarından değildir. Hastane içinde inşaat çalışması ve

yakınında inşaat alanlarının bulunması nötropenik hastalarda nozokomiyal aspergillozun görülmesine neden olur.

İnfeksiyonun en önemli belirleyicisi temasın yoğunluğu değil, konağın bağışıklık durumudur (36). Modern tıpta yaşanan gelişmelerle kanser kemoterapisi alan veya SOT yapılan hasta sayısındaki artışa koşut olarak böyle hastaların yaşam sürelerinin uzamasıyla aspergilloz insidansında artış olmuştur (37, 38).

1978-1992 yılları arasında yapılan 8124 otopsinin sonuçlarının incelendiği bir retrospektif çalışmada, yıllar içinde *Candida* infeksiyonlarının prevalansı değişmezken, *Aspergillus* infeksiyonlarının prevalansının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (39). Hematolojik malignitesi olan 1017 hastaya, 1989-1993, 1994-1998 ve 1999-2003 yılları arasında 3 periyod şeklinde otopsi yapılan bir çalışmada toplamda 314 (%31) hastada İFİ saptanmıştır. İFİ görülme prevalansının sırasıyla %19, %24 ve %25 şeklinde arttığı görülen bu çalışmada invazif küf infeksiyonlarının belirgin derecede arttığı görülmüştür (20).

Hematolojik malignitesi olan, özellikle alojenik HKH nakilli hastalar İA için yüksek riskli gruplardır. Alojenik HKH nakilliler arasında akut myeloblastik lösemi (AML) hastaları daha yüksek risk taşımaktadır (40). Solid organ tümörü, multipl myelom (MM) ve lenfoma için standard tedavi alan hastalarda nötropeni süresi kısadır ve bu hastalarda fungal infeksiyonlar daha düşük oranda görülmekle birlikte nötropeni süresinin daha uzun olduğu remisyon-indüksiyon tedavisi alan lösemi hastaları yüksek risk altındadır (41, 42).

Aspergillus türlerinin oluşturduğu klinik tablolar arasında en önemlisi İPA'dır ve olguların üçte ikisini hematolojik maligniteli ve SOT yapılan hastalar oluşturmaktadır (43, 44).

HKH nakli sonrası İPA gelişimi için en önemli risk faktörleri nötropeni ve GVHH'dir. Otolog HKH nakillilerde, alojenik HKH nakillilere göre İPA daha az görülmekte ve bunların çoğu nötropenik dönemde ortaya çıkmaktadır. Geleneksel olarak İPA'nın, HKH naklinin 10-21. günlerinde görüldüğü bildirilirken, giderek artan sayıda nötropenik olmayan dönemde görülen olgular da bildirilmektedir. Risk faktörleri arasında hasta ve hastalıkla ilgili özelliklerin yanı sıra çevresel koşullar da yer almaktadır (13, 15, 45). Nakil sırasında, havayı filtrelemede yeterli etkinlikte olan High-Efficiency Particulate Air (HEPA) filtrelerin bulunmadığı odalarda yatıyor olmak İPA için risk faktörüdür (15, 46).

İA, SOT yapılanlarda da mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. SOT'tan sonra gelişen fungal infeksiyon insidansı nakli yapılan organa göre değişiklik gösterir. En sık akciğer

nakli sonrası (%6) görülür. Akciğer nakli olanlarda *Aspergillus* türleri ülseratif veya nodüler trakeobronşit, bronşiyal anastomoz infeksiyonu, endobronşiyal stent tıkanıklığı, İPA ve yaygın infeksiyona neden olur. İA gelişme riski karaciğer ve kalp nakli olanlar için orta, renal nakillilerde düşük olarak kabul edilir. Akciğer transplantasyonu yapılan hastalarda görülen fungal infeksiyonlar içinde *Aspergillus* türleriyle oluşan infeksiyonların oranı %10'un altında olmasına karşın fatalite hızları %40-60 arasında değişmekte ve özellikle İPA ve santral sinir sistemi aspergillozunda fatalite hızları %100'e yaklaşmaktadır (47-50). Akciğer nakilli olguların fatalitesi, yeni antifungal ajanların kullanıma girmesi, nakil sonrası yapılan bronkoskopik işlemler ve erken idantifikasyon sayesinde nispeten azalmıştır. Ancak İA karaciğer nakli olgularında daha düşük (%1.2) oranda görülmesine karşın, tanının geç konması ve immün sistem disfonksiyonu (karaciğer yetmezliğine bağlı) nedeniyle mortalitesi (%85.7) oldukça yüksektir (6). Renal transplantasyon sonrası görülen fungal infeksiyonlardan en sık *Candida* türleri sorumludur. İkinci sırada yer alan *Aspergillus* türlerine bağlı infeksiyonların ise fatalitesi yüksektir (51).

Kore'de 1979-2007 yıllarını kapsayan 28 yıllık bir çalışmada, 2954 böbrek ve 261 karaciğer transplantı alıcısında retrospektif olarak İPA gelişimi araştırılmış, 7 böbrek ve 2 karaciğer transplantı alıcısı olmak üzere toplam 9 hastada İPA saptanmıştır. Beş hastaya (%55.6) transbronşiyal akciğer biyopsisi veya otopsiyle, 3 hastaya (%33.3) balgam kültürüyle, 1 hastaya da klinik ve radyolojik olarak İPA tanısı konmuştur. Bu hastalardaki fatalite hızı %55.6 olarak bildirilmiştir (52).

Yirmi üç transplant merkezinin katılımıyla 2001-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada, çok sayıda HKH nakli ve SOT yapılanlar prospektif olarak değerlendirilmiş ve tüm transplant alıcılarında toplam 642 kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA saptanmıştır. Bu hastaların %49.4'ünün (317/642) yitirildiği, SOT yapılanlarda gelişen İPA'da mortalitenin %34.4 (78/227) olduğu bildirilmiştir (53).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarla İA gelişmesi için klasik risk faktörü olmayan hastalarda da giderek artan oranlarda İA saptanmıştır. KOAH, karaciğer yetmezliği, influenza, böbrek yetmezliği, diyabet ve YBÜ'de yatan hastalar düşük riskli ya da İA gelişmesi için klasik risk faktörü olmayan hasta gruplarıdır (54, 55). İtalya'da YBÜ'de yatan hastalarda gelişen invazif fungal infeksiyonlar üzerinde yapılan çalışmalarla İA görülme oranının %0.17-0.63 arasında olduğu bildirilmiştir. YBÜ'de izlenen hastalarda İA gelişme riski, altta yatan hastalığa ek olarak kortikosteroid kullanımı, uzamış nötropeni, geniş spektrumlu antibiyoterapi alma ve

mekanik ventilasyon desteğiyle ilişkili bulunmuştur. YBÜ'de yatan hastalarda *Aspergillus* kolonizasyonu, nötropenik olmayan hastaların toraks BT'lerinde İPA'ya özgü tipik radyolojik bulguların her zaman olmaması ve serolojik ve moleküler testlerin yeterli validasyonunun yapılmamış olması tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Nötropenik olmayan hastalarda gelişen İA'da mortalitenin %63-72 arasında olduğu bildirilmiş, bu yüksekliğin de tanıda gecikmeyle ilişkili olduğu düşünülmüştür. YBÜ'ye kabul edilmeden önce kortikosteroid tedavisi alıyor olmak, yaş, mekanik ventilasyon, septik şok ve hemodiyaliz, kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. (54, 56, 57). İPA tanısı koymak tüm hasta grupları için zordur. Ancak düşük riskli olarak tanımlanan gruplarda belirlenmiş bir olgu tanımı ve spesifik tanı testlerinin olmaması gibi nedenlerle çoğunlukla *post mortem* tanı konulmaktadır (54).

Tüm dünyayı hızlıca etkisi altına alan COVID-19 pandemisi sonrası SARS-CoV-2 infeksiyonu da İPA için önemli bir risk faktörü haline gelmiştir. COVID-19 pandemisi sırasında şiddetli pnömonisi olan ya da YBÜ'de izlenen hastalarda İPA sıklığında artış gözlenmiş ve 'COVID-19'la ilişkili pulmoner aspergilloz' (CAPA) tanımlanmıştır (58) . CAPA prevalansı merkezler arası değişkenlik göstermekle birlikte, COVID-19 pnömonisi için riskli olduğu bilinen ve mortaliteyi artıran nedenler olarak kabul edilen ileri yaş, mekanik ventilasyon gereksinimi, tosilizumab tedavisi almak CAPA için de birer risk faktörü ve mortaliteyi artıran nedenler olarak bulunmuştur (59, 60).

İnfeksiyonların %90'ından fazlasına *A. fumigatus* neden olmaktadır. *A. fumigatus*'u görülme sıklığı sırasına göre *A. flavus* ve *A. niger* izlemektedir. *A. fumigatus* en sık izole edilen küf olmaya devam etmekle birlikte epidemiyolojisi değişiyor gibi görünmektedir (61).

2.3. Risk Faktörleri

Aspergillus türlerinin adezin molekülleri, pigmentleri, toksik molekülleri, enzimleri gibi türe özgü risk faktörleri bulunmaktadır. Hastalık gelişimi için ayrıca hastaya ve çevreye ait risk faktörleri de vardır. İA gelişiminde en önemli risk faktörü hastaya ait olan derin (nötrofil sayısı $<500/mm^3$) ve uzamış nötropenidir (>10 gün). Hematolojik malignite, alojenik nakiller öncelikli olmak üzere HKH nakli, SOT, 'Acquired Immune Deficiency Syndrome' (AIDS) ve kronik granülomatöz hastalık gibi ciddi kalıtsal immün yetmezlik, GVHH, son 60 günde yüksek doz kortikosteroid (3 haftadan uzun süreli, 0.3 mg/kg/gün) tedavisi, T hücresi ve B hücresi baskılayıcı immünosüpresif tedaviler, sitotoksik kemoterapiye bağlı mukozal bariyer hasarı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı florada bozulma da diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (2).

Hematolojik malignite tanılı hastalarda İPA görülme sıklığı ve riski, malignitenin tipine ve kemoterapi rejimine göre değişen nötropeni süresiyle ilişkilidir (62, 63). İndüksiyon kemoterapisi alan AML ve MDS (myelodisplastik sendrom) hastaları, uzamış nötropenisi olan aplastik anemi hastaları, geçirilmiş aspergillozu olan ve yeniden kemoterapi alacak hastalar önemli risk grubundadır. Lösemi hastalarında İPA insidansı %12.7 olarak belirtilmiştir. Alojenik HKH nakli uygulanan hastalarda İPA için erken ve geç olmak üzere riskli 2 ayrı periyod tanımlanmıştır. En yüksek insidanslarla alograft sonrası erken dönem olarak kabul edilen 40. günden önce nötropeni nedeniyle ve transplant sonrası geç dönem olarak kabul edilen 100. günden sonra GVHH'nın kortikosteroid ve immünosüpresif ajanlarla tedavisi nedeniyle karşılaşılır (64). Alojenik HKH nakillilerde GVHH sırasında İA görülme sıklığı, nötropenik döneme göre daha fazladır. Bunun nedeni olarak GVHH ciddiyeti, yoğun immünosüpresif tedavi altında olmak, metabolik anormallikler, diğer komorbiditelerin eşlik etmesi ve sitomegalovirus (CMV) koinfeksiyonu olarak gösterilmiştir (65, 66).

Lenfoproliferatif hastalıklarda ve SOT alıcılarında da İPA insidansı artmıştır (67, 68). Akciğer nakli yüksek risk, karaciğer ve kalp nakli orta risk, renal nakil ise düşük risk olarak kabul edilir (6). Kistik fibroz (KF) tanılı akciğer transplantı alıcılarında hava yollarının *Aspergillus* türleriyle kolonizasyonu, transplantasyon sonrası İA gelişimi için risk faktörü iken; karaciğer transplantı alıcılarındaki risk faktörleri, artan immünosüpresyon, hemodiyaliz gereksinimi gelişmesi, CMV infeksiyonu, uzamış cerrahi, retransplantasyon ve kortikosteroide dirençli rejeksiyondur (69-71).

Yakın zamanda yapılan çalışmalarla, geleneksel risklere sahip olmayan, düşük riskli olarak tanımlanmış bazı hasta gruplarında da İPA insidansında artış olduğu gösterilmiştir (18, 19). Nötropenik olmayan YBÜ hastalarında KOAH varlığı, steroid kullanımı, çoklu organ yetmezliği ve yatış süresindeki uzama İPA gelişimini kolaylaştırmaktadır (72-74).

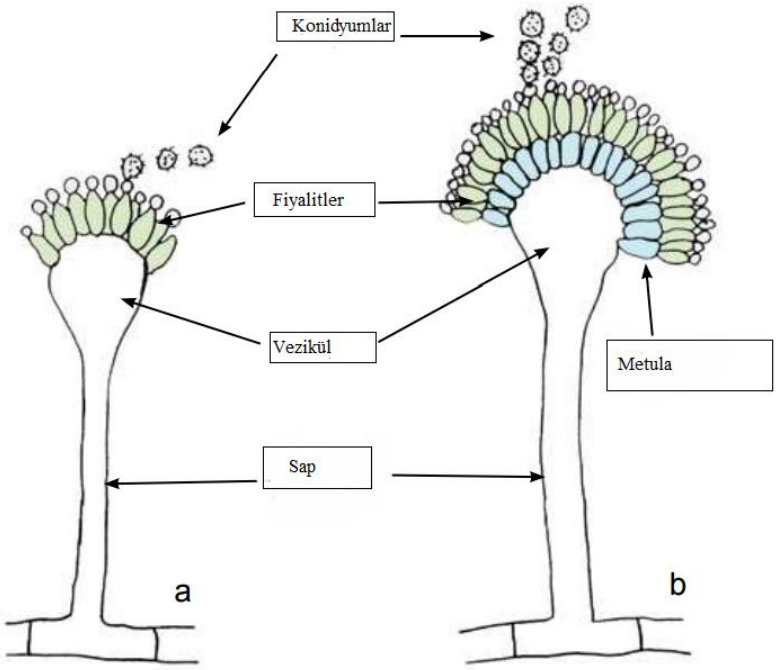
2.4. *Aspergillus* Türlerinin Sınıflandırılması ve Genel Özellikleri

Aspergillus türleri taksonomik olarak incelendiğinde Fungi (mantarlar) âleminin Dikarya alt âleminde, Ascomycota şubesinin Pezizomycotina alt şubesinde, Euascomycetes sınıfında yer almaktadır. *Aspergillus* türlerinin teleomorfları (seksüel form), Ascomycota şubesinin Eurotiales takımında sınıflandırılır. Anamorfik formları (aseksüel form) ise Deuteromycota şubesinin Hyphomycetes sınıfında, Trichocomaceae ailesi içinde yer alır (75).

Vejetatif üreme, eşeyli ve eşeysiz sporülasyon olmak üzere doğada çeşitli şekillerde yayılabilen, rutin mikolojik besiyerlerinde 12-72 saat içinde kolayca üreyen bir küf mantarıdır. Hifleri 3-6 µm genişliğinde ve 45°'lik dar açılarla dallanan septumlu yapılardır. Termofilik olma özelliğiyle 12°C - 65°C arasında değişen sıcaklıklarda canlı kalabilmesinin yanında, patojen özellikte olan *Aspergillus* türlerini, patojen olmayan türlerden ayıran en önemli özelliği 37°C'de üreme yetenekleridir (23).

Aspergillus cinsinde yer alan türlerin tanımlanmasında genel olarak makroskopik (koloni özellikleri) ve mikroskopik (hif yapısı, dallanma şekli, konidyumların şekli, üreme biçimi ve düzeni) özelliklerinden yararlanılmasının yanında yaşam siklusları, üreme şekilleri, hücre duvarı polisakaridleri, pH, antijenik yapıları ve moleküler özellikleriyle tanımlanır (76). Hücre duvarının yapısını büyük oranda polisakaridler, daha az oranda protein ve lipidler oluşturur. Hücre duvarının yapısını oluşturan polisakaridler α-glukanlar, β-glukanlar (β(1-3)-glukan (BDG), β(1-6)-glukan), kitin, GM ve galaktofurandır (77).

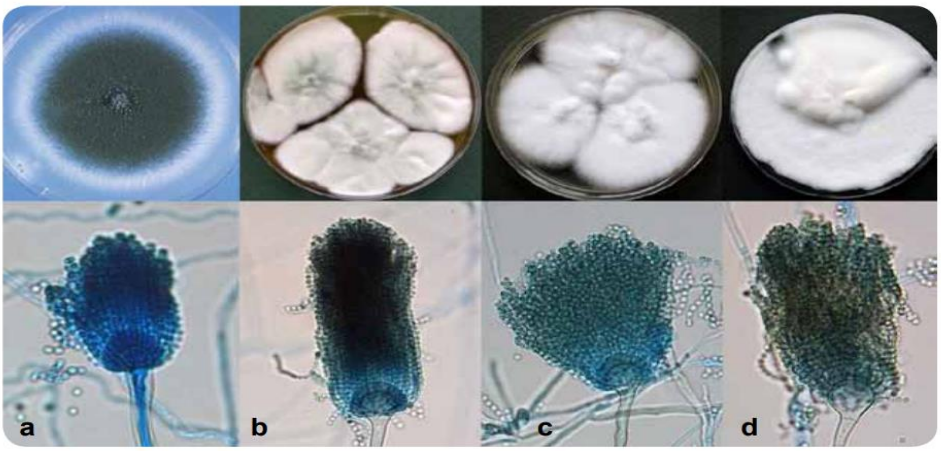
Aspergillus türlerinin çoğu eşeysiz (anamorf) ürer. Eşeyli veya eşeysiz gelişim evresinden önce, eşeysiz üremede mitoz bölünmeyle oluşan tek bir konidyumdan ya da eşeyli üremede mayoz bölünmeyle oluşan bir askospordan ortaya çıkan hiflerin vejetatif büyümesi görülür. Hiflerin farklılaşarak bir bölümü genişler. Hücre duvarı kalınlaşarak bir ''ayak hücresi'' denilen özelleşmiş hücresinden septumlu ana vejetatif hifler oluşur. Septumlu ana vejetatif hifler, dokuda veya kültürde havayla temas ettiklerinde aseksüel üreme yapılarına farklılaşabilen septumlu ya da septumsuz konidiyoforları oluşturur. Konidiyoforlar düzensiz veya düzgün, hyalin veya pigmentli olsun, apikalde genişleyerek yaklaşık 10 µm bir çapa sahip vezikülü oluşturur. Vezikül üzerinden tek sıralı (uniseriat) veya metula üzerinden çift sıralı (biseriat) olarak konidyogenez hücre olan fiyalitler çıkar. Metula, vezikül üzerinde fiyalit taşıyan veya kısa daldır. Konidyum yapıcı hücre olan fiyalitlerin ucundan, asimetrik mitotik bölünmeyle yuvarlak, 2-5 µm çapında, pigmentli kuru konidyum zincirleri (konidyospor, konidia) oluşur**.** Tek sıralı (uniseriat) ya da veya çift sıralı (biseriat) fiyalitler, altındaki sap (stibe) adı verilen hücreyle birlikte konidyumlu baş denilen tipik görünümü oluşturur. Tek hücreli bu sporlar hidrofobik hücre duvarı yapısı sayesinde su ve havayla kolayca yayılırlar (78, 79). *Aspergillus* morfolojisi (uniseriat (a) ve biseriat (b)) Şekil 1'de gösterilmiştir.



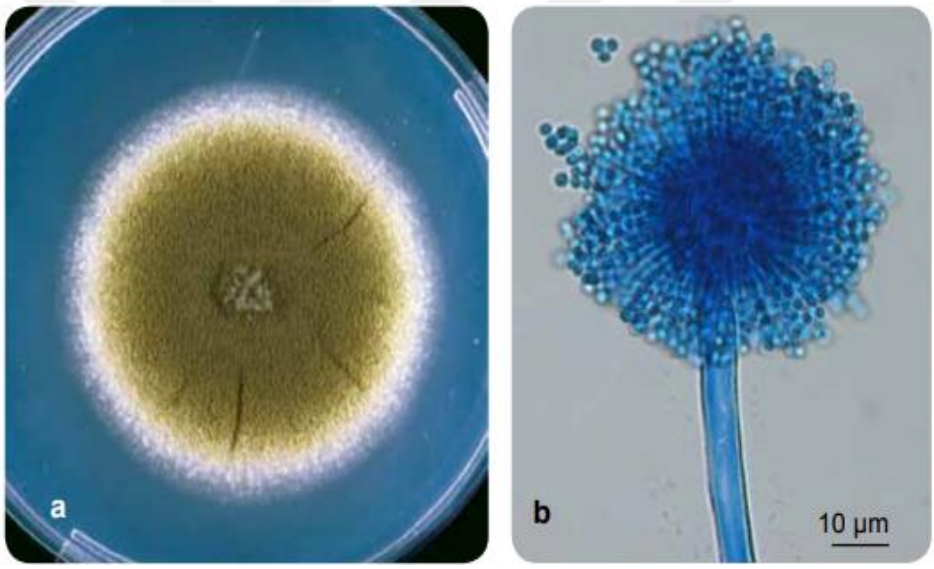
Şekil 1. *Aspergillus* konidyal baş morfolojisi (a) uniseriat, (b) biseriat (80).

A. fumigatus (Resim 2), *A. flavus* (Resim 3) en sık olmakla birlikte diğerlerine göre daha az sıklıkta *A. niger, A. terreus* insanda infeksiyonların yaklaşık %95'inden sorumludurlar. *Aspergillus nidulans, Aspergillus oryzae, Aspergillus ustus, Aspergillus lentulus, Aspergillus versicolor* insanda hastalık etkeni olarak bildirilen diğer türlerdir. İnvazif infeksiyona en sık neden olan tür *A. fumigatus'*tur (81).

Aspergillus kolonilerinin renkleri tür ve üreme koşullarına bağlı olarak siyah, kahverengi, sarı, kırmızı, yeşil, mavi gibi farklı renklerde olabilir. Koloninin aeriyal kısmının rengiyle besiyerine yayılan pigmenti farklıdır. Koloni kenarları türler için önemli bir özelliktir. Yoğun ve keskince, ince ve yaygın, düzgün ve kesintisiz, düzensiz loplu olabildiği gibi batık veya kalkık da olabilir. Koloni yüzeyleri de kadifemsi, yünümsü, granüllü olabilir. Örneğin *A. fumigatus* besiyerine yayılan, kadifemsiden yünümsüye kadar değişebilen morfolojide olabilir. İlk başta beyaz olan koloniler sporulasyonla hızlıca mavi-yeşilden, koyu gri-yeşile döner. Konidyumlar ise yeşilden mavi-yeşile kadar değişen renklerde olabilmektedir (23, 79).



Resim 2. *Aspergillus fumigatus* kompleksi içerisindeki 4 türün makroskopik ve mikroskopik görünümleri; a) *Aspergillus fumigatus*, b) *Aspergillus lentulus* c) *Neosartorya fischeri*, d) *Aspergillus felis* (80).



Resim 3. *Aspergillus flavus* kolonisi ve mikroskopik görünümü (80).

Aspergillus'un tür düzeyinde tanımlanması, türler arasındaki farklı direnç paternleri nedeniyle klinik olarak önemlidir. Çoğu rutin laboratuvar, küf mantarlarının tanımlanması için makroskopik ve mikroskopik morfolojik özellikleri kullanmaktadır. Tür düzeyinde tanımlama için beta-tubulin ya da kalmodulin genlerinin spesifik gen analizlerinin yapılması gerekmektedir. Fakat birçok laboratuvarda bu yöntemler bulunmaz. Multipleks polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), "Matrix assisted laser desorption ionization time of flight-mass spectrometry" (MALDITOF-MS) gibi yöntemlerle hızlı ve doğru olarak ayırt edilebilmesi umut vericidir.

Moleküler tanımlama yöntemlerinin gelişmesiyle sekanslamayla filogenetik analiz yapılarak *A. fumigatus'a* morfolojik özellikleriyle benzeyen başka türler (*Aspergillus udagawae, Aspergillus pseudofischeri/thermomutatus, Aspergillus lentulus, Aspergillus felis, Aspergillus hiratsukae, Aspergillus fischeranus, Aspergillus viridinutans, Aspergillus fumisynnematus, Aspergillus fumigatiaffinis, Aspergillus novofumigatus, Aspergillus laciniosa*) saptanmıştır. Böylece *A. fumigatus* için 'tür kompleksi' kavramı ortaya çıkmıştır. Fenotipik yöntemlerle tür tanımlaması yapılamadığı için, morfolojik özelliklerine göre tanımlanan *A. fumigatus*'un, laboratuvarlar tarafından '*A. fumigatus* kompleksi' olarak bildirilmesi önerilmektedir. *A. lentulus, A. udagawae, A. viridinutans* ve *A. thermomutatus*'ta azollere ve diğer antifungallere direnç artışı bildirildiğinden tedavi başarısızlığında tür düzeyinde tanımlama yapılmalıdır (78, 82, 83).

2.5. Patogenez

Aspergillus türleri konidyumlar üreterek havaya hızlıca yayılır. Havada dolaşan konidyumların inhale edilmesi nedeniyle en sık etkilenen organ akciğerlerdir. İmmünokompetan bireylerde infeksiyona yol açmazken, immünosüprese bireylerde ya da atopi, astım, kronik bronşit ya da tüberküloz kavitesi varlığında çeşitli klinik tablolara neden olur (84). Konidyumlar 2-3 μm büyüklüğündedir ve akciğer alveollerine kolayca ulaşabilir. İmmünosüpresyon varlığında inhale edilen konidyum genişler; germinasyon sonrası hif haline dönüşür. Akciğer dokusuna inkübasyon süresi iki günle aylar arasında değişebilir (85).

İPA gelişiminde *Aspergillus* türlerine ve konağa ait faktörler rol oynamaktadır. *Aspergillus* türlerine ait faktörler, konakta hastalık oluşturabilmesini kolaylaştıran özelliklerdir. Bunlar dokuya tutunmasını ve penetrasyonunu kolaylaştıran, savunma hücrelerini etkisiz hale getirmesini sağlayan özelliklerdir. Adezinler, pigment oluşturma özelliği, toksik moleküller ve ekstraselüler enzimler *Aspergillus* türlerinin virülans faktörleri olarak bilinmektedir (86).

Konak savunmasında doğal immünite ve kazanılmış immünite birlikte rol alır. Doğal immünitede respiratuar epitelyal hücreler, inhale edilmiş sporların invazyonuna karşı anatomik bir bariyer oluşturur. Epitelde yaşamlarını sürdürmeleri için fagositozdan kurtulmaları gerekir. Fagositozda konak savunmasının ilk evresini alveoler makrofajlar oluşturur. Makrofajlardan sonra, monositler ve nötrofiller de infeksiyon bölgesine ulaşır. Konidyumları makrofajlar, doku invazyonu yapan form olan hifleri ise nötrofiller fagosite eder. Fagositlerden salınan nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, İA'ya karşı en önemli savunma

mekanizmasıdır. Nötrofillerdeki NADPH oksidaz hiflerin tahrip edilmesinde rol oynayan önemli bir enzimdir (87).

Toll-like reseptörler (TLR), dektin-1, sürfaktan protein A ve D, mannoz bağlayıcı lektin ve pentraksin-3 gibi patojen tanıma reseptörleri (PRR), mikroorganizmaya ait çeşitli hücre duvarı bileşenlerini ve patojende DNA/RNA'yı tanıyarak doğal immüniteyi tetikler. Bu reseptörlerin aktivasyonuyla *Aspergillus* türlerine karşı proinflamatuar sitokinler üretilmeye başlanır. Antijen sunucu hücrelerin matürasyonunun indüklenmesiyle T hücresi yanıtı başlar. İnterferon-γ, hücresel immünitede rol alan T-helper 1 (Th1) hücrelerin ana sitokinidir. Th1 hücreler, *Aspergillus*'a karşı etkin yanıt oluşmasında önemli hücrelerdir. Çalışmalarda, İA tanılı hastalarda Th1 sitokin yanıtının, T-helper 2 (Th2) sitokin yanıtına üstün olması tedaviye yanıtta daha iyi sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Th2 hücreler alerjiyle ilişkili interlökin-4 (IL), IL-5, IL-13 üretimine neden olur. Bronşiyal epitel hücrelerinin *A. fumigatus'*a karşı Th2 hücre aracılığıyla uyarılması sonucu alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA) gelişir. Th2 hücre yanıtının baskılanması sonucu deneysel olarak ABPA gelişimi önlenmektedir. T regülatuar hücreleri aracılığıyla da *Aspergillus* türlerine karşı tolerans indüklenir ve alerji gelişimi azalır. CD4 T lenfositlerinin IL-17 salgılayarak otoimmün hastalıklara neden olduğu bilinmektedir. IL-17'nin *Aspergillus* türlerine karşı konak savunmasını bozduğu gösterilmiştir (88,89).

Aspergillus türlerine karşı nötrofil savunmasının yetersiz olduğu durumlarda hifler çoğalır ve invazyon gerçekleşir. Anjiyoinvazyon İPA patogenezinde başlıca faktördür. Hiflerin alveoler kapiler bariyeri geçerek pulmoner arteriyollerin lümenine ulaşmasıyla, endotel hasarı oluşur ve proinflamatuar sitokinler üretilir. Sitokin üretimiyle endotel hücre yüzeyinde doku faktörü açığa çıkar ve koagülasyon kaskadı aktive olur. Koagülasyon kaskadı aktivasyonu sonucu intravasküler tromboz oluşarak akciğer parankiminin perfüzyonu bozulur ve koagülasyon nekrozu gerçekleşir. Özellikle nötrofil sayısının azaldığı ya da fonksiyonlarının bozulduğu hastalarda, ortasında yoğun *Aspergillus* hifleri içeren nekrotik alan ve çevresinde alveoler hemoraji görülen tipik İPA lezyonu oluşur (90, 91).

2.6. Solunum Sisteminde *Aspergillus* Türlerinin Neden Olduğu Klinik Tablolar

Aspergilloz terimi, *Aspergillus* türlerinin oluşturduğu infeksiyonları tanımlamak için kullanılır. *Aspergillus* sporlarının vücuda girişi en sık inhalasyon yoluyla olduğundan, en sık klinik bulgular solunum sisteminde görülmektedir (92). *Aspergillus* türlerinin neden olduğu klinik tablolar konağın immün durumuna bağlı olarak asemptomatik kolonizasyondan alerjik durumlara, yüzeyel infeksiyonlardan invazif hastalıklara kadar oldukça geniş bir yelpazededir.

Pulmoner sendromlara en sık neden olan tür *A. fumigatus*'tur. *A. flavus*, alerjik rinosinüzit, postoperatif aspergilloz ve fungal keratitin daha yaygın bir nedeni olarak bilinir. *A. terreus*, bazı merkezlerde İA'nın yaygın bir nedeni olarak bildirilmektedir. *A. niger*, İA veya trakeobronşiyal aspergilloz olgularında daha az sıklıkla izole edilmesine karşın solunum yollarında en sık kolonize olan ve solunum yolu örneklerinden en sık izole edilen tür olarak bilinmektedir (5).

Aspergillus türlerinin solunum sistemi tutulumuna bağlı oluşturduğu klinik tablolar 3 ana başlıkta sınıflandırılır (78):

1. Alerjik tablolar
    a. Ekstrensek alerjik alveolit ve ekstrensek astım
    b. ABPA
    c. Alerjik *Aspergillus* sinüziti
2. Saprofitik tablolar
    a. Pulmoner aspergilloma
3. İnvazif tablolar
    a. Trakeobronşiyal aspergilloz
    b. İnvazif rinosinüzit
    c. Kronik pulmoner aspergilloz (KPA)
    d. Disemine aspergilloz
    e. İnvazif pulmoner aspergilloz (İPA)

2.6.1. Alerjik Tablolar

2.6.1.1. Ekstrensek Alerjik Alveolit ve Ekstrensek Astım

Ekstrensek alerji alveolit, atopisi olmayanlarda organik tozlara maruz kalınması sonucu oluşan bir aşırı duyarlılık pnömonisi tablosudur. *Aspergillus* türleri bu tabloya yol açan organik maddelerden birisidir. Patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, diğer immünojenlerin yol açtığı alveolit tablosuna benzeyen bir immün kompleks hastalığıdır. Klinik belirtileri toza maruz kalındıktan yaklaşık 4-6 saat sonra başlayan ateş, öksürük ve nefes darlığıdır. Solunum sistemi muayenesinde akciğerde ronküs duyulur. Kanda eozinofiliye ve balgam örneklerinin incelemesinde eozinofile rastlanmaz. Akciğer grafisinde difüz interstisyel infiltrasyon görülür. Kronik olarak maruz kalınması sonucunda akciğerlerde fibroza yol açar (23).

2.6.1.2. Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA)

Atopik bireylerde ve KF tanılı hastalarda ABPA, *A. fumigatus*'la ilişkili olan akciğerin aşırı duyarlılık hastalığıdır. Hava yollarında kolonize olan *Aspergillus* hifleri, akciğerde yineleyen inflamasyona neden olur. Geçici pulmoner infiltrat gelişen hastalarda uzun süre sonra santral bronşiyektaziler görülebilir. ABPA'nın semptomları subfebril ateş, yorgunluk, öksürük, balgam çıkarmadır. Kanda eozinofili ve balgam örneği incelemesinde eozinofil görülür. KF tanılı hastalarda bu bulgu ve semptomların yanında pnömotoraks gelişimine bağlı akciğer kollapsıyla hemoptizi görülebilir.

ABPA kesin tanısı için güncel ölçütler belirlenmiştir. Bronşiyal astım ya da KF gibi ABPA'ya yatkınlık yaratabilecek hastalığı olanlarda ABPA tanısı için zorunlu ölçütler:

I. *A. fumigatus* deri testi pozitifliği ya da *A. fumigatus*'a spesifik IgE düzeyi yüksekliği
II. Serum total IgE >1000 ng/ml olması

Zorunlu ölçütlere ek olarak aşağıdaki ölçütlerden en az ikisinin eşlik etmesi:

I. Serumda *A. fumigatus*'a karşı presipitan antikor veya spesifik IgG pozitifliği
II. ABPA ile uyumlu radyografik pulmoner opasiteler
III. Kortikosteroid kullanımı olmayan hastalarda total eozinofil sayısının >500 hücre/µl olması (88)

2.6.1.3. Alerjik *Aspergillus* Rinosinüziti

Alerjik *Aspergillus* rinosinüziti, kronik rinosinüziti olan genç erişkinlerde görülür. Relapslarla seyreden bu tabloda, hastalarda sıklıkla tek taraflı nazal polipoz vardır. Mukus, sarı-yeşil renkte, yapışkan ve koyu kıvamlıdır. Nazal polipozun aşırı derecede büyümesi sonucu sinüs duvarlarında nekroz oluşabilir. Etmoid kemiğin destrüksiyonu sonucu müsinin orbitaya yayılımı ve proptoz gelişebilir. Polipler, septum deviasyonu gelişmesine de neden olabilir. Radyolojik görüntülemede BT bulguları tipiktir. Birden fazla sinüste kapanma, mukozal kalınlaşma, kemiklerde erozyondur. Bu bulgular doku invazyonunu göstermez. Tanı cerrahi debridmanla veya endoskopik incelemeyle konur. Tanı için elde edilen alerjik müsinin mikroskopik incelemesinde eozinofiller ve fungal eleman ya da hif varlığının gösterilmesine ek olarak doku invazyonunun olmadığının gösterilmesi gereklidir (23).

2.6.2. Saprofitik Tablolar

2.6.2.1. Pulmoner Aspergilloma

Akciğerde oluşmuş kavitelerin, *Aspergillus* türleriyle kronik olarak kolonizasyonu sonucunda meydana gelen saprofitik infeksiyonlara denir. Aspergilloma, akciğer kaviteleri ve ektazik bronşlara yerleşmiş mantar hifleri, mukus, fibrin ve hücresel artıkların birleşiminden oluşan yuvarlak, solid kitlelerdir. Pulmoner aspergilloma için risk faktörleri, geçirilmiş tüberküloz, sarkoidoz, büllöz amfizem ve akciğer apsesi gibi akciğerde kavitasyona yol açan hastalıkların bulunmasıdır. Boyutu iki santimetreden büyük olan kavitelerde %15-20 oranında aspergilloma gelişmektedir. En sık görülen semptom hemoptizidir ve ölümle sonuçlanabilir; fakat çoğunlukla asemptomatik seyreder. Radyografide tesadüfen saptanır. Tipik yerleşim yeri akciğerlerin üst loplarıdır ve genellikle tek taraflıdır. Bilateral tutulum nadir görülür. Sık karşılaşılmasa da doku invazyonu gelişebildiği akılda tutulmalıdır (32).

2.6.3. İnvazif Tablolar

2.6.3.1. Trakeobronşiyal Aspergilloz

Yineleyen *Aspergillus* üremeleri olan hastalarda İPA'dan sonra en sık görülen *Aspergillus*'la ilişkili klinik tablodur. Bronşiyal mukozada inflamasyon olmasına karşın ülserasyonun görülmediği klinik durumlar trakeobronşiyal aspergilloz olarak tanımlanmaktadır. Mukozada nekrozla birlikte, psödomembran ve ülser oluşumuyla nitelenen tipleri görülebilmektedir (93). İnvazif trakeobronşiyal aspergilloz özellikle akciğer transplantasyonu yapılan hastaların anastomoz hattında sık görülür. HIV infeksiyonu ya da mediyastinal yayılımlı malignitesi olan hastalarda da görülebilmekle birlikte İPA gelişimi için risk taşıyan tüm hasta gruplarında görülebilmektedir (11).

2.6.3.2. İnvazif Rinosinüzit

Sinüs infeksiyonunun en ciddi formudur. İnhalasyon yoluyla alınan *Aspergillus* konidyumları, nazal konkalarda yerleşerek çoğalır ve sinüsleri invaze eder. Bu invazyona en sık neden olan türler *A. fumigatus* ve *A. flavus*'tur. Hiflerin mukoza ve kemikleri invaze etmesi sonucu hemorajik infarkt oluşur. Komşuluk yoluyla orbita ve beyin gibi önemli bölgelere yayılım görülmektedir. Ateş, yüzde tek taraflı şişlik, ağrı, sinüzal veya nazal konjestiyon, serohemorajik akıntı gibi semptomlar görülür. Sert damakta veya nazal konkalarda nekrotik lezyonlar görülmesi, tanı için değerlidir. Ptoz, proptoz, oftalmopleji ve görme kaybı olabilir.

Olguların %25'inde, infeksiyonun beyne yayılması ölümle sonlanabilir. BT'de genellikle birden fazla sinüs (etmoid, sfenoid) etkilenmiş olsa da tutulum sıklıkla tek taraflıdır (75).

2.6.3.3. Kronik Pulmoner Aspergilloz (KPA)

İmmünosüpresyonu olmayan bireylerde özellikle *A. fumigatus*'a bağlı olarak gelişen, kronik fibroz oluşturan yavaş seyirli kronik akciğer hastalığıdır. KPA, çok sayıda kavitasyon ve fungus topundan oluşan KPA'dan, kronik fibrozan veya nekrotizan aspergilloza kadar değişen birçok farklı klinik tabloyu içermektedir (5, 75).

Tüberküloz, tüberküloz dışı mikobakteri infeksiyonları, ABPA, KOAH, amfizem, pnömotoraks öyküsü, daha önce tedavi edilmiş akciğer kanseri varlığı, geçirilmiş akciğer operasyonu, pnömoni, akciğer apsesi, sarkoidoz ve romatoid artrit varlığı KPA gelişimi için bilinen risk faktörleridir (94).

En büyük risk faktörü, tedavi edilmiş tüberkülozdur. Hastaların çoğunda birden fazla risk faktörü bulunur. Öksürük, ateş, balgam çıkarma gibi semptomlar görülür. Aspergillomadan ayrılan özelliği akciğer dokusuna lokal olarak invazyon yapması ve akciğer dokusunda daha önceden gelişmiş bir kaviteye gereksinim göstermemesidir. İA'dan farkı ise aylar ve yıllar içerisinde gelişerek, vasküler yapılara invaze olmayıp, diğer organlara da ilerlememesidir (5).

2.6.3.4. Disemine Aspergilloz

Aspergillus türlerine bağlı anjiyoinvazyon varlığında, hastalık akciğer dışındaki organlara yayılabilir. Hastalığın seyri sırasında tüm organlar etkilenebilmekle birlikte, sıklıkla karaciğer, böbrek, dalak ve santral sinir sistemi tutulumu olur. Özellikle ağır immünosüpresyonu olan hastalarda görülen disemine aspergillozun prognozu kötüdür. Ateş ve sepsis gibi klinik bulgular görülmekte ve fatalite hızı %90'a kadar çıkmaktadır. Antifungal tedaviye yanıt oranları %20'nin altındadır. Disemine infeksiyon kadar paranazal sinüslerden komşuluk yoluyla yayılımla da santral sinir sistemi aspergillozu oluşabilmektedir. Bu hastalarda da santral sinir sisteminde tutulum olan bölgeye bağlı değişen bulgular saptanmakla birlikte genellikle nöbet ve fokal nörolojik bulgularla seyreder (75, 89).

2.6.3.5. İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA)

İPA tedavisi ve tanısı oldukça zor olan, *Aspergillus* türleriyle ilişkili infeksiyonların en ciddisi ve en kötü prognozu olan tipidir. İA'nın yüksek riskli hasta gruplarında mortalitesinin

%30-85 arasında olduğu, erken tanı ve uygun tedaviyle bu oranın %50'nin altına indiği bilinmektedir (6).

İPA'ya en sık neden olduğu bilinen tür *A. fumigatus*'tur. Bilinen en yaygın risk faktörleri uzamış nötropeni, HKH ya da solid organ nakli, kalıtsal ya da edinilmiş immün yetmezlik, uzun süreli kortikosteroid tedavisi ya da kanser tedavisi için monoklonal antikor ya da yeni küçük moleküllü ilaçları içeren immünosüpresif tedavilerdir. YBÜ'de yatan hastalar gibi kritik hastalığı olanlar da İPA riski altındadır (95, 96).

Aspergillus hiflerinin bronşlara ve pulmoner parankime invaze olmasıyla, oldukça ciddi bir hastalıktır. İPA, İA'nın en sık görülen formudur ve İA olgularının %80-90'ını oluşturur. Hastalığın başlangıcında %25-33 hastada İPA'yla ilişkili semptom bulunmayabilir ve hastalık ilerledikçe ortaya çıkmaya başlar. Semptom ve bulguları nonspesifiktir ve sıklıkla bronkopnömoniyi taklit eder. İlk ve en belirgin sempromu öksürüktür. Antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan ve 72 saatten uzun süren ateş, balgam çıkarma ve dispne yakınmaları görülebilir. Vasküler invazyon sonucu oluşan trombozun neden olduğu küçük infarktlar plöretik ağrı, plevral frotman ve hemoptiziye neden olabilir. İPA, nötropenik hastalarda hemoptizinin en önemli nedenlerindendir; hasta nötropeniden çıkarken kavitasyon oluşmasıyla ilişkili olabilir. Semptomların görülme sıklığı konağın bağışıklık durumuna ve altta yatan hastalığına göre değişkenlik gösterir. Nötropenik olan İPA tanılı hastalarda ateş sık saptanan bir bulgu olmasına karşın, nötropenik olmayan ya da KOAH nedeniyle kortikosteroid tedavisi alan İPA tanılı hastalarda daha az sıklıkta saptanan bir bulgudur (11, 72, 97).

İnfeksiyonun genelde immünsüpresyonun ilk 6 ayında görülmesi beklenir. Fakat SOT sonrası *Aspergillus* türlerinin neden olduğu infeksiyonların görülme yeri ve süresi infeksiyon bölgesine göre değişir. Örneğin akciğer nakli sonrası trakeobronşiyal veya anastomoz bölgesindeki *Aspergillus* infeksiyonları organ nakli sonrasında ilk 90 gün içinde görülürken, İPA 6-12 ay sonra ortaya çıkar (98).

İPA tanısının geç konulması, erken tedaviyi ve prognozu önemli derecede etkilemektedir. Otopsiler üzerinde yapılan bir çalışmada İPA insidansının tanı testlerinin geliştirilmesine karşın arttığını, İFİ tanılı hastaların %75'ine ölmeden önce tanı konulamadığını göstermiştir. İPA'da fatalite hızı çok yüksektir. Gecikmiş tanı ve tedaviler İPA mortalitesini artıran en önemli bir nedenlerden biridir. İPA tanılı hematolojik malignitesi olan hastalarda vorikonazol profilaksisi alan ve almayan hastaların 90 günlük mortalitesinin sırasıyla %46 ve %59.3 olduğu gösterilmiştir (96).

İPA tanısı için yaygın olarak kullanılan yöntemler, BT, serum ve BAL sıvısında GM antijeni, direkt mikroskopik inceleme ve mantar kültürü, serum ve BAL sıvısında PCR testi ve histopatolojik incelemedir. BT bulguları sıklıkla atipiktir ve diğer akciğer infeksiyonlarından ayırt edilmesi güçtür. GM, BDG, direkt mikroskopik inceleme, mantar kültürü ve diğer testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması bunların başlıca dezavantajlarıdır. Histopatolojik inceleme tanı için altın standard olmasına karşın, hematolojik maligniteli ya da HKH nakilli hastalarda klinik durumlarının uygun olmaması, kanama riski gibi nedenlerle invazif işlemler yapmak zordur. BAL örneğinde yapılan GM testinin serum örneğinde yapılan teste oranla duyarlılığı daha yüksektir ancak hastanın klinik durumundan kolayca etkilenmesi nedeniyle uygulaması oldukça kısıtlıdır. Bu yüzden İPA tanısında kullanılmak üzere non-invazif yöntemlerin acilen geliştirilmesine gereksinim vardır.

Erken tanı ve tedavi için en önemli yöntem radyolojik görüntülemedir ve özellikle BT yeğlenir. BT'de görülen tipik radyolojik değişiklikler hastalığın erken tanısına olanak sağlamaktadır. Tanıda balgam kültürleri %10-35, BAL sıvısı kültürleri %45-60 oranlarında yardımcıdır. Orofaringeal kolonizasyon oranının yüksekliği nedeniyle yalancı pozitif sonuçlar da alınabilmektedir (11). Uyumlu klinik ve radyolojik bulguların varlığında kültür ve yaymalarda *Aspergillus* saptanması klinisyeni antifungal tedaviye yönlendirmelidir. Kesin tanısı transtorasik ya da açık cerrahi işlemle elde edilen akciğer dokusu örneklerinde etkenin gösterilmesiyle konur. Ancak invazif tanı yöntemlerinin uygulanması hastaların altta yatan hastalıkları, trombositopenik olmaları ya da kanama risklerinden dolayı her zaman mümkün değildir. İPA için tüm dünyada bildirilen fatalite hızları %30-50 arasındadır.

Erken dönemde çekilen toraks BT'de anjiyo-invazif ve hava yoluna invazif olmak üzere iki ana tutulum formuyla karşılaşılır. BT ile her zaman İPA'ya özgü bulgular saptanamazsa da, mikolojik yöntemlerden önce erkenden antifungal tedavi başlanmasına olanak sağlar. İPA olgularında en sık ve en tipik BT bulgusu iyi sınırlı lezyonlar olan pulmoner nodül veya nodüllerdir. Nodül çevresinde halo bulgusu olması İPA için daha anlamlıdır. İPA'da ''positron emission tomography with computed tomography'' (PET/CT)'nin rolü hâlâ tartışmalıdır. Görüntüleme yöntemlerine ek olarak hastalığın doğrulanması veya desteklenmesi için solunum yolu örneklerinin kültür ve mikroskopisiyle etken saptanması, serum ve BAL örneklerinde GM saptanması, akciğer biyopsisiyle histopatolojik olarak doğrulanması gerekmektedir. PCR yöntemleriyle DNA saptanması henüz standardize edilmeye başlanmıştır ve İPA tanısı için kullanılma oranları artmaktadır. Hastalığın tanısına yardımcı olmak için geliştirilmiş *Aspergillus* lateral akım testi gibi yeni yöntemler vardır.

Son iki dekadda yeni antifungal ilaçlar geliştirilmiştir. Vorikonazol, posakonazol, isavukonazol gibi yeni azol grubu antifungaller, lipozomal amfoterisin B (L-AmB), amfoterisin B (AmB) lipid kompleksi gibi lipid formülasyonlu AmB, kaspofungin, mikafungin, anidulafungin gibi ekinokandinler bu ilaçlar arasındadır. Çalışmalar sonucu uluslararası rehberlerde bu ilaçların monoterapi olarak ya da kombine edilerek verilmesi önerilmektedir. Yeni antifungal ajanlar geliştirilmeye devam etmektedir (44, 95, 96)

2.7. İPA Tanısı

İPA tanısında direkt mikroskopik inceleme, mantar kültürü, histopatolojik inceleme, akciğer grafisi ve HRCT gibi radyolojik görüntüleme, PCR, GM, BDG ve *Aspergillus* lateral akım cihazı antijen testleri kullanılır. Kesin tanı histopatolojik incelemeyle konur. Biyopsi materyalinde doku hasarına eşlik eden hif invazyonunun gösterilmesi ve doku kültüründe *Aspergillus* üretilmesiyle kesin İPA tanısı konur. Hematolojik malignitesi olan ya da HKH nakilli hastalarda özellikle trombositopeni varlığı ve yarattığı potansiyel riskler nedeniyle çoğu zaman doku biyopsisi yapmak mümkün olmamaktadır. Bu yüzden İPA tanısına klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik verilerin kombinasyonuyla gidilmektedir (9).

2.7.1. Klinik Tanımlama

Klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda ortak bir dil kullanılmak üzere İFİ tanımlamaları, EORTC/MSG Uzlaşı Grubu tarafından standardize edilmiştir. İlk olarak 2002 yılında bir araya gelen çalışma grupları yayımladıkları ölçütleri güncel çalışmaları eşliğinde 2008 yılında ve son olarak 2019 yılında revize etmişlerdir. Ölçütleri klinik araştırmalar için tasarlanmış olsa da klinik uygulamada da kullanılabilmektedir. Bu ölçütlere göre olgular, kanıtlanmış (proven), yüksek olasılıklı (probable), düşük olasılıklı (possible) İFİ olarak 3 gruba ayrılmıştır. 2019 yılında güncellenen ölçütlere göre konak ölçütü aranmaksızın histopatolojik tanı, kanıtlanmış (proven) İPA için kabul görmüştür. Serolojik yöntemler kanıtlanmış İPA tanımlamasında yer almamıştır. Kan kültüründe *Aspergillus* türlerinin üremesi nadirdir ve hematolojik malignitesi olan hastaların kan kültüründe *Aspergillus* üremelerinin çoğu kontaminasyonla ilişkilidir. Formalinle fikse parafine gömülü akciğer dokusunda küf görüldüğünde, DNA dizilimi ve PCR ile *Aspergillus* DNA'sının amplifikasyonu da kanıtlanmış olgu tanımlaması için geçerli yöntem sayılmıştır.

2.7.1.1. Klinik İPA Tanımlaması İçin Konak Faktörleri (9)

- Nötropeni (10 günden uzun süreyle nötrofil sayısı <500/mm³ ya da $<0.5\times10^9$ nötrofil/lt)
- Hematolojik malignite (malignite için tedavi gören ve yakın geçmişte remisyonda olan aktif maligniteyi ifade eder. Çoğunlukla akut lösemi, lenfoma ve MM'yi kapsar)
- Alojenik HKH nakli yapılmış olmak
- SOT yapılmış olmak
- Uzamış kortikosteroid kullanımı (ABPA dışında, son 60 gün içinde ≥3 hafta en az 0.3 mg/kg/gün kortikosteroid tedavisi)
- Son 90 gün içinde T hücresi baskılayıcı ajanla tedavi (kalsinörin inhibitörleri, tümör nekroz faktörü-alfa blokerleri, lenfosit-spesifik monoklonal antikorlar, nükleozid analogları gibi)
- B hücresi baskılayıcı ajanlarla tedavi (ibrutinib gibi bruton tirozin kinaz inhibitörü)
- Kalıtsal ciddi immün yetmezlik (kronik granülomatöz hastalık, kombine immün yetmezlik, STAT-3 eksikliği gibi)
- Akut GVHH Evre III veya IV (barsak, akciğer veya karaciğer tutulumu olan, kortikosteroidle birinci basamak tedaviye refrakter)

2.7.1.2. Klinik İPA Tanımlaması İçin Klinik (Radyolojik) Özellikler (9)

Toraks BT'de 4 bulgudan 1'inin varlığı

- Nodül (halo bulgusu olsun ya da olmasın)
- Hava-hilal bulgusu
- Kavite
- Kama şeklinde ve segmanter ya da lober konsolidasyon

2.7.1.3. Klinik İPA Tanımlaması İçin Mikolojik Kanıtlar (9)

Direkt testlerde aşağıdakilerden biri:

- Balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırça sürüntüsü ve aspirat örneklerinin mikroskopik incelemesinde hif yapıları görülmesi
- Balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırça sürüntüsü ve aspirat kültüründe *Aspergillus* türlerinin üremesi

İndirekt testler

- Plazma, serum, BAL sıvısında GM antijeni saptanması durumunda aşağıdakilerden biri:
  1. Serum veya plazma GM ≥1.0 optik dansite indeksi (ODİ)
  2. BAL sıvısında GM ≥1.0 ODİ
  3. Serum veya plazma GM ≥0.7 ODİ ve BAL sıvısında GM ≥0.8 ODİ
- *Aspergillus* PCR testi pozitifliği saptanması durumunda aşağıdaki ölçütlerden biri:
  1. Plazma, serum ya da en az 2 kez ardışık olarak alınmış tam kanda *Aspergillus* PCR testi pozitifliği
  2. En az 1 plazma, serum veya tam kan ve 1 BAL sıvısı *Aspergillus* PCR testi pozitifliği
  3. BAL sıvısında en az 2 kez *Aspergillus* PCR testi pozitifliği

2.7.2. Radyolojik Görüntülemeler

Görüntüleme yöntemleri erken tanı için oldukça değerlidir ve tedaviye yanıtın izleminde kullanılır. Direkt akciğer grafisi nötropenik hastalarda infiltrasyonları göstermede yetersiz olduğundan ve duyarlılığı düşük olduğundan yeğlenen görüntüleme yöntemi toraks HRCT'dir. Duyarlılığı yüksek olduğundan ve erişimi kolay ve hızlı olduğundan İPA tanısında ilk yeğlenen görüntüleme yöntemidir.

İPA gelişmesinin yüksek riskli olduğu hastaların BT ile taranması önerilir. Hastaları taramak, erken tedaviye olanak sağladığı gibi, İPA'yı destekleyici mikolojik tanı ölçütlerinin de erken kullanılmasına olanak sağlar. Ayrıca tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. İmmün toparlanma döneminde lezyonlarda artış ya da büyüme olması tedavide başarısızlığı göstermez (4, 95).

HRCT'de görülen İPA için tipik radyolojik değişiklikler hastalığın erken tanısına olanak vermektedir. İPA olgularında en sık ve en tipik bulgu iyi sınırlı lezyonlar olan pulmoner nodül veya nodüllerdir. İnfeksiyonun erken dönemi olarak kabul edilen ilk haftada nötropenik

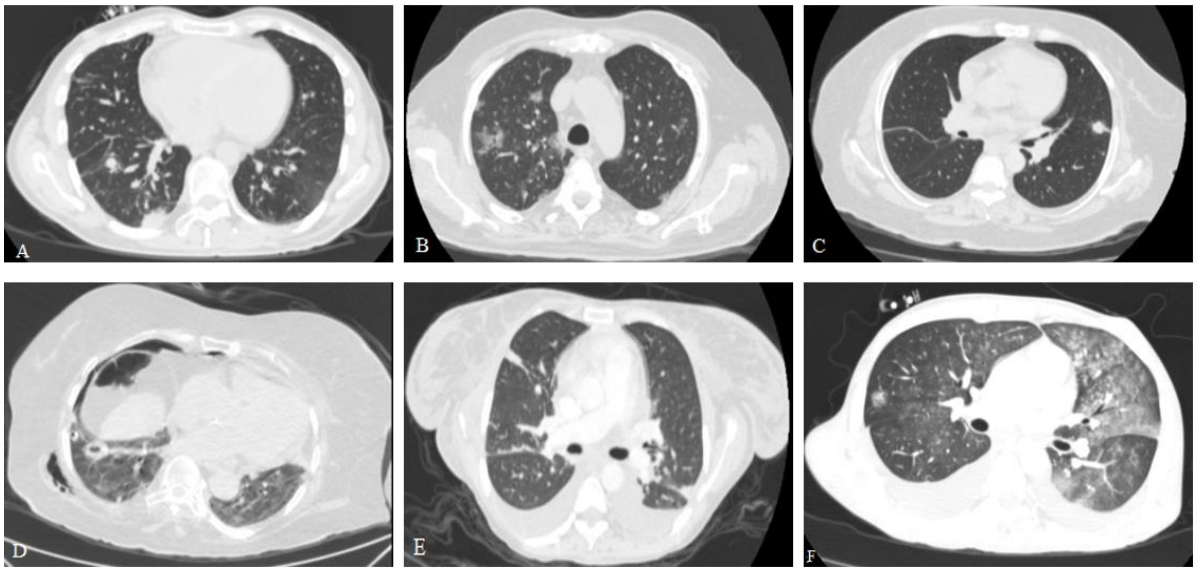
hastalarda görülen pulmoner nodül ve çevresinde kanama alanına bağlı olarak ortaya çıkan, nodülden daha az yoğunlukta buzlu cam alanı olarak tanımlanan bulguya halo bulgusu denir ve özgüllüğü İPA için daha fazladır (4). Erken dönem bulgularından bir iki hafta sonra olarak tanımlanan geç dönemde primer nodülde nekroza bağlı ortaya çıkan hilal şeklinde bir açıklık olarak görülen hava-hilal bulgusu ve kavitasyondur. Hava-hilal bulgusu nötropeniden çıkış dönemindeki inflamatuar yanıtta artışla birlikte saptanır (99). Halo bulgusu İPA'nın erken bulgusu, hava-hilal bulgusu ise geç dönem bulgusu olarak kabul edilir. Her iki bulgu da İPA için patognomonik değildir. Halo bulgusu malignitelere bağlı akciğer metastazında, Wegener granülomatozunda, bronkoalveoler karsinomda, organize pnömoni ve akciğerin diğer fungal infeksiyonlara bağlı tutulumunda da görülebilir (100, 101).

Kanıtlanmış İPA tanılı 235 olgunun BT bulgularının değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %94'ünde en az bir makronodül (>1 cm) , %61'inde en az bir halo bulgusu olduğu saptanmış, kavitasyon ve hava-hilal bulgusuna daha az oranda rastlanmıştır (102).

Kavitasyon içeren veya içermeyen tek ya da multipl nodüller, kaviter lezyon, hava-hilal bulgusu ve halo bulgusu dışında sentrilobüler nodüller, konsolidasyon, buzlu cam dansitesi, dens düzgün sınırlı kitle imajında lezyonlar, tomurcuklanmış ağaç (tree-in-bud) bulgusu, peribronşiyal infiltratlar, plevral efüzyon, atelektazi saptanabilir (100).

İPA'nın BT'deki anjiyo-invazif form ve hava yoluna invazif formlarını ayırt etmek kolay değildir. İPA tanılı hastalarda her iki patern aynı anda görülebileceği gibi hiçbiri de görülmeyebilir (95).

İPA'nın anjiyo-invazif formunda BT'de sıklık sırasına göre makronodül, halo bulgusu, kama şeklinde konsolidasyon, kaviter lezyon ve hava-hilal bulgusu görülür. Ters halo bulgusu anjiyo-invazif tutulumlu aspergilloz tanılı hastaların %1'inden daha azında görülür ve İPA için patognomonik değildir. Hava yoluna invazif formda sıklıkla sentrilobüler nodüller, yama tarzı infiltrasyon, tomurcuklanmış ağaç bulgusu, trakeobronşiyyal duvar kalınlaşması, peribronşiyal alanda konsolidasyon ya da bronkopnömoni görülür (4, 102, 103). İPA tanılı hastalara ait bazı BT bulguları Resim 4'te gösterilmiştir.



Resim 4. Halo bulgusu (A), buzlu cam opasitesi (B), nodül (C), kavite (D), plevral efüzyon (E), tomurcuklanmış ağaç bulgusu (F).

(Çalışmamızdaki hastalara ait toraks BT görüntülemelerinden alınmıştır.)

2.7.2.1. Anjiyo-invazif Form

Anjiyo-invazif form histolojik olarak, hiflerin küçük ve orta büyüklükteki pulmoner arterlere invaze olması sonucu gelişen vasküler trombozla nitelenir. Bu tutulum ağır nötropenisi olan hastalarda sık görülür. Bir santimetreden büyük nodüller makronodül olarak adlandırılır ve anjiyo-invazif tutulumda en sık saptanan BT bulgusudur. Nötropenik hastalarda hastalığın erken erken evresinde yapılan görüntülemede daha küçük nodüller saptanabilir. Bu durum İPA tanısını dışlatmaz. Nodüller çevresinde buzlu cam dansitesinde alanlar ya da halo bulgusu görülebilir. Halo bulgusu en erken ve İPA için en tipik bulgudur. BT'de saptanması, 5-10 gün içerisinde kaybolması nedeniyle zordur.

Anjiyo-invazif tutulumda sık bulgulardan diğerleri hava-hilal bulgusu ve kavitasyondur. Primer nodülde gerçekleşen nekroz genişleyerek önce kalın duvarlı sonra rezidüel ince duvarlı kaviteye dönüşür. İntrakaviter nodül periferindeki hilal şeklinde hava koleksiyonu, nodülü kavite duvarından ayırır (104). Kavitasyon ve hava-hilal bulgusu nötropeniden çıkış dönemiyle oluşmaya başlar ve geç dönem bulgularıdır. İyileşmenin göstergesidir ve prognozun iyi olduğunu gösterir.

Kama şeklinde plevraya oturan konsolidasyonlar emboli sonucu oluşur ve pulmoner infarktlara karşılık gelir. Anjiyo-invazif tutulumun göstergelerinden biridir.

2.7.2.2. Hava Yoluna İnvazif Form

İPA tanılı nötropenik olmayan hastalarda daha baskın olarak görülen tutulum şeklidir. İPA dışında, bakteriyel koinfeksiyon durumunda, bakteriyel bronkopnömonide ve mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastalarda da sıklıkla saptanır. İPA dışında hastalıklarda da sıklıkla görülen bir tutulum paterni olduğundan EORTC/MSG tarafından klinik ölçüt olarak sayılmamaktadır.

Akciğerde hava yollarının obstrüksiyonu veya psödomembran oluşumuyla nitelenir. Segmanter ya da subsegmanter hava yollarında bazal membran invazyonu, mukus birikimine bağlı olarak gelişir. Bronşiyol ve asinüsler gibi küçük hava yollarının obstrüksiyonu sonucu BT'de sentrilobüler nodüller gelişir. Sentrilobüler nodüllerin birden fazla alanda doğrusal olarak yayılımı tomurcuklanmış ağaç bulgusunu oluşturur. Hava yoluna invazif form için özgül olan bu görüntü endobronşiyal yayılımı göstermektedir. İPA için spesifik olmayan bu bulgu akciğer tüberkülozunda da görülür. Bronşiyal duvarlarda kalınlaşma, yama tarzı infiltrasyon alanları bu formda görülür. Plevral efüzyon ve atelektazi daha az sıklıkta görülür (95, 105, 106).

2.7.3. Kültür ve Mikroskopi Yöntemleri

İPA tanısıyla takip edilen hastalarda, son yıllarda artan antifungal direnci nedeniyle *Aspergillus* türlerinin kültürde üretilmesi tedaviye büyük katkı sağlar. Özellikle *A. fumigatus* kompleksinin içerdiği türlerde görülen kazanılmış azol direnci tedaviye yanıt alınamayan hastalarda çok önemli bir sorundur. *Aspergillus* türlerinin kültürde üremesi hem doğada yaygın olarak bulunmaları hem de kolonize olabilme özellikleri nedeniyle yalancı pozitifliğe bağlı olabilir. Bu yüzden İPA tanılı hastalardan etken üretmek için solunum yolu örneğinin nereden alındığı önemlidir. Alt solunum yollarından alınan BAL ve bronşiyal yıkama sıvısı gibi örneklerde üremesi genellikle kontaminasyon lehine değerlendirilmez ve değerlidir. Balgam kültüründe ürediğinde etken olarak kabul edilmesi için, ardışık olarak alınan iki balgam örneğinde üremesi anlamlı kabul edilir. Bütün küf mantarları için ayrıca laboratuvarda kontaminasyona engel olmak üzere için birden çok kültür plağına ekim yapılması ve farklı sıcaklıklarda inkübe edilmesi önerilir (107).

Aspergillus türleri ve diğer küf mantarlarının tanımlaması morfolojik özelliklere göre yapılır. Morfoloji, makroskopik ve mikroskopik özelliklerle belirlenir. Sadece bu özelliklerle yapılan tanımlamada birbirine morfolojik olarak benzeyen *Aspergillus* türleri komplekslere ayrılarak gruplandırmıştır. Antifungal dirençleri kompleks içerisinde farklı olabileceğinden, tedaviye yanıt alınamaması durumunda moleküler tekniklerin yardımıyla tür düzeyinde

tanımlama yapılmalıdır. Birçok laboratuvarda ileri moleküler tekniklerin olmaması nedeniyle, tür düzeyinde tanımlama yapılamadığında, izolatların bir "tür kompleksinin" üyeleri olarak bildirilmesi önerilmektedir.

İPA'da hastadan elde edilen tüm örnekler için direkt mikroskopik inceleme yapılmalıdır. Direkt mikroskopik inceleme hem yol göstericidir hem de uygulaması kolay ve ucuzdur. Mikroskopik inceleme yapılan her örneğin mutlaka kültürü de yapılmalıdır. Örnek direkt olarak değerlendirilebildiği gibi %10'luk potasyum hidroksid (KOH) çözeltisi kullanılarak da hazırlanabilir. Kültürde üreme olması durumunda, üreyen örnek laktofenol pamuk mavisiyle boyanarak selofan bandla mikroskopik olarak incelenebilir. Calcofluor White™, Uvitex 2B ve Blancophor™ gibi floresan boyalar kitinle etkileşerek boyanmayı sağlayan yöntemlerdir. Bu floresan boyalar *Aspergillus* türleri için özgül değildir; fakat diğer boyamalara göre duyarlılığı yüksektir. Gram boyaması *Aspergillus* türlerinin değerlendirilebilmesi için kullanılabilecek bir diğer boyama yöntemidir. Boyamalarla *Aspergillus* türlerinin 45°'lik dar açılarla dallanan septumlu yapıları görünür. Ancak *Aspergillus* türlerinin diğer filamentli mantarlardan ayırt edilebilmesi için kültür veya kültür dışı yöntemlerle doğrulanması gereklidir.

Aspergillus türleri kanlı agar ve çikolata agarı gibi standard besiyerlerinde kolayca ve çoğu kez 30-37°C'de 48-72 saat içerisinde ürer. Standard besiyerleri dışında bazı durumlarda Sabouraud dekstroz agarı (SDA), malt ekstraktı agarı (MEA), mısır unlu agar, patates dekstroz agarı (PDA), inhibitör küf agarı, Czapek-Dox agarı ve beyin-kalp infüzyon (BHI) agarı gibi özel besiyerleri kullanılabilir. Üreme olduktan sonra tür komplekslerinin tanımlanması için PDA, MEA veya Czapek-Dox agar kullanılması önerilmektedir. Vücutta kolonizasyona bağlı bakteri kontaminasyonunun yüksek olasılıkla beklendiği bazı bölge örneklerinde, bakteri üremesini önlemek amacıyla kloramfenikol ve gentamisin eklenmiş SDA kullanılabilir. İnhibitör olarak siklohekzimid eklenmiş besiyerleri *Aspergillus* türlerinin üremesini de inhibe edebilir. *Aspergillus* türlerinin kan kültüründe üremesi ise sıklıkla kontaminasyona bağlıdır (103, 107, 108).

2.7.4. Histopatoloji ve Sitoloji Yöntemleri

Akciğer dokusundan biyopsiyle elde edilen steril materyalde yapılan incelemede, doku hasarı yapan hif yapılarının gösterilmesi ve kültüründe *Aspergillus* türlerinin üremesi İPA için kabul edilen altın standard yöntemdir. EORTC/MSG ölçütlerine göre de histopatolojik olarak olgunun İPA olduğunun gösterilmesi, kanıtlanmış olgu tanımı için yeterlidir. Farklı hasta

gruplarına ve BT'de saptanan lezyonların anatomik yerleşimlerine göre transbronşiyal, perkütan ya da açık akciğer biyopsileri uygulanarak steril doku elde edilebilir. Calcofluor white™, Uvitex 2B ve Blancophor™ gibi floresan boyalarla hematoksilen&eozin, Gomori metenamin gümüşleme ve periyodik asid-Schiff (PAS) boyaları histopatolojik incelemede kullanılabilen boyalardır.

Histopatolojik inceleme bulguları altta yatan hastalık ve hastanın bağışıklık durumuyla ilişkili olarak değişebilir. Anjiyo-invazif ve hava yoluna invazif formların radyolojik bulguları birbirinden farklı olduğu gibi histopatolojik bulguları da değişebilmektedir. Anjiyo-invazif formda hif yapılarının invazyonuna bağlı arteriyel oklüzyon ve pulmoner infarkt saptanırken, hava yoluna invazif formda bronşiyal duvar düzensizlikleri ve peribronşiyal inflamasyon en sık histopatolojik bulgulardır (9, 109, 110).

İmmünosüprese konaklardan alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde hif yapılarının görülmesi durumunda klinisyene hemen haber verilmesi, sonuç düzenlenirken de hif ve septumların yapısının raporda özellikle belirtilmesi gerekmektedir (111).

2.7.5. Serolojik Yöntemler

Kültür dışı mikrobiyolojik tanı yöntemleri olan serolojik testler birçok avantaj sağlamaktadır. Kolay uygulanabilir olmalarıyla, özellikle invazif işlem yapılmasının ve kültür için örnek almanın zor olduğu birçok İPA tanılı hastada tanıya yardımcı testlerdir. Serolojik testlerde İPA tanısını destekleyecek sonuçlar saptanması kültür gereksinimini azaltmaktadır. Duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük olması en önemli dezavantajıdır. Kanda ya da serumda yapılan serolojik testlerin non-invazif olması da kullanım kolaylığı sağlar (112).

2.7.5.1. Galaktomannan (GM) Testi

GM antijeni, *Aspergillus* türlerinin hücre duvarında bulunur. Polisakarid yapıdadır ve doku invazyonu sırasında açığa çıkar. *Aspergillus* türlerinin invazyon yeteneği sayesinde, damar duvarlarının invazyonunda GM antijeni kana geçebilir. BAL sıvısı ve beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda da saptanabilir. Fare EBA-2 monoklonal antikorları kullanılarak sandviç ELISA yöntemiyle saptanır ve elde edilen sonuçlar kontrol grupların örnekleriyle karşılaştırılarak ODİ olarak bildirilir**.** Hastalarda İPA'nın klinik bulguları ortaya çıkmadan 3-4 gün önce serumda pozitif sonuç saptanabilir.

Preemptif tedavi yaklaşımı için en yüksek olasılıklı doğruluk, ardışık olarak alınmış iki serum örneğinde GM pozitifliğinin 0.5 ODİ ve üzerinde olmasıyla sağlanır. Meta-analizler sonucunda nötropenisi olan İPA tanılı hastalarda serum GM antijen testinin duyarlılığının %60-80 arasında, özgüllüğünün %80-95 arasında olduğu görülmüştür. Bu nedenle İPA gelişiminin yüksek riskli olduğu nötropenik hastalarda tarama testi olarak serumda haftada iki kez GM bakılması önerilmektedir. Nötropenisi olmayan İPA tanılı hastalarda, nötrofiller sayesinde kanda GM antijeni temizlenir. Bu yüzden solid organ nakilli hastalarda preemptif tedavi yaklaşımında serum GM antijen testinin bakılmasının yeri sınırlıdır (113, 114). Sistematik araştırmalar ve meta-analizler sonucu BAL sıvısında GM saptanmasının, nötropenik olan ve olmayan hastalarda, serumda saptanmasıyla karşılaştırıldığında duyarlılığının %85-90 ve özgüllüğünün %90-95 oranlarla daha yüksek olduğu belirlenmiştir. (114-116).

Pozitiflik için sınır değerin ne olması gerektiğine ilişkin tartışmalar hâlâ devam etmektedir. Optimal sınır değerin 0.5-1 ODİ arasında olması gerektiği, 1 ODİ ve üzeri değerlerin tanı için kabul edilebilir düzey olduğu düşünülmektedir (103, 117). Ancak bazı durumlar GM testinde yalancı pozitifliğe ya da yalancı negatifliğe neden olabilir. Sonuçlar değerlendirilirken gözden kaçırılmaması gereken en önemli durumlardan biri profilaktik ya da tedavi amacıyla antifungal kullanımının yalancı negatifliğe neden olduğudur. Histoplazmoz, fusaryoz, penisiloz ve trikosporonoz gibi hastalıklara neden olan *Aspergillus* dışı mantarlar çapraz reaksiyon göstererek pozitifliğe yol açabilir. Sitotoksik kemoterapi ajanlarının yarattığı mukozal bariyer hasarı, hastaların kontamine yiyeceklerden aldığı mantar GM'nin gastrointestinal sistemden translokasyonuna neden olarak yalancı pozitifliğe yol açabilir.

Transfüzyonlar, antibiyotik kullanımı ve bronkoskopi sırasında kullanılan PlasmaLyte™ solüsyonu infüzyonu da yalancı pozitiflik nedenleri arasındadır (113). Piperasilin-tazobaktam kullanımı yalancı pozitifliklere neden olurken yeni üretilen preparatlar (Tazocin™) artık yalancı pozitiflik nedenleri arasında sayılmamaktadır (118).

GM antijeni premptif tedaviye yardımcı olmasının yanında, serum düzeyinin izlenmesi tedaviye yanıtı ve prognozu gösterme açısından da yararlı olur. Tedaviye başlandıktan sonra ilk iki hafta içerisinde serum düzeyinde düşme olması, malignitesi olan hastalarda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde önemli bir ölçüttür (103).

Kanda ya da BAL sıvısında GM saptanması EORTC/MSG tarafından yayımlanan yüksek olasılıklı İPA tanısında kullanılan mikolojik ölçütler arasındadır (serum veya plazma

GM: ≥ 1.0 / BAL sıvısında GM: ≥ 1.0/Serum veya plazma GM: ≥ 0.7 ve BAL sıvısında GM: ≥ 0.8) (9, 119).

2.7.5.2. *Aspergillus* Lateral Akım Cihazı Antijen Testi

İnsan serumunda 2008 yılında Thornton tarafından ve 2012 yılında BAL sıvısında Hoeningl ve arkadaşları tarafından *Aspergillus* antijeninin saptanmasıyla yeni bir tanı aracı olan lateral akım cihazı geliştirilmiştir. İmmünokromatografik bir yöntemle JF5 monoklonal antikorunu kullanarak *Aspergillus* türleri tarafından sadece aktif çoğalma döneminde salgılanan bir ekstraselüler mannoproteini (hücre dışı antijen) saptama esasına dayanarak çalışır. Hem serum ve hem BAL sıvısı kullanılarak uygulanabilen bir testtir. Ucuz, hızlı sonuç vermesi ve kolay yorumlanabilmesi, acil tedavi kararında değerli bir yardımcı test olabilir (120).

2008-2015 yıllarını kapsayan bir meta-analizde, EORTC/MSG ölçütlerine göre kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA tanılı hastalar, İA tanısı olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Hasta olanların serumunda testin duyarlılığı %68, özgüllüğü %87 olarak saptanırken, BAL sıvısında sırasıyla %86, özgüllüğü %93 olarak bildirilmiştir. Meta-analizden alınan sonuçlar göz önünde bulundurulursa, testin BAL sıvısında uygulanmasının daha anlamlı olabileceği öngörülmüştür (117, 120).

2.7.5.3. β-D-Glukan (BDG) Testi

Hücre duvarı bileşeni olan BDG, patojen olan birçok mantar türünde bulunması nedeniyle pan-fungal bir test olarak değerlendirilmektedir. *Aspergillus* türleri dışında, *Candida* spp., *Fusarium* spp. *ve Pneumocystis jirovecii* gibi diğer mantarların hücre duvarında bulunurken, *Mucorales* takımındaki *ve Cryptococcus* cinsindeki mantarların yapısında bulunmaz.

Birçok farklı firma tarafından üretilen ve pozitiflik sınırı üretici firmaya göre kitten kite değişen testin temeli, mantar duvarında bulunan BDG'nin at nalı yengeci ("horseshoe crab") olarak bilinen *Limulidae* ailesindeki deniz artropodlarının amöbosit denen kan hücrelerinden elde edilen bir pıhtılaşma faktörüyle reaksiyon vererek koagülasyon kaskadını aktifleştirmesine dayanır (114).

BDG'nin İFİ tanısında ''Food and Drug Administration'' (FDA) onayı 2003 yılında verilmiştir. Kitlerin pahalılılığı ve uygulanmasındaki teknik zorlukları nedeniyle ülkemizde kullanımı yaygın değildir. Serum BDG'nın negatif saptanması İFİ tanısının ekarte edilmesini

sağlar. Test sonucunu değerlendirirken yalancı pozitiflik ya da yalancı negatiflik nedenleri göz önünde bulundurulmalıdır. Yalancı negatifliğe en sık neden olan durumlar profilaksi veya tedavi amacıyla antifungal ilaçlar kullanımıdır. Yalancı pozitifliğe ise en sık böbrek yetmezliği nedeniyle kullanılan selüloz hemodiyaliz membranları, β-laktam antibiyotikler, immün globülin preparatları, albümin ve plazma gibi kan ürünleri, bakteriyemi ve abdominal cerrahi neden olur (113, 114, 121, 122).

2.7.6. Moleküler Yöntemler

PCR doğru ve kesin tanı sunan, negatif prediktif değeri %99'un üzerinde olan bir tanı yöntemidir. *Aspergillus* türlerinin 18S rDNA, 28S rDNA, 5.8S rDNA, mitokondriyal DNA'sı gibi değişik genetik sekanslarını kan, serum, BAL, doku ve BOS'ta saptamaya yarar. Günümüzde *Aspergillus* türleri için kan ve diğer vücut sıvılarında standardizasyonun olmaması ve kontaminasyon riski nedeniyle pek yeğlenmemekle birlikte güncel EORTC/MSG kılavuzunda mikolojik ölçütler arasında yer almaktadır. Kanıtlanmış İPA tanısında da histopatolojik olarak hif görülen dokularda *Aspergillus* türlerinin tanımlanması için kullanılır (9, 109, 114). Yapılan çalışmalarda PCR testlerinin diğer tanı testleriyle kombine kullanılmasının tanıyı desteklemeye yardımcı olacağı bildirilmiştir (114).

2.8. İPA'nın Önlenmesinde ve Tedavisinde Antifungal Rejimler

Antifungal rejimler İPA tanılı hastalarda tedavi amacıyla kullanılırken İPA gelişme riskinin yüksek olduğu durumlarda profilaksi amacıyla da kullanılabilmektedir.

Ampirik olarak başlanan antifungal tedavi, hastanın nötropeniden çıkmasıyla akciğerde infiltrasyon görülmediği durumda, preemptif olarak başlanan antifungal tedavi kesin tedaviye ulaşılıp ulaşılmadığına göre karar verilerek, spesifik olarak başlanan antifungal tedavi ise klinik iyileşmenin yanında, mikrobiyolojik bulguların negatifleşmesi ve radyolojik bulguların tamamen gerilemesiyle kesilir (103, 108, 123).

Preemptif tedaviyle olası infeksiyonların erkenden tedavi edilmesi sağlanır. Aynı zamanda ampirik tedaviye oranla gereksiz ve fazla antifungal ilaç kullanımını engeller, ilaç etkileşimi ve toksisitelerin daha az görülmesine olanak tanır (124).

2.8.1. Antifungal Profilaksi

Hastalığın olmadığı fakat İPA gelişme riskinin yüksek olarak beklendiği hastalara hastalığın önlenmesine yönelik antifungal uygulanması **antifungal profilaksi** olarak adlandırılmaktadır.

İA gelişmesi beklenen yüksek riskli hastalarda *Aspergillus* türleriyle infeksiyondan korunmak üzere profilaktik antifungal tedavi başlanması ya da profilaksi başlanmayan hastaların haftada iki kez biyobelirteçlerle taranarak izlenmesi önerilmektedir. Profilaksi başlanması ya da başlanmadan biyobelirteçlerle izlenme kararı epidemiyolojik veriler, hastaların altta yatan hastalıklarına, aldıkları kemoterapi rejimlerine ve hastalık kuşkusunda tanı yöntemlerine ulaşma olanakları gibi özelliklere göre değişir (103).

İA gelişmesi açısından yüksek riskli olarak belirlenen indüksiyon tedavisi alan AML ve MDS hastalarında ve alojenik HKH nakli sonrası GVHH gelişmiş hastalarda primer antifungal profilaksi için posakonazol veya vorikonazol yeğlenir. Posakonazol, *Aspergillus* infeksiyonlarına ek olarak mukormikoz gelişmesini de önlemeye yarayan geniş spektrumlu bir triazoldur. Posakonazol profilaksisi küf infeksiyonlarını önlemenin yanında tüm nedenlere bağlı ölümlerde de önemli bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. İA gelişmesinin daha az beklendiği fakat *Candida* türleriyle İFİ gelişmesinin beklendiği hastalarda profilaksi için flukonazol önerilir. Kullanımı kolay, ucuz ve iyi tolere edilmesinin yanında ilaç etkileşiminin az olması nedeniyle yeğlenir. Ülkemizde ekinokandin grubundan yalnızca mikafunginin profilaksi amacıyla kullanım onayı vardır (125).

MM, kronik lenfositer lösemi, non-Hodgkin lenfoma ve Hodgkin lenfoması tanılı hastalarda İFİ gelişme riski yüksek olmadığından antifungal profilaksisi önerilmez.

İA geçirme öyküsü olan hastalara yeniden myelosüpresif kemoterapi planlandığında, beklenen nötropeni süresi iki hafta ve üzerindeyse ‘’sekonder’’ antifungal profilaksi başlanması önerilmektedir. Beklenen nötropeni süresi 7 günden azsa antifungal profilaksi başlanması önerilmemektedir. AML ve MDS tanısıyla kemoterapi alan hastalarda profilaksinin nötropeniden çıkış dönemiyle sonlandırılabileceği belirtilmektedir. Bu süre alojenik HKH nakillilerde 75-100 gün arasındayken, GVHH tanılı hastalarda net değildir. Ağır GVHH’de immünosüpresif tedavi azaltılana kadar profilaksiye devam etmesi önerilmektedir (126).

Posakonazolün süspansiyon, tablet ve intravenöz (İV) olmak üzere 3 farklı formu bulunmaktadır. Tablet formunun biyoyararlanımı yüksektir; yiyeceklerle alınabilir ve yüksek

serum konsantrasyonu sağlar. Bu özelliklerine ek olarak günde bir kez kullanım kolaylığı nedeniyle profilakside yeğlenen formudur (103).

2016 yılında yayımlanan Infectious Diseases and Society of America (IDSA) rehberinde AmB'nin aerosolize formülasyonunun da uzamış nötropenide profilaksi olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (121).

Antifungal profilaksiyle İFİ gelişme oranı ve İFİ'yle ilişkili mortalitede azalma sağlanmış olduğu gösterilse de yüksek riskli hastalarda bunu gösteren çalışma sayısı fazla değildir (125).

2.8.2. Tedavi

Tedavi başlanan hastalarda antifungal yönetimi hastalığın kesin tanısında ya da kuşkulanma durumuna göre farklı yaklaşımlarla adlandırılır. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedavi altında ateşi sebat eden yüksek risk grubundaki hastalara antifungal tedavi başlanması **ampirik antifungal tedavi,** *Aspergillus* türlerinin kültür veya dokuda üretilememesine karşın mikolojik olarak destekleyici kanıt olması veya BT'de halo bulgusu gibi İPA'ya özgü bulguların olması durumunda tedavi başlanması **preemptif tedavi,** steril olarak elde edilen akciğer dokusundan direkt veya boyalı mikroskopik incelemede veya histopatolojik incelemede hif yapılarının görülmesi ve *Aspergillus* türlerinin üremesi durumunda tedavi başlanması **spesifik tedavi (hedefe yönelik tedavi)** olarak adlandırılır. İPA'dan kuşkulanıldığı durumda, hastaya antifungal tedavi tanı kesinleşmesi beklenilmeden hemen başlanmalıdır. Antifungal rejimin erken başlanması İPA tedavisinin başarısı için önemlidir (127).

İA tanısı ve yönetimi için 2016 yılında güncellenen IDSA rehberinde, 2017 yılında yayımlanan European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Confederation of Medical Mycology ve European Respiratory Society rehberinde (ESCMID-ECMM-ERS) ve 2017 yılında yayımlanan European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) rehberinde İPA için öneri gücü ve kanıt kalitesiyle birlikte tedavi önerilerine yer verilmiştir (103, 121, 128). Önerilen tedavilerin başlanması için öneri gücünün ve kanıt kalitesinin belirtildiği tanımlamalar sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2'de açıklanmıştır.

Tablo 1. Öneri Gücü Tanımlaması (103)

Öneri Gücü	**Tanımlama**
Derece A	Güçlü derecede desteklenen öneri düzeyi
Derece B	Orta derecede desteklenen öneri düzeyi
Derece C	Zayıf derecede desteklenen öneri düzeyi
Derece D	Kullanılması önerilmez

Tablo 2. Kanıt Kalitesi Tanımlaması (103)

Kanıt Kalitesi	**Tanımlama**
Düzey I	En az 1 randomize kontrollü çalışmadan elde edilen kanıt
Düzey II	En az 1 iyi tasarlanmış kohort veya olgu kontrollü (randomizasyon olmayan) klinik araştırmadan elde edilen kanıt
Düzey III	Klinik deneyime, tanımlayıcı olgu çalışmalarına ya da uzman kurullarının raporlarına dayalı saygın otoriterlerin görüşlerinden elde edilen kanıt

2017 yılında yayımlanan ESCMID-ECMM-ERS rehberinde hematolojik malignitesi olan hastalarda ve HKH nakillilerde İPA için hedefe yönelik düzenlenmesi önerilen antifungal tedavisindeki ilk seçenekler, öneri gücü ve kanıt kalitesiyle birlikte Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Hematolojik Malignitesi Olan Hastalarda ve Hematopoetik Kök Hücre (HKH) Nakilli Hastalarda İPA'nın Hedefe Yönelik Tedavisinde İlk Seçenekler (103)

Hasta Özelliği	Tedavi Seçeneği	Öneri Gücü	Kanıt Kalitesi
Non-alojenik HKH nakilli, nötropeni sırasında	**İsavukonazol** Yükleme dozu: İlk 48 saat 3×200 mg, İV İdame dozu: 200 mg/gün oral/İV	A	I
Alojenik HKH nakilli, nötropeni sırasında	**Vorikonazol** Yükleme dozu: İlk gün 2×6 mg/kg, İV (2×400 mg oral) İdame dozu: 2×4 mg/kg, İV (2×200-300 mg/gün, oral)	A	I
Nötropeni olmaksızın alojenik HKH nakilli veya nötropenik olmayan diğer hastalarda	**L-AmB** 3 mg/kg/gün, İV	B	II*
	Vorikonazol 2×6/4 mg/kg, İV + **Anidulafungin** 200/100 mg/gün, İV	C	II
	Kaspofungin Yükleme dozu: İlk gün 70 mg/gün, İV İdame dozu: 1×50 mg/gün, İV	C	II
	Itrakonazol Yükleme dozu: İlk gün 2×200 mg, İV İdame dozu: 1×200 mg/gün	C	III
	AmB lipid kompleksi 5 mg/kg/gün, İV	C	III
	Mikafungin 1×100 mg/gün, İV	C	III
	Konvansiyonel AmB 1-1.5 mg/kg/gün, İV	D	I

*Vorikonazol ve isavukonazol ECIL-6 rehberinde de AI, L-AmB ise BI öneri gücü ve kanıt kalitesinde önerilmektedir.

Güncel IDSA rehberine göre ise İPA tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılması önerilen antifungal vorikonazoldür. Vorikonazol tedavisinin alternatifi olarak da lipozomal amfoterisin B (L-AmB), isavukonazol ya da AmB'nin diğer lipid formülasyonları önerilmektedir (121). İsavukonazolun ön-ilaç formu olan isavukonazonyum sülfat, 2015 yılında İPA için kullanım onayı almış; fakat ülkemizde henüz kullanıma girmemiştir (103). Tanısı kanıtlanmış hastalarda kombinasyon tedavisi olarak, vorikonazole ek olarak ekinokandin grubu antifungal başlanabilir. Ekinokandin grubu ilaçların primer tedavi olarak başlanması önerilmese de triazol ve poliyen grubu antifungallerin kullanılması kontrindike olduğunda yeğlenebilir (121). Karaciğer yetmezliği olan İPA tanılı hastalarda ve özellikle solid organ nakillilerde tedavide ilk seçenek olarak L-AmB kullanılması önerilmektedir.

Antifungal kombinasyon tedavisi planlamasında vorikonazol veya isavukonazol veya L-AmB tedavilerinden biriyle birlikte kaspofungin veya mikafungin veya anidulafungin verilmesi önerilir (103). Antifungal kombinasyonlar içinde en güçlü öneriye sahip olan vorikonazol + anidulafungin kombinasyonu olup ECIL-6 rehberinde CI, ESCMID-ECMM-ERS rehberinde CII ve IDSA rehberinde CII düzeyinde önerilmektedir (129). IDSA rehberinde refrakter ya da progresif İPA tanılı hastalarda kurtarma tedavisi olarak AmB lipid formülasyonları, mikafungin, kaspofungin, posakonazol ve itrakonazol önerilirken, ECIL-6 rehberinde L-AmB ve diğer lipid formülasyonları ve kaspofungin önerilmektedir.

IDSA rehberine göre tedaviye immünosüpresyonun derecesine ve süresine, hastalık bölgesine ve hastalıkta iyileşme kanıtına bağlı olarak en az 6-12 hafta devam edilmesi önerilmektedir. Tedavisi başarıyla sonuçlanan hastaların immünosüpresif tedavisi devam edecekse, reküransı önlemek için sekonder antifungal profilaksi başlanmalıdır (121). ESCMID-ECMM-ERS rehberinde ise tedavi süresi önerisi öncelikle tedaviye yanıta ve immünsüpresyonun düzelmesine bağlıdır. Genel olarak kabul edilen tedavi süresi, belirti ve bulguların tamamen düzeldiği veya gerilediği, rezidüel skar görünümü oluşturduğu döneme kadardır. İlk klinik yanıtın değerlendirilmesi, tam doz tedavinin başlangıcından en az 14 gün sonra yapılmalıdır. Hastadan alınan örneklerin kültürlerinde *Aspergillus* türleri ürerse, direnç özellikleri belirlenmeli ve değerlendirme daha erken yapılmalı, gerekirse tedavi değişikliğine gidilmelidir.

Triazol profilaksisi altında izlenen hematolojik maligniteli hastalarındaki "breakthrough" olarak adlandırılan infeksiyonda ya da antifungal tedavisi sürmesine karşın infeksiyonun yinelediği hastalarda ve refrakter ya da progresif seyirli İPA'da klinik durumu

bozan yeni bir patojen olup olmadığı, ilaç düzeyi takibi, ilaç-ilaç etkileşimi, hastanın ilaca uyumu ve antifungal ilaç direnç sorunları incelenmelidir (8, 103, 124). Kurtarma tedavisi, altta yatan hastalığa, immünosüpresif tedaviye, İPA'nın ciddiyetine bağlı olarak bireysel yaklaşım gerektirir. Yeni bir etkenin bu duruma neden olmadığına kanaat getirildikten sonra, antifungal ilaç sınıfının değiştirilmesi, mümkünse immünosüpresyonun azaltması, varsa nekrotik lezyonların cerrahi rezeksiyonu ve monoterapiye yanıt yoksa kombinasyon tedavisinin uygulanması önerilmektedir. Kombinasyon tedavisinde devam eden antifungal tedaviye yeni bir antifungal eklenebildiği gibi tamamen farklı sınıflardan antifungaller seçilerek de tedaviye devam edilebilir (121). ESCMID-ECMM-ERS rehberinde önerilen antifungal kombinasyon tedavileri, vorikonazol (BII) veya isavukonazol (CII) veya L-AmB (CII) tedavisine ek olarak kaspofungin (ilk gün 70 mg İV yükleme tedavisi sonrası 50 mg/gün idame) veya mikafungin (100 mg/gün İV) veya anidulafungin (ikili kombinasyonlar halinde) verilmesidir (103, 121).

İPA'da antifungal tedaviye yanıtı, konağa ait, etkene ait, ilaca ait faktörler ve infeksiyon odağının kontrolü etkiler. Hastalığın şiddeti ve immün yetmezliğin devam etmesi, konağa ait faktörlerdir. Primer ilaç direnci ya da tedavi altında direnç gelişmesi, etkene ait faktörlerdir. Farmakokinetik, farmakodinamik, biyofilm oluşumu veya kanlanmanın yetersiz olması nedeniyle infeksiyon bölgesinde ilaç konsantrasyonunun düşük olması, ilaç toksisitesi ve ilaç-ilaç etkileşimleri, uygun olmayan antifungal seçimi, uygun olmayan doz ve veriliş yolu, ilaçla ilişkilli faktörlerdir (129).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Popülasyonu ve Dizaynı

Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışması olarak tasarlandı. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde 2018 yılının Ocak ayından, 2020 yılının Haziran ayına kadar antifungal tedavi başlanan hastalar geriye dönük incelendi. Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi (HBYS) üzerinde tüm birimlerde B44.0 (İPA), B44.1 (Pulmoner aspergillozlar, diğer), B44.9 (Aspergilloz, tanımlanmamış) ICD-10 (‘‘International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems’’) tanı kodlarıyla tedavi almış 979 hasta tarandı.

Aspergillus türleri dışında, invazif *Candida* infeksiyonu veya diğer invazif mantar infeksiyonları için antifungal tedavi başlanan hastalar, İPA tanısı dışında *Aspergillus* türlerine yönelik terapötik ya da sadece profilaktik antifungal tedavi başlanan hastalar, toraks BT görüntülemesi olmayanlarla 18 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Geniş spektrumlu antibiyoterapiye karşın 96 saati geçen nötropenik ateş varlığında ya da solunum semptomu (öksürük, balgam çıkarma, göğüs ağrısı, nefes darlığı, hemoptizi) veya fizik muayenede akciğerde patolojik ses duyulan ya da toraks BT bulguları başka bir etyolojiyle açıklanamayan, infeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji (İHKM) konsültanı tarafından İPA kuşkusuyla antifungal tedavi başlanan 160 hasta çalışma kapsamına alındı.

3.2. Veri Toplama

Çalışmanın verilerine hastane veritabanından ulaşılmıştır. Hastane elektronik hasta dosyasından elde edilen tüm parametreler Excel dosyasına kaydedildi.

Hastalara ait yaş, cinsiyet, tanı aldıkları primer hematolojik malignite varlığı, HKH nakli varlığı ve tipi, alojenik HKH nakilli hastalarda akut ya da kronik GVHH gelişip gelişmediği, SOT varlığı, solid organ malignitesi, hematolojik malignitesi ve SOT dışı nedenlerle immünosüpresif ilaç kullanımı (uzamış kortikosteroid kullanımı, T ya da B hücresi baskılayıcı ajanla tedavi), profilaktik antifungal alıp almadığı, sistemik antifungal ilaç kullanımları ve tedaviye yanıtları, antifungal değişimi yapıldıysa nedeni, geçirilmiş İPA öyküleri, kan ve BAL GM değerleri, balgam ve BAL sıvısı mantar kültürü, doku kültürü, histopatoloji ve sitoloji sonuçları ve radyoloji uzmanı tarafından onaylanmış toraks BT raporlarıyla ilgili verileri, mortalite ve nedeni HBYS kullanılarak geçmişe yönelik anamnezler, konsültasyon notları, laboratuvar incelemeleri, mikrobiyolojik tetkikler, patoloji raporları, radyoloji raporları ve epikrizler incelenerek kaydedildi.

İPA tanısı almış hastaların sağ kalım durumları Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden en son 2022 yılı haziran ayında güncellenerek sağkalım analizleri yapılması amacıyla kaydedildi.

3.3. Tanımlar

Konak faktörleri, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgularla hastalar EORTC/MSG 2019'da invazif mantar infeksiyonları için yayımlanmış olgu tanımlama ölçütlerine göre 'kanıtlanmış (proven)', 'yüksek olasılıklı (probable)', 'düşük olasılıklı (possible)' İPA olarak aşağıdaki gibi sınıflandırıldı:

Kanıtlanmış İPA: Altta yatan hastalığından bağımsız olarak, akciğer dokusundan alınan örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde doku hasarı ve hif yapıları görülmesi ve steril olarak alınan örnekte *Aspergillus* üremesi.

Yüksek olasılıklı İPA: En az 1 konak ölçütü, 1 klinik (radyolojik) ölçüt ve mikolojik kanıt varlığı.

Düşük olasılıklı İPA: En az 1 konak ölçütü ve 1 klinik (radyolojik) ölçüt varlığı (9).

EORTC/MSG ölçütlerini karşılamayan, fakat İPA düşünülerek antifungal başlanan hastalar ise **'sınıflandırılamayan'** grup olarak tanımlandı.

Toraks BT bulguları, buzlu cam opasitesi, tek nodül ya da multipl nodüller, halo bulgusu, kavite, hava-hilal bulgusu, kama şeklinde konsolidasyon, kitle, sentrilobüler nodül/nodüller, yama tarzı infiltrasyon, bronşiyal kalınlaşma, tomurcuklanmış ağaç bulgusu, plevral efüzyon ya da atelektazi olarak değerlendirildi. EORTC/MSG ölçütlerine göre BT'de klinik (radyolojik) tanı ölçütü sayılan tek nodül ya da multipl nodüller (halo bulgusu olsun ya da olmasın), kavite, hava-hilal bulgusu, kama şeklinde konsolidasyon varsa bu tutulum anjiyo-invazif form olarak sınıflandırıldı. Bunların dışında kalan tutulumlar ise hava yoluna invazif form olarak sınıflandırıldı.

GM değeri EORTC/MSG ölçütlerine göre serum veya BAL örneklerinde GM ≥1 ODİ, hem serum hem BAL örneklemesi yapılan hastalarda serum GM ≥0.7 ODİ ve BAL GM ≥0.8 ODİ ise pozitif olarak kabul edildi. Pozitif kabul edilen değerler arasında en yüksek saptanan GM değeri kaydedildi. Klinisyen tarafından yalancı pozitiflik olarak değerlendirilen sonuçlar ''negatif'' olarak kaydedildi.

Mantar kültürü yapılan ve kültürde üreme olan hastaların üreme sonuçları mikroskopik ve makroskopik tanı yöntemleriyle değerlendirildi. SDA'da üreyen kolonilerin mikroskopik özellikleri incelenmek üzere pasajları yapıldı. Mikroskopik inceleme için laktofenol pamuk mavisi kullanıldı. Kültürde üreyen etkenin tanımlanması ve adlandırılması, üreme hızı ve sıcaklığı, koloninin rengi, koloni yapısı gibi özelliklerine dayanılarak yapıldı. Mikroskopik incelemede konidyoforun uzunluğu, konidyofor duvar yapısı, fiyalitlerin yapısı (uniseriat/biseriat) ve dizilimleri, konidyumların oval ya da yuvarlak olması, konidyumların zincirlerinin uzunluğu, dizilimlerinin konidyofora paralel ya da açılı olması özellikleri dikkate alınarak yapıldı. Sadece mikroskopik ve makromorfolojik özelliklerine göre tanımlanan *A. fumigatus,* barındırdığı kriptik türleri nedeniyle, '*A. fumigatus* kompleksi*'* olarak raporlandı. Örneklerin tür düzeyinde tanımlaması ise ''real-time'' PCR yöntemi kullanılarak yapıldı. Mantar kültürü yapılıp, kültüründe *Aspergillus* türleri dışında küf üremesi olanlar çalışma dışı bırakıldı. GM ölçümü, kültür ve histopatolojik inceleme dışında sitolojik inceleme yapılan hastalardan elde edilen materyallerin hücre özellikleri de kaydedildi.

Antifungal tedaviler değerlendirilirken hastanın bilgilerinden primer antifungal profilaksi alıp almadığı bilgisine ulaşılamayan hastaların primer antifungal profilaksi almadıkları kabul edildi. Hastaya İPA kuşkusuyla başlanan ilk antifungal ajan kaydedildi. Tedavi değişikliği yapılıp yapılmadığı, yapıldıysa kaç kez yapıldığı ve değişikliğin nedenleri belirlendi. Tedavi değişikliği yapıldıysa 'tedaviye yanıt alınamama', 'yan etki gelişimi', 'ilaç etkileşimi', 'temin edilememesi' şeklinde sınıflandırıldı. Tedavi değişimi 'yan etki gelişimi' nedeniyle yapıldıysa, gelişen yan etkiler kaydedildi.

Hasta izlenirken kaybedildiyse ölüm nedeni, 'İPA nedeniyle ölüm', 'altta yatan hastalığın kontrol altına alınamaması nedeniyle ölüm', 'infeksiyon dışı komplikasyonlar nedeniyle ölüm', 'araya giren İPA dışı infeksiyonların kontrol altına alınamaması nedeniyle ölüm' olarak sınıflandırıldı. İzlenirken kaybedilen hastaların ölüm zamanları hesaplanarak 0-6 ay, 6 ay-1 yıl, >1 yıl olarak 3 grupta sınıflandırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm analizler SPSS ("Statistical Package for the Social Sciences") v25.0 (IBM Corp. , Armonk, NY, USA) programı kullanılarak yapıldı. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleriyle denetlendi. Nicel değişkenler ortalama ± standard sapma ve ortanca (en küçük değer - en büyük değer) ile özetlenirken, nitel değişkenler sıklık (yüzde) olarak özetlendi. Yaş değişkeninin analizinde grup sayısına göre bağımsız

örneklemlerde *t* testi veya tek yönlü varyans analizi kullanıldı. Nitel değişkenler χ^2 veya Fisher'in kesin testiyle analiz edildi. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi uygulandı. $p < 0.05$ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edildi.

İPA tanısına göre yapılan analizlerde tablolarda yer alan harflendirmeler ikili karşılaştırma ("pairwise comparison") sonuçlarını ifade edecek şekilde belirtildi. Örneğin 'a b b' şeklindeki harflendirme ilk grubun diğerlerinden farklı olduğunu, ikinci ve üçüncü gruplar arası fark olmadığını ifade etti. 'a ab b' şeklindeki harflendirme ise ilk grupla üçüncü grubun farklı olduğunu, ikinci grubun diğer gruplarla benzer olduğunu ifade etti.

4. BULGULAR

Araştırmaya 160 İPA tanılı hasta (97 erkek ve 63 kadın) dahil edildi. Yaş ortalaması 51.39 ± 14.27 yıl ve ortancası 54 (aralık 19 - 82) yıl olarak saptandı. EORTC/MSG ölçütlerine göre; 1 (%0.6) hastada kanıtlanmış (proven) İPA, 51 (%31.9) hastada yüksek olasılıklı (probable) İPA, 87 (%54.4) hastada düşük olasılıklı (possible) İPA ve 21 (%13.1) hastada sınıflandırılamayan İPA vardı. Altı (%3.8) hastada daha önce de İPA geçirme öyküsü vardı (Tablo 4).

Tablo 4. Genel Özelliklerin Dağılımı

Genel Özellikler	**Sayı**	**(%)**
Cinsiyet		
Erkek	97	(60.6)
Kadın	63	(39.4)
İPA tanısı		
Kanıtlanmış (proven)	1	(0.6)
Yüksek olasılıklı (probable)	51	(31.9)
Düşük olasılıklı (possible)	87	(54.4)
Sınıflandırılamayan	21	(13.1)
Mikolojik kanıt		
Kanıtlanmış İPA için pozitif kültür	1	(0.6)
Var	57	(35.6)
Klinik (radyolojik) kanıt	144	(90.0)
İPA geçirme öyküsü	6	(3.8)

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz.

127 (%79.4) hastada toraks BT'de nodüle rastlandı. 34 (%21.3) hastada kavite görülürken, hiçbir hastada hava-hilal bulgusuna rastlanmadı. Toraks BT'de saptanan bulgular Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Toraks BT Bulgularının Dağılımı

Toraks BT Bulguları	**Sayı**	**(%)**
Buzlu cam opasitesi	124	(77.5)
Kavite	34	(21.3)
Kama şeklinde konsolidasyon	2	(1.3)
Halo bulgusu	5	(3.1)
Kitle	9	(5.6)
Sentrilobüler nodül	24	(15.0)
Tek nodül	90	(56.3)
Birden fazla nodül	37	(23.1)
Yamasal infiltrasyon	36	(22.5)
Kalınlaşma (hava yolları)	73	(45.6)
Tomurcuklanmış ağaç bulgusu	37	(23.1)
Plevral efüzyon	74	(46.3)
Atelektazi	62	(38.8)

BT: Bilgisayarlı tomografi.

120 (%75) hastada hematolojik tanı vardı. 38 (%23.8) hastada alojenik HKH nakli, 25 (%15.6) hastada otolog HKH nakli öyküsü vardı. 32 (%20) hasta MM, 29 (%18.1) hasta AML ve 22 (%13.8) hasta non-Hodgkin lenfoma tanısıyla izleniyordu. Ek hastalıklar Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Ek Hastalıkların Dağılımı

Hastalık	**Sayı**	**(%)**
GVHH	16	(10)
Primer myelofibroz	2	(1.3)
T ya da B hücresi baskılayıcı ajanla tedavi	5	(3.1)
Uzamış kortikosteroid kullanımı	9	(5.6)
Solid organ tümörü	9	(5.6)
Sistemik mastositoz	1	(0.6)
Fanconi aplastik anemisi	1	(0.6)
Kronik myeloid lösemi	3	(1.9)
Karaciğer nakil öyküsü	2	(1.3)
Renal nakil öyküsü	6	(3.8)
Aplastik anemi	2	(1.3)
Kronik lenfositer lösemi	4	(2.5)
Myelodisplastik sendrom	9	(5.6)
Multipl myelom	32	(20)
Hodgkin lenfoması	7	(4.4)
Non-Hodgkin lenfoma	22	(13.8)
ALL	11	(6.9)
AML	29	(18.1)
Hematolojik tanı	120	(75)
Otolog HKH nakli öyküsü	25	(15.6)
Alojenik HKH nakli öyküsü	38	(23.8)
Sınıflandırmalar dışında hastalık	8	(5)
Pnömotoraks geçirme öyküsü	1	(0.6)
Kistik fibroz+Bronşiyektazi	1	(0.6)
Karaciğer sirozu	2	(1.3)
Diğer	4	(2.5)

GVHH: Graft *versus* host hastalığı, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloblastik lösemi, HKH: Hematopetik kök hücre.

11 (%6.9) hastada doku kültürü yapılmıştı, bunların birinde *Aspergillus* cinsinden küf üremesi oldu. Kanıtlanmış (proven) İPA grubundaki primer antifungal profilaksi almayan KLL tanılı bu hastanın BAL GM değeri 7.3 ODİ, kan GM değeri 5.6 ODİ olarak saptandı. 56 (%35.0) hastada sitolojik inceleme yapılmıştı. Bunların 29 (%51.8)'unda herhangi bir özellik saptanmazken, 16 (%28.6) hastada çok miktarda polimorfonükleer lökosite (PNL) rastlandı. Sitolojik incelemede 4 hastada nekrotik hücre artıkları içeren lavaj ve 5 hastada atipik hücre saptandı. BAL, 55 (%34.4) hastaya uygulanmıştı. Bir hastada *Aspergillus* cinsinden küf ve bir

hastada *A. fumigatus* kompleksi üremesi vardı. Tüm hastaların balgamlarında mantar kültürü yapılmıştı. 15 (%9.4) hastada *Aspergillus* spp., 2 (%1.3) hastada *A. flavus*, 1 (%0.6) hastada *A. niger* ve 2 (%1.3) hastada *A. fumigatus* kompleksi üremesi vardı. BAL GM ODİ değeri 20 hastada vardı; ortalaması 2.53 ± 2.72 ve ortancası 1.54 (aralık 0 - 8) olarak bulundu. Tüm hastalarda kan GM ODİ değeri vardı; ortalaması 0.71 ± 1.79 ve ortancası 0 (aralık 0 - 10.36) olarak bulundu. Kanıtlanmış İPA tanılı hasta haricinde BAL GM pozitifliği saptanan hastaların yalnızca üçünde eşzamanlı kan GM pozitifliği saptandı. Bu değerler eşliğinde 119 (%74.4) hasta GM negatif ve 41 (%25.6) hasta GM pozitif olarak belirlendi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalardan Alınan Örneklerin ve İnceleme Sonuçlarının Dağılımı

Örnekler ve İnceleme Sonuçları	**Sayı**	**(%)**
Doku kültürü (n=11)		
Üreme yok	10	(90.9)
Aspergillus spp.	1	(9.1)
Sitolojik inceleme (n=56)		
Özellik yok	29	(51.8)
Hiposellüler	1	(1.8)
Az PNL	1	(1.8)
Çok PNL	16	(28.6)
Makrofajlar	3	(5.4)
Mikst tipte inflamatuar hücreler	5	(8.9)
Yaygın mantar hifleri	1	(1.8)
Nekrotik hücre artıkları içeren lavaj	4	(7.1)
Atipik hücre	5	(8.9)
BAL mantar kültürü (n=55)		
Üreme yok	53	(96.4)
Aspergillus sp.	1	(1.8)
Aspergillus fumigatus kompleksi	1	(1.8)
Balgam mantar kültürü (n=160)		
Üreme yok	140	(87.5)
Aspergillus spp.	15	(9.4)
Aspergillus flavus	2	(1.3)
Aspergillus niger	1	(0.6)
Aspergillus fumigatus kompleksi	2	(1.3)
GM değeri (Kan ve BAL) (n=160)		
Negatif	119	(74.4)
Pozitif	41	(25.6)

PNL: Polimorfonükleer lökositler, BAL: Bronkoalveoler lavaj, GM: Galaktomannan.

Hastaların 71 (%44.4)'i antifungal profilaksi altındaydı. Bunlardan 42 (%26.3)'si primer, 29 (%18.1)'u ise sekonder antifungal profilaksi alıyordu. 88 (%55) hastada başlanan antifungal tedavide değişiklik yapılmazken, 56 (%35) hastada bir kez, 14 (%8.8) hastada iki kez ve 2

(%1.3) hastada üç kez tedavi değiştirildi. L-AmB 75 (%46.9) hastada ilk tercih olarak en sık kullanılan antifungaldi. İlk kullanılan antifungal 1 (%0.6) hastada ilaç etkileşimi, 1 (%0.6) hastada ilaç temin edilememesi, 51 (%31.9) hastada tedaviye yanıt alınamaması ve 19 (%11.9) hastada yan etki gelişmesi nedeniyle değiştirildi. En sık görülen yan etkiler 5 (%3.1)'er hastayla alerji ve görsel halüsinasyondu. İkinci tercih olarak 28 (%17.5) hastada vorikonazol ve 27 (%16.9) hastada L-AmB seçilirken, 2 hastaya kombinasyon tedavisi verilmişti. İkinci tercih olarak kullanılan antifungal 11 (%6.9) hastada tedaviye yanıt alınamaması ve 5 (%3.1) hastada yan etki nedeniyle değiştirilmişti. Üçüncü tercih olarak ikisi kombinasyon olmak üzere sekiz farklı tedavi verildiği görüldü. Üçüncü tercih olarak kullanılan antifungal 2 (%1.3) hastada tedaviye yanıt alınamaması nedeniyle değiştirilmişti. Bu hastalardan birine dördüncü tedavi olarak L-AmB ve diğerine vorikonazol verilmişti (Tablo 8).

Tablo 8. Hastalara Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

Uygulanan Tedavi	**Sayı**	**(%)**
Primer antifungal profilaksi (n=42)		
Flukonazol	18	(11.3)
Mikafungin	1	(0.6)
Posakonazol	22	(13.8)
Vorikonazol	1	(0.6)
Sekonder antifungal profilaksi (n=29)		
Posakonazol	23	(14.4)
Vorikonazol	6	(3.8)
Antifungal tedavi değişimi		
Bir kez	56	(35)
İki kez	14	(8.8)
Üç kez	2	(1.3)
Tedavide ilk kullanılan antifungal ajan		
Kaspofungin	23	(14.4)
L-AmB	75	(46.9)
Mikafungin	3	(1.9)
Vorikonazol	59	(36.9)
Tedavide ilk kullanılan antifungalin değişim nedeni		
İlaç etkileşimi	1	(0.6)
İlaç temin edilememesi	1	(0.6)
Tedaviye yanıt alınamaması	51	(31.9)
Yan etki gelişimesi	19	(11.9)
Tedavide ilk kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki		
Alerji	5	(3.1)
Bulantı	1	(0.6)
Görsel halüsinasyon	5	(3.1)
Hepatotoksisite	3	(1.9)
Hipopotasemi	2	(1.3)
Nefrotoksisite	3	(1.9)

Tedavide ikinci kullanılan antifungal ajan		
Kaspofungin	15	(9.4)
L-AmB	27	(16.9)
Vorikonazol	28	(17.5)
L-AmB + Kaspofungin	1	(0.6)
L-AmB + Anidulafungin	1	(0.6)
Tedavide ikinci kullanılan antifungalin değişim nedeni		
Tedaviye yanıt alınamaması	11	(6.9)
Yan etki gelişimesi	5	(3.1)
Tedavide ikinci kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki		
Alerji	1	(0.6)
Hepatotoksisite	1	(0.6)
Hipopotasemi	1	(0.6)
Nefrotoksisite	2	(1.3)
Tedavide üçüncü kullanılan antifungal ajan		
Kaspofungin	2	(1.3)
Düşük doz L-AmB	1	(0.6)
L-AmB	2	(1.3)
Mikafungin	2	(1.3)
Vorikonazol	2	(1.3)
Anidulafungin	1	(0.6)
L-AmB + Kaspofungin	4	(2.5)
Vorikonazol + Kaspofungin	2	(1.3)
Tedavide üçüncü kullanılan antifungalin değişim nedeni		
Tedaviye yanıt alınamaması	2	(1.3)
Tedavide dördüncü kullanılan antifungal ajan		
L-AmB	1	(0.6)
Vorikonazol	1	(0.6)

L-AmB: Lipozomal amfoterisin B.

Toplam 107 (%66.9) olgu fatal seyretmişti. Ortalama ölüm zamanı 205.28 ± 286.57 gün ve ortanca ölüm zamanı 90 (aralık 4 - 1440) gün olarak saptandı. 76 (%47.5) hasta ilk 6 ay, 14 (%8.8) hasta >6 ay - 1 yıl aralığında ve 17 (%10.6) hasta 1 yıldan sonra yaşamını yitirmişti. Ölüm nedeni 48 (%30) hastada İPA, 32 (%20) hastada infeksiyon dışı komplikasyonlar, 38 (%23.8) hastada altta yatan hastalığın kontrol altına alınamaması ve 39 (%24.4) hastada araya giren İPA dışı infeksiyonların kontrol altına alınamaması olarak belirlendi. En sık İPA dışı infeksiyonu 20 (%12.5) hastada ortaya çıkan sepsis oluşturmuştu (Tablo 9).

Tablo 9. Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı

Özellik	**Sayı**	**(%)**
Fatalite hızı	107	(66.9)
0 - 6 ay	76	(47.5)
>6 ay - 1 yıl	14	(8.8)
>1 yıl	17	(10.6)
Ölüm nedeni*		
İPA	48	(30)
İnfeksiyon dışı komplikasyonlar	32	(20)
Altta yatan hastalık	38	(23.8)
Araya giren İPA dışı infeksiyonlar	39	(24.4)
CMV hastalığı	7	(4.4)
PCP	13	(8.1)
Mukormikoz	2	(1.3)
Sepsis	20	(12.5)
COVID-19 pnömonisi	3	(1.9)

*Bazı hastalarda birden fazla ölüm nedeni/infeksiyon vardı.
İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, CMV: Sitomegalovirus, PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, COVID-19: Koronavirus hastalığı-2019.

Hastalar İPA tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. İPA Tanısına Göre Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu

	Yaş (Yıl)		
İPA Tanısı	**Ortalama ± Standard Sapma**	**Ortanca (En Küçük - En Büyük)**	***p***
Kanıtlanmış & Yüksek olasılıklı (n=52)	52.08 ± 14.66	54 (19 - 82)	0.431
Düşük olasılıklı (n=87)	51.90 ± 13.78	54 (19 - 77)	
Sınıflandırılamayan (n=21)	47.62 ± 15.36	49 (20 - 77)	

Hastalar İPA tanı gruplarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında cinsiyet ve İPA öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Sınıflandırılamayan İPA grubundaki 6 (%28.6) hastada mikolojik kanıt ve 5 (%23.8) hastada klinik kanıt vardı (Tablo 11).

Tablo 11. İPA Tanısına Göre Genel Özelliklerin Dağılımı

	İPA Tanısı						
	Kanıtlanmış & Yüksek Olasılıklı (n=52)		Düşük Olasılıklı (n=87)		Sınıflandırılamayan (n=21)		
Genel Özellikler	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Cinsiyet							
Erkek	33	(63.5)	55	(63.2)	9	(42.9)	0.202
Kadın	19	(36.5)	32	(36.8)	12	(57.1)	
Mikolojik kanıt							
Kanıtlanmış İPA için pozitif kültür	1	(1.9)	0	-	0	-	**<0.001**
Var	51	(98.1) [a]	0	- [b]	6	(28.6)[c]	
Klinik (radyolojik) kanıt	52	(100.0) [a]	87	(100.0) [a]	5	(23.8)[b]	**<0.001**
İPA geçirme öyküsü	3	(5.8)	3	(3.4)	0	-	0.490

a, b, c: Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade etmektedir.
İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz.

Sınıflandırılamayan İPA grubunda toraks BT'de nodül görülme oranı diğer İPA gruplarından daha düşük olarak saptandı (p<0.001). İPA tanı grupları arasında diğer toraks BT bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. İPA Tanısına Göre Toraks BT Bulgularının Dağılım

	İPA Tanısı						
	Kanıtlanmış & Yüksek Olasılıklı (n=52)		Düşük Olasılıklı (n=87)		Sınıflandırılamayan (n=21)		
Toraks BT Bulguları	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Buzlu cam opasitesi	42	(80.9)	66	(75.9)	16	(76.2)	0.789
Kavite	17	(32.7)	14	(16.1)	3	(14.3)	0.051
Kama şeklinde konsolidasyon	0	-	2	(2.3)	0	-	0.428
Halo bulgusu	1	(1.9)	4	(4.6)	0	-	0.461
Kitle	3	(5.8)	6	(6.9)	0	-	0.468
Sentrilobüler nodül	11	(21.2)	9	(10.3)	4	(19)	0.193
Tek nodül	27	(51.9)[a]	60	(69.0)[a]	3	(14.3)[b]	**<0.001**
Birden fazla nodül	18	(34.6)	19	(21.8)	0	-	
Yamasal infiltrasyon	11	(21.2)	21	(24.1)	4	(19)	0.847
Kalınlaşma (hava yolları)	27	(51.9)	38	(43.7)	8	(38.1)	0.486
Tomurcuklanmış ağaç bulgusu	15	(28.8)	20	(23.0)	2	(9.5)	0.208
Plevral efüzyon	27	(51.9)	39	(44.8)	8	(38.1)	0.521
Atelektazi	18	(34.6)	37	(42.5)	7	(33.3)	0.561

a, b, c: Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade etmektedir.
İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, BT: Bilgisayarlı tomografi.

GVHH oranı, kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda düşük olasılıklı İPA grubundan daha yüksek bulundu (p=0.042). Hematolojik tanı oranı, düşük olasılıklı İPA

grubunda sınıflandırılamayan İPA grubundan daha yüksek olarak bulundu (*p*=0.001). Sınıflandırmalar dışında hastalık oranı, düşük olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan daha düşük olarak bulunurken (*p*=0.001); karaciğer sirozu oranı, sınıflandırılamayan İPA grubundaki hastalarda diğer hastalardan daha yüksek olarak bulundu (*p*=0.001) (Tablo 13).

Tablo 13. İPA Tanısına Göre Ek Hastalıkların Dağılımı

	İPA Tanısı						
	Kanıtlanmış & Yüksek Olasılıklı (n=52)		**Düşük Olasılıklı (n=87)**		**Sınıflandırılamayan (n=21)**		
Hastalık	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
GVHH	9	(17.3)[a]	4	(4.6) [b]	3	(14.3)[ab]	**0.042**
Primer myelofibroz	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	0.793
T ya da B hücresi baskılayıcı ajanla tedavi	4	(7.7)	1	(1.1)	0	-	0.068
Uzamış kortikosteroid kullanımı	3	(5.8)	3	(3.4)	3	(14.3)	0.154
Solid organ tümörü	1	(1.9)	5	(5.7)	3	(14.3)	0.116
Sistemik mastositoz	0	-	1	(1.1)	0	-	0.656
Fanconi aplastik anemisi	1	(1.9)	0	-	0	-	0.352
Kronik myeloid lösemi	2	(3.8)	0	-	1	(4.8)	0.156
Karaciğer nakil öyküsü	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	0.793
Renal nakil öyküsü	3	(5.8)	1	(1.1)	2	(9.5)	0.125
Aplastik anemi	0	-	2	(2.3)	0	-	0.428
Kronik lenfositer lösemi	2	(3.8)	2	(2.3)	0	-	0.625
Myelodisplastik sendrom	1	(1.9)	6	(6.9)	2	(9.5)	0.331
Multipl myelom	8	(15.4)	22	(25.3)	2	(9.5)	0.161
Hodgkin lenfoması	2	(3.8)	5	(5.7)	0	-	0.500
Non-Hodgkin lenfoma	8	(15.4)	12	(13.8)	2	(9.5)	0.805
ALL	2	(3.8)	7	(8.0)	2	(9.5)	0.559
AML	10	(19.2)	18	(20.7)	1	(4.8)	0.228
Hematolojik tanı	36	(69.2)[ab]	74	(85.1)[b]	10	(47.6)[a]	**0.001**
Otolog HKH nakli öyküsü	9	(17.3)	14	(16.1)	2	(9.5)	0.698
Alojenik HKH nakli öyküsü	15	(28.8)	18	(20.7)	5	(23.8)	0.550
Sınıflandırmalar dışında hastalık	4	(7.7) [a]	0	- [b]	4	(19.0)[a]	**0.001**
Pnömotoraks geçirme öyküsü	0	-	0	-	1	(4.8)	0.051
Kistik fibroz+Bronşiyektazi	0	-	0	-	1	(4.8)	0.051
Karaciğer sirozu	0	- [a]	0	-[a]	2	(9.5)[b]	**0.001**
Diğer	4	(7.7)[a]	0	-[b]	0	-[b]	**0.014**

a, b, c: Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade etmektedir.
İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, GVHH: Graft *versus* host hastalığı, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, HKH: Hematopoetik kök hücre.

Kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda balgam kültüründe 12 (%23.1) hastada *Aspergillus* cinsinden küf, 2 (%3.8) hastada *A. flavus*, 1 (%1.9) hastada *A. niger* ve 2 (%3.8) hastada *A. fumigatus* kompleksi üremesi olurken, sınıflandırılamayan İPA grubunda 3 (%14.3) hastada *Aspergillus* cinsinden küf üremesi vardı. Balgam mantar kültüründe üreme oranı düşük olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan daha düşük olarak saptandı (p<0.001). Kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda 37 (%71.2) hasta ve sınıflandırılamayan İPA grubunda 4 (%19) hasta GM pozitifken, düşük olasılıklı İPA grubunda tüm hastaların GM negatif olduğu görüldü (p<0.001) (Tablo 14).

Tablo 14. İPA Tanısına Göre Hastalardan Alınan Örneklerin ve İnceleme Sonuçlarının Dağılımı

	İPA Tanısı						
	Kanıtlanmış & Yüksek Olasılıklı (n=52)		**Düşük Olasılıklı (n=87)**		**Sınıflandırılamayan (n=21)**		
Örnekler ve İnceleme Sonuçları	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Doku kültürü	2	(3.8)	8	(9.2)	1	(4.8)	0.444
Üreme yok	1	(50)	8	(100)	1	(100)	0.084
Aspergillus spp.	1	(50)	0	-	0	-	
Sitolojik inceleme	22	(42.3)	25	(28.7)	9	(42.9)	0.193
Özellik yok	8	(36.4)	16	(64)	5	(55.6)	0.140
Hiposelüler	0	-	0	-	1	(11.1)	
Az PNL	1	(4.5)	0	-	0	-	
Çok PNL	9	(40.9)	6	(24)	1	(11.1)	
Makrofajlar	2	(9.1)	1	(4)	0	-	
Mikst tipte inflamatuar hücreler	2	(9.1)	2	(8)	1	(11.1)	
Yaygın mantar hifleri	0	-	0	-	1	(11.1)	
Nekrotik hücre artıkları içeren lavaj	1	(4.5)	1	(4)	2	(22.2)	0.159
Atipik hücre	1	(4.5)	3	(12)	1	(11.1)	0.650
BAL mantar kültürü	25	(48.1)[a]	21	(24.1)[b]	9	(42.9)[ab]	**0.011**
Üreme yok	24	(96)	21	(100)	8	(88.9)	0.172
Aspergillus spp.	1	(4)	0	-	0	-	
Aspergillus fumigatus kompleksi	0	-	0	-	1	(11.1)	
Balgam mantar kültürü	52	(100)	87	(100)	21	(100)	
Üreme yok	35	(67.3)[a]	87	(100)[b]	18	(85.7)[a]	**<0.001**
Aspergillus spp.	12	(23.1)	0	-	3	(14.3)	
Aspergillus flavus	2	(3.8)	0	-	0	-	
Aspergillus niger	1	(1.9)	0	-	0	-	
Aspergillus fumigatus kompleksi	2	(3.8)	0	-	0	-	
GM değeri	52	(100)	87	(100)	21	(100)	
Negatif	15	(28.8)	87	(100)	17	(81)	**<0.001**
Pozitif	37	(71.2)[a]	0	-[b]	4	(19)[c]	

a, b, c: Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade etmektedir.
İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, PNL:Polimorfonükleer lökosit, BAL: Bronkoalveoler lavaj, GM: Galaktomannan.

Antifungal tedavi değişimi yapılmayan hastaların oranı, kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan daha düşük olarak bulundu (p<0.001). Buna paralel olarak ilk

kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamama (p=0.001) ve ikinci kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamama (p=0.040) oranları, kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan daha yüksek olarak saptandı. İkinci tedavide L-AmB kullanım oranı yine kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan daha yüksek olarak bulundu (p=0.001) (Tablo 15).

Tablo 15. İPA Tanısına Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

	İPA Tanısı						
	Kanıtlanmış & Yüksek Olasılıklı (n=52)		**Düşük Olasılıklı (n=87)**		**Sınıflandırılamayan (n=21)**		
Uygulanan Tedavi	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Primer antifungal profilaksi	15	(18.8)	24	(27.5)	3	(14.3)	0.460
Almıyor	37	(71.2)	63	(72.4)	18	(85.7)	
Flukonazol	5	(9.6)	13	(14.9)	0	-	
Mikafungin	1	(1.9)	0	-	0	-	
Posakonazol	9	(17.3)	10	(11.5)	3	(14.3)	
Vorikonazol	0	-	1	(1.1)	0	-	
Sekonder antifungal profilaksi	11	(21.1)	16	(18.4)	2	(9.6)	0.532
Almıyor	41	(78.8)	71	(81.6)	19	(90.5)	
Posakonazol	10	(19.2)	12	(13.8)	1	(4.8)	
Vorikonazol	1	(1.9)	4	(4.6)	1	(4.8)	
Antifungal tedavi değişimi	37	(71.2)	30	(34.5)	5	(23.8)	
Yapılmadı	15	(28.8)[a]	57	(65.5)[b]	16	(76.2)[b]	**<0.001**
Bir kez	27	(51.9)	24	(27.6)	5	(23.8)	
İki kez	8	(15.4)	6	(6.9)	0	-	
Üç kez	2	(3.8)	0	-	0	-	
Tedavide ilk kullanılan antifungal ajan	52	(100)	87	(100)	21	(100)	0.112
Kaspofungin	2	(3.8)	17	(19.5)	4	(19)	
L-AmB	24	(46.2)	40	(46)	11	(52.4)	
Mikafungin	1	(1.9)	1	(1.1)	1	(4.8)	
Vorikonazol	25	(48.1)	29	(33.3)	5	(23.8)	
Tedavide ilk kullanılan antifungalin değişim nedeni	37	(71.2)	30	(34.5)	5	(23.8)	**0.001**
Yapılmadı	15	(28.8)	57	(65.5)	16	(76.2)	
İlaç etkileşimi	1	(1.9)	0	-	0	-	
İlaç temin edilememesi	0	-	1	(1.1)	0	-	
Tedaviye yanıt alınamama	29	(55.8)[a]	18	(20.7)[b]	4	(19.0)[b]	
Yan etki gelişimi	7	(13.5)	11	(12.6)	1	(4.8)	
Tedavide ilk kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki	7	(13.5)	11	(12.6)	1	(4.8)	0.369
Alerji	0	-	5	(5.7)	0	-	
Bulantı	1	(1.9)	0	-	0	-	

Görsel halüsinasyon	3	(5.8)	2	(2.3)	0	-	
Hepatotoksisite	2	(3.8)	1	(1.1)	0	-	
Hipopotasemi	0	-	2	(2.3)	0	-	
Nefrotoksisite	1	(1.9)	1	(1.1)	1	(4.8)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungal ajan	37	(71.2)	30	(34.5)	5	(23.8)	
Kaspofungin	6	(11.5)	9	(10.3)	0	-	
L-AmB	16	(30.8)[a]	11	(12.6)[b]	0	-[b]	**0.001**
Vorikonazol	13	(25.0)	10	(11.5)	5	(23.8)	
L-AmB + Kaspofungin	1	(1.9)	0	-	0	-	
L-AmB + Anidulafungin	1	(1.9)	0	-	0	-	
Tedavide ikinci kullanılan antifungalin değişim nedeni	10	(19.2)	6	(6.9)	0	-	
Tedaviye yanıt alınamama	8	(15.4)[a]	3	(3.4)[b]	0	-[b]	**0.400**
Yan etki gelişimi	2	(3.8)	3	(3.4)	0	-	
Tedavide ikinci kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki	2	(3.8)	3	(3.4)	0	-	
Alerji	0	-	1	(1.1)	0	-	0.570
Hepatotoksisite	1	(1.9)	0	-	0	-	
Hipopotasemi	1	(1.9)	0	-	0	-	
Nefrotoksisite	0	-	2	(2.3)	0	-	
Tedavide üçüncü kullanılan antifungal ajan	10	(19.2)	6	(6.9)	0	-	
Kaspofungin	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	
Düşük doz L-AmB	0	-	1	(1.1)	0	-	
L-AmB	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	
Mikafungin	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	0.399
Vorikonazol	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	
Anidulafungin	0	-	1	(1.1)	0	-	
L-AmB + Kaspofungin	4	(7.7)	0	-	0	-	
Vorikonazol + Kaspofungin	2	(3.8)	0	-	0	-	
Tedavide üçüncü kullanılan antifungalin değişim nedeni	2	(3.8)	0	-	0	-	0.122
Tedaviye yanıt alınamama	2	(3.8)	0	-	0	-	
Tedavide dördüncü kullanılan antifungal	2	(3.8)	0	-	0	-	
L-AmB	1	(1.9)	0	-	0	-	0.379
Vorikonazol	1	(1.9)	0	-	0	-	

a, b, c: Aynı harfler gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını ifade etmektedir.

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, L-AmB: Lipozomal amfoterisin B.

Kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda 36 (%69.2) olgu fatal seyrederken, düşük olasılıklı İPA grubunda 56 (%64.4) olgu ve sınıflandırılamayan İPA grubunda 15 (%71.4) olgu fatal seyretti. İPA tanı grupları arasında fatalite hızı, ölüm zamanı ve nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo 16. İPA Tanısına Göre Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı

	İPA Tanısı						
	Kanıtlanmış & Yüksek Olasılıklı (n=52)		**Düşük Olasılıklı (n=87)**		**Sınıflandırılamayan (n=21)**		
Özellik	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Fatalite hızı	36	(69.2)	56	(64.4)	15	(71.4)	0.751
Ölüm zamanı							
0 - 6 ay	27	(51.9)	38	(43.7)	11	(52.4)	0.977
>6 ay - 1 yıl	4	(7.7)	8	(9.2)	2	(9.5)	
>1 yıl	5	(9.6)	10	(11.5)	2	(9.5)	
Ölüm nedeni*							
İPA	22	(42.3)	22	(25.3)	4	(19)	0.053
İnfeksiyon dışı komplikasyonlar	10	(19.2)	18	(20.7)	4	(19)	0.972
Altta yatan hastalık	9	(17.3)	23	(26.4)	6	(28.6)	0.405
Araya giren İPA dışı infeksiyonlar	12	(23.1)	22	(25.3)	5	(23.8)	0.956
CMV hastalığı	3	(5.8)	2	(2.3)	2	(9.5)	0.291
PCP	5	(9.6)	7	(8)	1	(4.8)	0.789
Mukormikoz	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	0.793
Sepsis	6	(11.5)	11	(12.6)	3	(14.3)	0.948
COVID-19 pnömonisi	2	(3.8)	1	(1.1)	0	-	0.417

* Bazı hastalarda birden fazla ölüm nedeni/infeksiyon vardı.

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, CMV: Sitomegalovirus, PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, COVID-19: Koronavirus hastalığı 2019.

Hastalar mikolojik kanıt varlığına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 17).

Tablo 17. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu

		Yaş (Yıl)		
Mikolojik kanıt	**Sayı**	**Ortalama ± Standard Sapma**	**Ortanca (En Küçük - En Büyük)**	***p***
Yok	102	51.05 ± 14.04	53 (19 - 77)	0.687
Var	58*	52.00 ± 14.76	54 (19 - 82)	

* Bir hastadaki kanıtlanmış İPA için pozitif kültür dahil.

Mikolojik kanıt olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, klinik kanıt varlığı ve daha önce de İPA geçirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 18).

Tablo 18. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Genel Özelliklerin Dağılımı

	Mikolojik Kanıt				
	Yok (n=102)		**Var (n=58)***		
Genel Özellikler	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Cinsiyet					
Erkek	60	(58.8)	37	(63.8)	0.653
Kadın	42	(41.2)	21	(36.2)	
İPA tanısı					
Kanıtlanmış	0	-	1	(1.7)	**<0.001**
Yüksek olasılıklı	0	-	51	(87.9)	
Düşük olasılıklı	87	(85.3)	0	-	
Sınıflandırılamayan	15	(14.7)	6	(10.3)	
Klinik (radyolojik) kanıt	90	(88.2)	54	(93.1)	0.476
İPA geçirme öyküsü	3	(2.9)	3	(5.2)	0.669

*Bir hastadaki kanıtlanmış İPA için pozitif kültür dahil.
İPA:İnvazif pulmoner aspergilloz.

Toraks BT'de kavite saptanma oranı mikolojik kanıt olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek olarak saptandı (p=0.037). Diğer toraks BT bulguları açısından mikolojik kanıt olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 19).

Tablo 19. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Toraks BT Bulgularının Dağılımı

	Mikolojik Kanıt				
	Yok (n=102)		**Var (n=58)***		
Toraks BT Bulguları	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Buzlu cam opasitesi	78	(76.5)	46	(79.3)	0.829
Kavite	16	(15.7)	18	(31)	**0.037**
Kama şeklinde konsolidasyon	2	(2)	0	-	0.535
Halo bulgusu	4	(3.9)	1	(1.7)	0.654
Kitle	6	(5.9)	3	(5.2)	1.000
Sentrilobüler nodül	11	(10.8)	13	(22.4)	0.080
Tek nodül	62	(60.8)	28	(48.3)	0.175
Birden fazla nodül	19	(18.6)	18	(31)	
Yamasal infiltrasyon	23	(22.5)	13	(22.4)	1.000
Kalınlaşma (hava yolları)	43	(42.2)	30	(51.7)	0.243
Tomurcuklanmış ağaç bulgusu	20	(19.6)	17	(29.3)	0.228
Plevral efüzyon	46	(45.1)	28	(48.3)	0.698
Atelektazi	43	(42.2)	19	(32.8)	0.315

*Bir hastadaki kanıtlanmış İPA için pozitif kültür dahil.
BT: Bilgisayarlı tomografi.

GVHH (p=0.010) ve sınıflandırılmalar dışında hastalık (p=0.027) görülme oranları mikolojik kanıt olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek olarak saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Ek Hastalıkların Dağılımı

	Mikolojik Kanıt				
	Yok (n=102)		**Var (n=58)***		
Hastalık	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
GVHH	5	(4.9)	11	(19.0)	**0.010**
Primer myelofibroz	1	(1.0)	1	(1.7)	1.000
T ya da B hücresi baskılayıcı ajanla tedavi	1	(1.0)	4	(6.9)	0.058
Uzamış kortikosteroid kullanımı	5	(4.9)	4	(6.9)	0.724
Solid organ tümörü	6	(5.9)	3	(5.2)	1.000
Sistemik mastositoz	1	(1.0)	0	-	1.000
Fanconi aplastik anemisi	0	-	1	(1.7)	0.362
Kronik myeloid lösemi	1	(1.0)	2	(3.4)	0.298
Karaciğer nakil öyküsü	1	(1.0)	1	(1.7)	1.000
Renal nakil öyküsü	3	(2.9)	3	(5.2)	0.669
Aplastik anemi	2	(2.0)	0	-	0.535
Kronik lenfositer lösemi	2	(2.0)	2	(3.4)	0.621
Myelodisplastik sendrom	6	(5.9)	3	(5.2)	1.000
Multipl myelom	24	(23.5)	8	(13.8)	0.202
Hodgkin lenfoması	5	(4.9)	2	(3.4)	1.000
Non-Hodgkin lenfoma	14	(13.7)	8	(13.8)	1.000
ALL	9	(8.8)	2	(3.4)	0.330
AML	19	(18.6)	10	(17.2)	0.996
Hematolojik tanı	82	(80.4)	38	(65.5)	0.058
Otolog HKH nakli öyküsü	16	(15.7)	9	(15.5)	1.000
Alojenik HKH nakli öyküsü	21	(20.6)	17	(29.3)	0.292
Sınıflandırmalar dışında hastalık	2	(2.0)	6	(10.3)	**0.027**
Pnömotoraks geçirme öyküsü	0	-	1	(1.7)	0.362
Kistik fibroz+Bronşiyektazi	0	-	1	(1.7)	0.362
Karaciğer sirozu	2	(2.0)	0	-	0.535
Diğer	0	-	4	(6.9)	**0.016**

* Bir hastadaki kanıtlanmış İPA için pozitif kültür dahil.

GVHH: Graft *versus* host hastalığı, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, HKH: Hematopoetik kök hücre.

Antifungal tedavi değişimi yapılmayan hastaların oranı, mikolojik kanıt olmayan grupta daha yüksek olarak saptandı (p<0.001). Buna koşut olarak ilk kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamama (p<0.001) ve ikinci kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamama (p=0.032) oranları, mikolojik kanıt olan grupta olmayanlardan daha yüksek olarak saptandı. İlk tercih olarak kaspofungin kullanım oranı, mikolojik kanıt olan hastalarda daha düşük olarak saptandı (p=0.011). İkinci tercih olarak L-AmB ve vorikonazol kullanım oranları mikolojik kanıt olan hastalarda daha yüksek olarak saptandı (p=0.001) (Tablo 21).

Tablo 21. Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

	Mikolojik Kanıt				
	Yok (n=102)		**Var (n=58)***		
Uygulanan Tedavi	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Primer antifungal profilaksi	25	(24.7)	17	(29.3)	
Almıyor	77	(75.5)	41	(70.7)	
Flukonazol	13	(12.7)	5	(8.6)	
Mikafungin	0	-	1	(1.7)	0.308
Posakonazol	11	(10.8)	11	(19.0)	
Vorikonazol	1	(1.0)	0	-	
Sekonder antifungal profilaksi	16	(15.7)	13	(22.4)	
Almıyor	86	(84.3)	45	(77.6)	
Posakonazol	12	(11.8)	11	(19.0)	0.458
Vorikonazol	4	(3.9)	2	(3.4)	
Antifungal tedavi değişimi	33	(32.4)	39	(67.2)	
Yapılmadı	69	(67.6)	19	(32.8)	
Bir kez	27	(26.5)	29	(50)	
İki kez	6	(5.9)	8	(13.8)	**<0.001**
Üç kez	0	-	2	(3.4)	
Tedavide ilk kullanılan antifungal ajan	102	(100)	58	(100)	
Kaspofungin	21	(20.6)	2	(3.4)	
L-AmB	48	(47.1)	27	(46.6)	
Mikafungin	1	(1.0)	2	(3.4)	**0.011**
Vorikonazol	32	(31.4)	27	(46.6)	
Tedavide ilk kullanılan antifungalin değişim nedeni	33	(32.4)	39	(67.2)	
Yapılmadı	69	(67.6)	19	(32.8)	
İlaç etkileşimi	0	-	1	(1.7)	
İlaç temin edilememesi	1	(1.0)	0	-	**<0.001**
Tedaviye yanıt alınamama	20	(19.6)	31	(53.4)	
Yan etki gelişimi	12	(11.8)	7	(12.1)	

Tedavide ilk kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki	12	(11.8)	7	(12.1)	
Alerji	5	(4.9)	0	-	
Bulantı	0	-	1	(1.7)	
Görsel halüsinasyon	2	(2.0)	3	(5.2)	0.226
Hepatotoksisite	1	(1.0)	2	(3.4)	
Hipopotasemi	2	(2.0)	0	-	
Nefrotoksisite	2	(2.0)	1	(1.7)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungal ajan	33	(32.4)	39	(67.2)	
Kaspofungin	9	(8.8)	6	(10.3)	
L-AmB	11	(10.8)	16	(27.6)	**0.001**
Vorikonazol	13	(12.7)	15	(25.9)	
L-AmB + Kaspofungin	0	-	1	(1.7)	
L-AmB + Anidulafungin	0	-	1	(1.7)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungalin değişim nedeni	6	(5.9)	10	(7.2)	
Tedaviye yanıt alınamama	3	(2.9)	8	(13.8)	**0.032**
Yan etki gelişimi	3	(2.9)	2	(3.4)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki	3	(2.9)	2	(3.4)	
Alerji	1	(1.0)	0	-	
Hepatotoksisite	0	-	1	(1.7)	0.265
Hipopotasemi	0	-	1	(1.7)	
Nefrotoksisite	2	(2.0)	0	-	
Tedavide üçüncü kullanılan antifungal ajan	6	(5.9)	10	(7.2)	
Kaspofungin	1	(1.0)	1	(1.7)	
Düşük doz L-AmB	1	(1.0)	0	-	
L-AmB	1	(1.0)	1	(1.7)	
Mikafungin	1	(1.0)	1	(1.7)	0.116
Vorikonazol	1	(1.0)	1	(1.7)	
Anidulafungin	1	(1.0)	0	-	
L-AmB + Kaspofungin	0	-	4	(6.9)	
Vorikonazol + Kaspofungin	0	-	2	(3.4)	
Tedavide üçüncü kullanılan antifungalin değişim nedeni	0	-	2	(3.4)	0.130
Tedaviye yanıt alınamama	0	-	2	(3.4)	
Tedavide dördüncü kullanılan antifungal ajan	0	-	2	(3.4)	
L-AmB	0	-	1	(1.7)	0.168
Vorikonazol	0	-	1	(1.7)	

***** Bir hastadaki kanıtlanmış İPA için pozitif kültür dahil.

L-AmB: Lipozomal amfoterisin B.

Mikolojik kanıt olmayan grupta 67 (%65.7) olgu fatal seyrederken, mikolojik kanıt olan grupta 40 (%69) olgu fatal seyretti. Mikolojik kanıt olan ve olmayan hastalar arasında arasında fatalite hızı, ölüm zamanı ve ölüm nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 22).

Tablo 22. Mikolojik Kanıt Durumuna Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı

	Mikolojik Kanıt				
	Yok (n=102)		**Var (n=58)****		
Özellik	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Fatalite hızı	67	(65.7)	40	(69)	0.803
Ölüm zamanı					
0 - 6 ay	46	(45.1)	30	(51.7)	0.848
>6 ay - 1 yıl	9	(8.8)	5	(8.6)	
>1 yıl	12	(11.8)	5	(8.6)	
Ölüm nedeni*					
İPA	25	(24.5)	23	(39.7)	0.067
İnfeksiyon dışı komplikasyonlar	21	(20.6)	11	(19.0)	0.967
Altta yatan hastalık	26	(25.5)	12	(20.7)	0.622
Araya giren İPA dışı infeksiyonlar	26	(25.5)	13	(22.4)	0.807
CMV hastalığı	3	(2.9)	4	(6.9)	0.256
PCP	8	(7.8)	5	(8.6)	1.000
Mukormikoz	1	(1.0)	1	(1.7)	1.000
Sepsis	13	(12.7)	7	(12.1)	1.000
COVID-19 pnömonisi	1	(1.0)	2	(3.4)	0.298

*Bazı hastalarda birden fazla ölüm nedeni/infeksiyon vardı. **Bir hastadaki kanıtlanmış İPA için pozitif kültür dahil.
İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, CMV: Sitomegalovirus, PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, COVID-19: Koronavirus hastalığı 2019.

Hastalar klinik (radyolojik) kanıt olma durumuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 23).

Tablo 23. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu

		Yaş (Yıl)		
Klinik (Radyolojik) Kanıt	**Sayı**	**Ortalama ± Standard Sapma**	**Ortanca (En Küçük - En Büyük)**	***p***
Yok	16	50.38 ± 15.38	50.5 (20 - 77)	0.764
Var	144	51.51 ± 14.19	54 (19 - 82)	

Klinik (radyolojik) kanıt olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet, mikolojik kanıt varlığı ve İPA geçirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 24).

Tablo 24. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Genel Özelliklerin Dağılımı

	Klinik (Radyolojik) Kanıt				
	Yok (n=16)		**Var (n=144)**		
Genel Özellikler	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Cinsiyet					
Erkek	7	(43.8)	90	(62.5)	0.235
Kadın	9	(56.3)	54	(37.5)	
İPA tanısı					
Kanıtlanmış	0	-	1	(0.7)	**<0.001**
Yüksek olasılıklı	0	-	51	(35.4)	
Düşük olasılıklı	0	-	87	(60.4)	
Sınıflandırılamayan	16	(100)	5	(3.5)	
Mikolojik kanıt					
Kanıtlanmış İPA için pozitif kültür	0	-	1	(0.7)	0.598
Var	4	(25)	53	(36.8)	
İPA geçirme öyküsü	0	-	6	(4.2)	1.000

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz.

Klinik (radyolojik) kanıt olmayan grupta uzamış kortikosteroid kullanımı oranı, daha yüksek olarak saptandı (p=0.048). Klinik kanıt olan ve olmayan hastalar arasında diğer ek hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 25).

Tablo 25. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Ek Hastalıkların Dağılımı

	Klinik (Radyolojik) Kanıt				
	Yok (n=16)		**Var (n=144)**		
Hastalık	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
GVHH	3	(18.8)	13	(9)	0.203
Primer myelofibroz	0	-	2	(1.4)	1.000
T ya da B hücresi baskılayıcı ajanla tedavi	0	-	5	(3.5)	1.000
Uzamış kortikosteroid kullanımı	3	(18.8)	6	(4.2)	**0.048**
Solid organ tümörü	2	(12.5)	7	(4.9)	0.223
Sistemik mastositoz	0	-	1	(0.7)	1.000
Fanconi aplastik anemisi	0	-	1	(0.7)	1.000
Kronik myeloid lösemi	1	(6.3)	2	(1.4)	0.273
Karaciğer nakil öyküsü	0	-	2	(1.4)	1.000
Renal nakil öyküsü	2	(12.5)	4	(2.8)	0.111
Aplastik anemi	0	-	2	(1.4)	1.000
Kronik lenfositer lösemi	0	-	4	(2.8)	1.000
Myelodisplastik sendrom	2	(12.5)	7	(4.9)	0.223
Multipl myelom	2	(12.5)	30	(20.8)	0.741
Hodgkin lenfoması	0	-	7	(4.9)	1.000
Non-Hodgkin lenfoma	2	(12.5)	20	(13.9)	1.000
ALL	2	(12.5)	9	(6.3)	0.303
AML	1	(6.3)	28	(19.4)	0.308
Hematolojik tanı	10	(62.5)	110	(76.4)	0.233
Otolog HKH nakli öyküsü	2	(12.5)	23	(16)	1.000
Alojenik HKH nakli öyküsü	5	(31.3)	33	(22.9)	0.536
Sınıflandırmalar dışında hastalık	0	-	8	(5.6)	1.000
Pnömotoraks geçirme öyküsü	0	-	1	(0.7)	1.000
Kistik fibroz+Bronşiyektazi	0	-	1	(0.7)	1.000
Karaciğer sirozu	0	-	2	(1.4)	1.000
Diğer	0	-	4	(2.8)	1.000

GVHH: Graft *versus* host hastalığı, ALL: Akut lonfoblastik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, HKH: Hematopoetik kök hücre.

Hastalardan alınan örneklerin inceleme sonuçlarını ve kültür sonuçlarını değerlendirdiğimizde klinik kanıt olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 26).

Tablo 26. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Hastalardan Alınan Örneklerin ve İnceleme Sonuçlarının Dağılımı

	Klinik (Radyolojik) Kanıt				
	Yok (n=16)		**Var (n=144)**		
Örnekler ve İnceleme Sonuçları	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Doku kültürü	0	-	11	(7.6)	0.604
Üreme yok	0	-	10	(90.9)	-
Aspergillus spp.	0	-	1	(9.1)	
Sitolojik inceleme	7	(43.8)	49	(34)	0.619
Özellik yok	4	(57.1)	25	(51)	0.198
Hiposelüler	1	(14.3)	0	-	
Az PNL	0	-	1	(2)	
Çok PNL	1	(14.3)	15	(30.6)	
Makrofajlar	0	-	3	(6.1)	
Mikst tipte inflamatuar hücreler	1	(14.3)	4	(8.2)	
Yaygın mantar hifleri	0	-	1	(2)	
Nekrotik hücre artıkları içeren lavaj	2	(28.6)	2	(4.1)	0.072
Atipik hücre	1	(14.3)	4	(8.2)	0.501
BAL mantar kültürü	7	(43.8)	48	(33.3)	0.579
Üreme yok	7	(100)	46	(95.8)	0.860
Aspergillus spp.	0	-	1	(2.1)	
Aspergillus fumigatus kompleksi	0	-	1	(2.1)	
Balgam mantar kültürü	16	(100)	144	(100)	
Üreme yok	14	(87.5)	126	(87.5)	0.946
Aspergillus spp.	2	(12.5)	13	(9)	
Aspergillus flavus	0	-	2	(1.4)	
Aspergillus niger	0	-	1	(0.7)	
Aspergillus fumigatus kompleksi	0	-	2	(1.4)	
GM değeri	16	(100)	144	(100)	
Negatif	13	(81.3)	106	(73.6)	0.763
Pozitif	3	(18.8)	38	(26.4)	

PNL: Polimorfonükleer lökosit, BAL: Bronkoalveoler lavaj, GM: Galaktomannan.

Klinik (radyolojik) kanıt olan hastalarda ilk tedavide vorikonazol başlanma oranı, klinik kanıt olmayan hastalardan daha yüksek bulundu (p=0.034). Klinik (radyolojik) kanıt grupları arasında diğer tedavi özelikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

	Klinik (radyolojik) kanıt				
	Yok (n=16)		**Var (n=144)**		
Uygulanan Tedavi	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Primer antifungal profilaksi	3	(18.8)	39	(27.1)	
Almıyor	13	(81.3)	105	(72.9)	
Flukonazol	0	-	18	(12.5)	
Mikafungin	0	-	1	(0.7)	
Posakonazol	3	(18.8)	19	(13.2)	
Vorikonazol	0	-	1	(0.7)	0.613
Sekonder antifungal profilaksi	2	(12.5)	27	(18.8)	
Almıyor	14	(87.5)	117	(81.3)	0.554
Posakonazol	1	(6.3)	22	(15.3)	
Vorikonazol	1	(6.3)	5	(3.5)	
Antifungal tedavi değişimi	5	(31.3)	67	(46.5)	
Yapılmadı	11	(68.8)	77	(53.5)	
Bir kez	5	(31.3)	51	(35.4)	0.483
İki kez	0	-	14	(9.7)	
Üç kez	0	-	2	(1.4)	
Tedavide ilk kullanılan antifungal ajan	16	(100)	144	(100)	
Kaspofungin	4	(25)	19	(13.2)	
L-AmB	10	(62.5)	65	(45.1)	**0.034**
Mikafungin	1	(6.3)	2	(1.4)	
Vorikonazol	1	(6.3)	58	(40.3)	
Tedavide ilk kullanılan antifungalin değişim nedeni	5	(31.3)	67	(46.5)	
Yapılmadı	11	(68.8)	77	(53.5)	0.814
İlaç etkileşimi	0	-	1	(0.7)	
İlaç temin edilememesi	0	-	1	(0.7)	
Tedaviye yanıt alınamaması	4	(25)	47	(32.6)	
Yan etki gelişmesi	1	(6.3)	18	(12.5)	
Tedavide ilk kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki	1	(6.3)	18	(12.5)	
Alerji	0	-	5	(3.5)	0.723
Bulantı	0	-	1	(0.7)	
Görsel halüsinasyon	0	-	5	(3.5)	
Hepatotoksisite	0	-	3	(2.1)	

Hipopotasemi	0	-	2	(1.4)	
Nefrotoksisite	1	(6.3)	2	(1.4)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungal ajan	5	(31.3)	67	(46.5)	
Kaspofungin	0	-	15	(10.4)	
L-AmB	0	-	27	(18.8)	0.191
Vorikonazol	5	(31.3)	23	(16)	
L-AmB + Kaspofungin	0	-	1	(0.7)	
L-AmB + Anidulafungin	0	-	1	(0.7)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungalin değişim nedeni	0	-	16	(11.1)	
Tedaviye yanıt alınamaması	0	(0,0)	11	(7.6)	0.372
Yan etki gelişmesi	0	(0,0)	5	(3.5)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki	0	-	5	(3.5)	
Alerji	0	-	1	(0.7)	
Hepatotoksisite	0	-	1	(0.7)	0.966
Hipopotasemi	0	-	1	(0.7)	
Nefrotoksisite	0	-	2	(1.4)	
Tedavide üçüncü kullanılan antifungal ajan	0	-	16	(11.1)	
Kaspofungin	0	-	2	(1.4)	
Düşük doz L-AmB	0	-	1	(0.7)	
L-AmB	0	-	2	(1.4)	
Mikafungin	0	-	2	(1.4)	0.982
Vorikonazol	0	-	2	(1.4)	
Anidulafungin	0	-	1	(0.7)	
L-AmB + Kaspofungin	0	-	4	(2.8)	
Vorikonazol + Kaspofungin	0	-	2	(1.4)	
Tedavide üçüncü kullanılan antifungalin değişim nedeni	0	-	2	(1.4)	
Tedaviye yanıt alınamama	0	-	2	(1.4)	1.000
Tedavide dördüncü kullanılan antifungal ajan	0	-	2	(1.4)	
L-AmB	0	-	1	(0.7)	0.894
Vorikonazol	0	-	1	(0.7)	

L-AmB: Lipozomal amfoterisin B.

Klinik kanıt olmayan grupta 13 (%81.3) olgu fatal seyrederken, klinik kanıt olan grupta 94 (%65.3) olgu fatal seyretti. Klinik kanıt olan ve olmayan hasta grupları arasında fatalite hızı, ölüm zamanı ve ölüm sebebi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 28).

Tablo 28. Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı

	Klinik (Radyolojik) Kanıt				
	Yok (n=16)		**Var (n=144)**		
Özellikler	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Fatalite hızı	13	(81.3)	94	(65.3)	0.314
Ölüm zamanı					
0 - 6 ay	9	(56.3)	67	(46.5)	0.628
>6 ay - 1 yıl	2	(12.5)	12	(8.3)	
>1 yıl	2	(12.5)	15	(10.4)	
Ölüm nedeni*					
İPA	3	(18.8)	45	(31.3)	0.396
İnfeksiyon dışı komplikasyonlar	3	(18.8)	29	(20.1)	1.000
Altta yatan hastalık	6	(37.5)	32	(22.2)	0.214
Araya giren İPA dışı infeksiyonlar	5	(31.3)	34	(23.6)	0.542
CMV hastalığı	2	(12.5)	5	(3.5)	0.146
PCP	1	(6.3)	12	(8.3)	1.000
Mukormikoz	0	-	2	(1.4)	1.000
Sepsis	3	(18.8)	17	(11.8)	0.426
COVID-19 pnömonisi	0	-	3	(2.1)	1.000

*Bazı hastalarda birden fazla ölüm nedeni/infeksiyon vardı.
İPA:İnvazif pulmoner aspergilloz, CMV: Sitomegalovirus, PCP: *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, COVID-19: Koronavirus hastalığı 2019.

Fatal seyreden olgularda yaş, halen sağ olan hastalardan daha yüksek olarak bulundu (*p*=0.029) (Tablo 29).

Tablo 29. Mortalite Durumuna Göre Yaşa Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu

		Yaş (Yıl)		
Mortalite	**Sayı**	**Ortalama ± Standard Sapma**	**Ortanca (En Küçük - En Büyük)**	***p***
Hayır	53	47.91 ± 14.02	49 (19 - 74)	**0.029**
Evet	107	53.12 ± 14.14	54 (19 - 82)	

Hastaları mortaliteye göre incelediğimizde ölen ve halen sağ olan hastalar arasında cinsiyet, İPA tanı grupları, mikolojik kanıt varlığı, klinik kanıt varlığı ve İPA geçirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 30).

Tablo 30. Mortalite Durumuna Göre Genel Özelliklerin Dağılımı

	Mortalite				
	Hayır (n=53)		**Evet (n=107)**		
Genel Özellikler	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Cinsiyet					
Erkek	30	(56.6)	67	(62.6)	0.575
Kadın	23	(43.4)	40	(37.4)	
İPA tanısı					
Kanıtlanmış	1	(1.9)	0	-	0.427
Yüksek olasılıklı	15	(28.3)	36	(33.6)	
Düşük olasılıklı	31	(58.5)	56	(52.3)	
Sınıflandırılamayan	6	(11.3)	15	(14)	
Mikolojik kanıt					
Kanıtlanmış İPA için pozitif kültür	1	(1.9)	0	-	0.307
Var	17	(32.1)	40	(37.4)	
Klinik (radyolojik) kanıt	50	(94.3)	94	(87.9)	0.314
İPA geçirme öyküsü	0	-	6	(5.6)	0.179

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz.

Toraks BT'de plevral efüzyon saptanma oranı fatal seyirli olgularda diğer hastalardan daha yüksek olarak saptandı (p=0.018). Ölen ve halen sağ olan hastalar arasında diğer toraks BT bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 31).

Tablo 31. Mortalite Durumuna Göre Toraks BT Bulgularının Dağılımı

	Mortalite				
	Yok (n=53)		**Var (n=107)**		
Toraks BT Bulguları	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Buzlu cam opasitesi	43	(81.1)	81	(75.7)	0.567
Kavite	13	(24.5)	21	(19.6)	0.611
Kama şeklinde konsolidasyon	0	-	2	(1.9)	1.000
Halo bulgusu	1	(1.9)	4	(3.7)	1.000
Kitle	2	(3.8)	7	(6.5)	0.719
Sentrilobüler nodül	8	(15.1)	16	(15)	1.000
Tek nodül	32	(60.4)	58	(54.2)	0.684
Birden fazla nodül	12	(22.6)	25	(23.4)	
Yamasal infiltrasyon	15	(28.3)	21	(19.6)	0.300
Kalınlaşma (hava yolları)	19	(35.8)	54	(50.5)	0.114
Tomurcuklanmış ağaç bulgusu	16	(30.2)	21	(19.6)	0.196
Plevral efüzyon	17	(32.1)	57	(53.3)	**0.018**
Atelektazi	17	(32.1)	45	(42.1)	0.295

BT: Bilgisayarlı tomografi.

Kronik myeloid lösemi oranı, sağ olan hastalarda ölen olgulardan daha yüksek olarak saptandı (p=0.035). Gruplar arasında diğer ek hastalıklar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 32).

Tablo 32. Mortalite Durumuna Göre Ek Hastalıkların Dağılımı

	Mortalite				
	Yok (n=53)		**Var (n=107)**		
Hastalık	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
GVHH	6	(11.3)	10	(9.3)	0.911
Primer myelofibrozs	0	-	2	(1.9)	1.000
T ya da B hücrei baskılayıcı ajanla tedavi	2	(3.8)	3	(2.8)	1.000
Uzamış kortikosteroid kullanımı	3	(5.7)	6	(5.6)	1.000
Solid organ tümörü	2	(3.8)	7	(6.5)	0.719
Sistemik mastositoz	0	-	1	(0.9)	1.000
Fanconi aplastik anemisi	1	(1.9)	0	-	0.331
Kronik myeloid lösemi	3	(5.7)	0	-	**0.035**
Karaciğer nakil öyküsü	0	-	2	(1.9)	1.000
Renal nakil öyküsü	2	(3.8)	4	(3.7)	1.000
Aplastik anemi	1	(1.9)	1	(0.9)	1.000
Kronik lenfositer lösemi	2	(3.8)	2	(1.9)	0.600
Myelodisplastik sendrom	2	(3.8)	7	(6.5)	0.719
Multipl myelom	14	(26.4)	18	(16.8)	0.223
Hodgkin lenfoması	3	(5.7)	4	(3.7)	0.686
Non-Hodgkin lenfoma	4	(7.5)	18	(16.8)	0.174
ALL	5	(9.4)	6	(5.6)	0.508
AML	6	(11.3)	23	(21.5)	0.176
Hematolojik tanı	40	(75.5)	80	(74.8)	1.000
Otolog HKH nakli öyküsü	11	(20.8)	14	(13.1)	0.305
Alojenik HKH nakli öyküsü	13	(24.5)	25	(23.4)	1.000
Sınıflandırmalar dışında hastalık	3	(5.7)	5	(4.7)	1.000
Pnömotoraks geçirme öyküsü	1	(1.9)	0	-	0.331
Kistik fibroz+Bronşiyektazi	0	-	1	(0.9)	1.000
Karaciğer sirozu	1	(1.9)	1	(0.9)	1.000
Diğer	1	(1.9)	3	(2.8)	1.000

GVHH: Graft *versus* host hastalığı, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, HKH: Hematopoetik kök hücre.

Hastalardan alınan örneklerin inceleme sonuçları ve kültür sonuçları değerlendirildiğinde ölen ve halen sağ olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 33).

Tablo 33. Mortalite Durumuna Göre Hastalardan Alınan Örneklerin ve İnceleme Sonuçlarının Dağılımı

	Mortalite				
	Yok (n=53)		**Var (n=107)**		
Örnekler ve İnceleme Sonuçları	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Doku kültürü	6	(11.3)	5	(4.7)	0.181
Üreme yok	5	(83.3)	5	(100)	1.000
Aspergillus spp.	1	(16.7)	0	-	
Sitolojik inceleme	24	(45.3)	32	(29.9)	0.081
Özellik yok	15	(62.5)	14	(43.8)	0.573
Hiposelüler	0	-	1	(3.1)	
Az PNL	0	-	1	(3.1)	
Çok PNL	5	(20.8)	11	(34.4)	
Makrofajlar	1	(4.2)	2	(6.3)	
Mikst tipte inflamatuar hücreler	2	(8.3)	3	(9.4)	
Yaygın mantar hifleri	1	(4.2)	0	-	
Nekrotik hücre artıkları içeren lavaj	2	(8.3)	2	(6.3)	1.000
Atipik hücre	2	(8.3)	3	(9.4)	1.000
BAL mantar kültürü	23	(43.4)	32	(29.9)	0.130
Üreme yok	21	(91.3)	32	(100)	0.236
Aspergillus spp.	1	(4.3)	0	-	
Aspergillus fumigatus kompleksi	1	(4.3)	0	-	
Balgam mantar kültürü					
Üreme yok	46	(86.8)	94	(87.9)	0.112
Aspergillus spp.	3	(5.7)	12	(11.2)	
Aspergillus flavus	2	(3.8)	0	-	
Aspergillus niger	1	(1.9)	0	-	
Aspergillus fumigatus kompleksi	1	(1.9)	1	(0.9)	
GM değeri					
Negatif	42	(79.2)	77	(72)	0.423
Pozitif	11	(20.8)	30	(28)	

PNL: Polimorfonükleer lökosit, BAL: Bronkoalveoler lavaj, GM: Galaktomannan.

Ölen ve sağ olan hastalar arasında uygulanan tedavileri, tedavi değişim sayıları ve değişim nedenleri irdelediğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 34).

Tablo 34. Mortalite Durumuna Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

	Mortalite				
	Yok (n=53)		**Var (n=107)**		
Uygulanan Tedavi	**Sayı**	**(%)**	**Sayı**	**(%)**	***p***
Primer antifungal profilaksi	13	(24.5)	29	(27.1)	0.904
Almıyor	40	(75.5)	78	(72.9)	
Flukonazol	6	(11.3)	12	(11.2)	
Mikafungin	0	-	1	(0.9)	
Posakonazol	7	(13.2)	15	(14)	
Vorikonazol	0	-	1	(0.9)	
Sekonder antifungal profilaksi	13	(24.5)	16	(15.0)	0.148
Almıyor	40	(75.5)	91	(85)	
Posakonazol	9	(17)	14	(13.1)	
Vorikonazol	4	(7.5)	2	(1.9)	
Antifungal tedavi değişimi	23	(43.4)	49	(45.8)	0.759
Yapılmadı	30	(56.6)	58	(54.2)	
Bir kez	19	(35.8)	37	(34.6)	
İki kez	3	(5.7)	11	(10.3)	
Üç kez	1	(1.9)	1	(0.9)	
Tedavide ilk kullanılan antifungal	53	(100)	107	(100)	0.355
Kaspofungin	10	(18.9)	13	(12.1)	
L-AmB	22	(41.5)	53	(49.5)	
Mikafungin	0	-	3	(2.8)	
Vorikonazol	21	(39.6)	38	(35.5)	
Tedavide ilk kullanılan antifungalin değişim nedeni	23	(43.4)	49	(45.8)	0.902
Yapılmadı	30	(56.6)	58	(54.2)	
İlaç etkileşimi	0	-	1	(0.9)	
İlaç temin edilememesi	0	-	1	(0.9)	
Tedaviye yanıt alınamaması	17	(32.1)	34	(31.8)	
Yan etki gelişmesi	6	(11.3)	13	(12.1)	
Tedavide ilk kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki	6	(11.3)	13	(12.1)	0.743
Alerji	1	(1.9)	4	(3.7)	
Bulantı	0	-	1	(0.9)	

Görsel halüsinasyon	2	(3.8)	3	(2.8)	
Hepatotoksisite	2	(3.8)	1	(0.9)	
Hipopotasemi	0	-	2	(1.9)	
Nefrotoksisite	1	(1.9)	2	(1.9)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungal ajan	23	(43.4)	49	(45.8)	0.809
Kaspofungin	4	(7.5)	11	(10.3)	
L-AmB	11	(20.8)	16	(15)	
Vorikonazol	8	(15.1)	20	(18.7)	
L-AmB + Kaspofungin	0	-	1	(0.9)	
L-AmB + Anidulafungin	0	-	1	(0.9)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungalin değişim nedeni	4	(7.5)	12	(11.2)	0.530
Tedaviye yanıt alınamaması	2	(3.8)	9	(8.4)	
Yan etki gelişmesi	2	(3.8)	3	(2.8)	
Tedavide ikinci kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki	2	(3.8)	3	(2.8)	0.237
Alerji	1	(1.9)	0	-	
Hepatotoksisite	1	(1.9)	0	-	
Hipopotasemi	0	-	1	(0.9)	
Nefrotoksisite	0	-	2	(1.9)	
Tedavide üçüncü kullanılan antifungal ajan	4	(7.5)	12	(11.2)	0.297
Kaspofungin	0	-	2	(1.9)	
Düşük doz L-AmB	0	-	1	(0.9)	
L-AmB	1	(1.9)	1	(0.9)	
Mikafungin	2	(3.8)	0	-	
Vorikonazol	0	-	2	(1.9)	
Anidulafungin	0	-	1	(0.9)	
L-AmB + Kaspofungin	0	-	4	(3.7)	
Vorikonazol + Kaspofungin	1	(1.9)	1	(0.9)	
Tedavide üçüncü kullanılan antifungalin değişim nedeni	1	(1.9)	1	(0.9)	1.000
Tedaviye yanıt alınamaması	1	(1.9)	1	(0.9)	
Tedavide dördüncü kullanılan antifungal ajan	1	(1.9)	1	(0.9)	0.284
L-AmB	0	-	1	(0.9)	
Vorikonazol	1	(1.9)	0	-	

L-AmB: Lipozomal amfoterisin B.

5. TARTIŞMA

Tek merkezli olarak yürütülen bu çalışmada yüksek riskli hasta gruplarının yanında düşük riskli hasta gruplarında da artan oranlarda görülen İPA tanılı hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda hastaların genel özellikleri, altta yatan hastalıkları, hastalardan alınan örneklerin inceleme sonuçlarının dağılımı, toraks BT bulgularına göre tutulum formları (anjiyo-invazif form ya da hava yoluna invazif form), aldıkları profilaktik ve hedefe yönelik antifungal rejimler, tedavi değişimleri ve nedenleri, tedaviye yanıt alınamayanlarda ölüm zamanları ve nedenlerinin incelenmesi, İPA tanısıyla izlenen hastaların EORTC/MSG ölçütlerine göre sınıflandırılması, ayrıca sınıflandırma dışında kalan hastaların da incelenerek lokal epidemiyolojik verilerin belirlenmesi amaçlandı.

İzlenen hastalar EORTC/MSG ölçütlerine göre konak faktörü, klinik (radyolojik) ve mikolojik kanıt durumunu göre kanıtlanmış (proven), yüksek olasılıklı (probable), düşük olasılıklı (possible) olarak sınıflandırıldıktan sonra, ölçütleri karşılamayan hastalar 'sınıflandırılamayan' grup olarak İPA tanısına göre analiz edildi.

İPA tanısına göre sınıflandırılan hastaların yaşa ait tanımlayıcı istatistikleri ve genel özelliklerinin dağılımı analiz edildi. Toraks BT bulgularının dağılımı, ek hastalıklarının dağılımı, alınan örneklerin ve inceleme sonuçlarının dağılımı, uygulanan tedavilerin dağılımı ve mortaliteyle ilgili özelliklerin dağılımı açısından farklı gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı.

Çalışmaya dahil edilen 160 hastanın 97 (%60.6)'si erkek ve 63 (%39.4)'ü kadındı. Yaş ortalaması 51.39 ± 14.27 yıl ve ortancası 54 (aralık 19-82) yıl olarak saptandı. Bir (%0.6) hastada kanıtlanmış İPA, 51 (%31.9) hastada yüksek olasılıklı İPA, 87 (%54.4) hastada düşük olasılıklı İPA ve 21 (%13.1) hastada sınıflandırılamayan İPA vardı. Hastaların 120 (%75)'si hematolojik tanılıydı. Hematolojik tanılı olanlardan HKH nakilli 63 (%39.4) hasta vardı. Bu hastalardan 38 (%23.8)'i alojenik HKH nakilli, 25 (%15.6)'i otolog HKH nakilliydi. Otuz iki (%20) hasta MM, 29 (%18.1) hasta AML, 22 (%13.8) hasta non-Hodgkin lenfoma, 11 (%6.9) hasta ALL, 9 (%5.6) hasta MDS, 7 (%4.4) hasta Hodgkin lenfoması tanılıydı. Alojenik HKH nakilli hastaların 16 (%10)'sında GVHH vardı. Hematolojik tanısı olmayan 40 (%25) hastanın 9 (%5.6)'unda solid organ tümörü, 5 (%3.1)'inde T ya da B hücresi baskılayıcı ajanla tedavi alma öyküsü vardı. Altı (%3.8) hasta renal nakilli, 2 (%1.3) hasta ise karaciğer nakilliydi.

İPA en sık hematolojik malignitesi olan hastalarda görülmektedir. Yirmi beş merkezin katıldığı, İA epidemiyolojisinin araştırıldığı çok merkezli bir prospektif bir çalışmada, 2004-2008 yılları arasında kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA tanısı alan hastalar takip edilmiştir. Çalışmaya alınan 960 hastanın 730'unda (%76) İPA saptanmıştır. Altta yatan hastalık en sık olarak 464 (%48.3) hastayla, çalışmamızda olduğu gibi hematolojik malignite olarak saptanmıştır. AML, non-Hodgkin lenfoma ve MM en sık saptanan hematolojik maligniteler olmuştur (7). AML'nin İPA tanılı hastalarda en sık altta yatan hematolojik malignite olduğu bilinmektedir (62). İA epidemiyolojisinde MM tanılı hasta sayısındaki artış dikkat çekmektedir. MM tedavisinde pulmoner komplikasyonlara yol açtığı bilinen yeni kemoterapi ajanlarının yüksek dozda kortikosteroidlerle birlikte kullanılmasının İPA riskini artırması çalışmamızdaki MM tanılı yüksek hasta sayısını açıklayabilir (130).

İPA olgularında en sık ve en tipik radyolojik bulgu, akciğerde iyi sınırlı lezyonlar olan pulmoner nodül veya nodüllerdir. Toraks BT'de nodül saptanması klinik (radyolojik) ölçütlerden biridir. Hem kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA tanılı hastalarda hem düşük olasılıklı İPA grubunda, hastaların sınıflandırma için konak ölçütü ve klinik (radyolojik) ölçütünü sağlaması gerekmektedir (4). Hasta popülasyonunun özelliklerinin çalışmamızdakine benzediği ve çoğu hematolojik maligniteli İPA tanılı 235 hastanın toraks BT bulgularının incelendiği bir çalışmada hastaların %94'ünde nodül, %61'inde halo bulgusu, %20'sinde kavite, %10'unda hava-hilal bulgusu olduğu görülmüştür. Plevral efüzyon %10.6 hastada, atelektazi %3 hastada saptanmıştır (102). Çalışmamızda İPA tanısına göre BT bulguları değerlendirildiğinde kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda 45 (%86.5) hastada nodül/nodüller, 17 (%32.7) hastada kavite; düşük olasılıklı İPA grubunda 79 (%90.8) hastada nodül/nodüller, 14 (%16.1) hastada kavite; sınıflandırılamayan İPA grubunda 3 (%14.3) hastada nodül/nodüller, 3 (%14.3) hastada kavite saptandı. Hiçbir hastada hava-hilal bulgusu saptanmadı. Halo bulgusu toplamda 5 hastada saptanmıştır ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. İPA tanısına göre sınıflandırılan hastaların toraks BT bulguları karşılaştırıldığında, sınıflandırılamayan İPA grubunda toraks BT'de nodül görülme oranı diğer İPA gruplarından anlamlı olarak daha düşük saptandı (p<0.001). İPA tanı grupları arasında diğer toraks BT bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

HKH nakli yapılan hastalarda nakil tipi, antifungal profilaksi alıp almadığı, kortikosteroid kullanımı ve akut ya da kronik GVHH'nin İPA gelişiminde birer risk faktörü oldukları bilinmektedir (12). Çalışmamızda İPA tanısına göre altta yatan hastalıklar karşılaştırıldığında, kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubundaki GVHH olan hastaların,

düşük olasılıklı İPA grubundan anlamlı olarak daha fazla oldukları bulundu (p=0.042). İki grup arasındaki bu fark, GVHH tanılı hastalarda anlamlı olarak daha çok mikolojik kanıt elde edildiğinin de bir göstergesidir.

Karaciğer sirozu olan İPA tanılı hastaların oranı sınıflandırılmayan İPA grubunda, diğer gruplarda olduğundan daha yüksek bulundu (p=0.001). İstatistiksel olarak gruplar arasında oluşan bu farka karşın karaciğer sirozu gibi altta yatan hastalıklar EORTC/MSG tanımlamalarının konak ölçütleri arasında bulunmamaktadır. Bulgularımız incelendiğinde bu hastalarda mikolojik kanıt olmadığı fakat toraks BT'lerinde anjiyo-invazif tutulum olduğu ve klinik (radyolojik) ölçütün sağlandığı görülmektedir. Geleneksel olarak İA gelişme riskinin nötropenik ve hematolojik malignitesi olanlarda yüksek olduğu bilinmekle birlikte ileri karaciğer yetmezliği olanlar gibi immünokompetan hastaların da aspergilloz gelişimi açısından yüksek risk altında olduğuna ilişkin artan kanıtlar vardır (131).

Çalışmamızda kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda 15 (%28.2), düşük olasılıklı İPA grubunda 24 (%27.6), sınıflandırılamayan İPA grubunda 3 (%14.3) hasta antifungal profilaksi alıyordu. Gruplara göre sırasıyla posakonazol alan hasta sayısı 9 (%17.3), 10 (%11.5) ve 3 (%14.3) olarak saptandı. Gruplar arasında primer antifungal profilaksi alan hastaların oranı ilk grupta en yüksek olmakla birlikte primer antifungal profilaksi kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.460). Randomize, çok merkezli bir çalışmada İFİ açısından yüksek riskli olan ve bu nedenle primer antifungal profilaksi alan hastalar takip edilmiştir. Posakonazol (n=304) alan hastalar; flukonazol (n=240) ve ıtrakonazol (n=58) alan hastalarla kanıtlanmış İFİ ve yüksek olasılıklı İFİ gelişimi açısından karşılaştırılmıştır. Posakonazol alan grupta 2 (%1), flukonazol ve ıtrakonazol alan grupta 20 (%7) hastada İA geliştiği görülmüştür. Posakonazol alan grupta İA gelişme oranı diğer gruba göre anlamlı daha düşük bulunmuştur (p<0.001) (125). Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamasının nedeni hastaların antifungal profilaksisi bilgilerine ulaşılmasındaki kısıtlılıklar olabilir.

Tedavide ilk yeğlenen antifungaller vorikonazol, L-AmpB, kaspofungin ve mikafungindi. Tanı grubuna göre ilk yeğlenen antifungaller karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da (p=0.112), ilk tercih olarak kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda en sık vorikonazol 25 (%48,1), düşük olasılıklı İPA grubunda en sık L-AmB 40 (%46), sınıflandırılamayan İPA grubunda ise en sık yine L-AmB 11 (%52.4) olduğu saptandı. Antifungal tedavi değişimi yapılan hastaların oranı kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı

İPA grubunda, diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). İlk kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamaması (p=0.001) ve ikinci kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamaması (p=0.040) nedeniyle tedavi değişim oranları kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. İkinci tercih edilen tedavide L-AmB kullanım oranı yine kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan daha yüksek olarak bulundu (p=0.001). Vorikonazol kullanım oranının daha yüksek olmaması, hastaların tedavi başlanmadan önce altta yatan hastalıkları nedeniyle ilaç etkileşimi açısından değerlendirilmesine bağlı olabilir. Çünkü tedavi değişimleri açısından tüm hastalar değerlendirildiğinde sadece 1 hastada ilaç etkileşimi nedeniyle tedavi değişimi yapıldığı görülmüştür.

Antifungal kombinasyon tedavi yaklaşımında ESCMID-ECMM-ERS rehberinde vorikonazol veya isavukonazol veya L-AmB ile birlikte ekinokandin verilmesi önerilmektedir. IDSA rehberinde refrakter ya da progresif İPA tanılı hastalarda kurtarma tedavisi olarak AmB lipid formülasyonları, mikafungin, kaspofungin, posakonazol ve itrakonazolun kullanılabileceği belirtilirken, ECIL-6 rehberinde L-AmB ve diğer lipid formülasyonları ve kaspofungin kullanımı önerilmektedir (103, 121, 128). Çalışmamızda değerlendirilen hastalardan sadece kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda kombinasyon tedavisi kullanıldığı saptandı. İlk antifungal tedaviye yanıt alınamayan iki hastanın 1 (%1.9)'inde L-AmB + kaspofungin, diğerinde ise (%1.9) L-AmB + anidulafungin kombinasyonu kullanılmış. İkinci kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamayan hastaların 4 (%7.7)'ünde L-AmB + kaspofungin, 2 (%3.8)'sinde vorikonazol + kaspofungin kombinasyonu kullanılmış. Kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır. Akut İA'da küflere karşı etkinliği olan triazol ya da lipid formülasyonlu L-AmB monoterapisinin, ekinokandinlerle kombinasyonunun kurtarma tedavisinde etkinliğinin karşılaştırıldığı bir meta-analizde 12 haftalık sağkalım değerlendirilmiştir. Kombinasyon tedavisi alan grupta mortalite hızları, monoterapi alan gruptan anlamlı olarak düşük saptanmıştır (132). Bu meta-analizin sonuçlarına göre IDSA rehberinde kurtarma tedavisinde kombinasyon tedavisi önerilmeye başlanmıştır. Vorikonazol monoterapisinin vorikonazol + anidulafungin kombinasyon tedavisiyle karşılaştırıldığı randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok merkezli bir çalışmada 6 haftalık sağkalımda kombinasyon tedavisi alan hastalarda fatalite hızı anlamlı olarak düşük saptanmıştır (133). Kombinasyon tedavileri klinik yarar sağlamadan ilaç-ilaç etkileşimini, ilaç toksisitesini ve maliyeti artırabilir (134). Çalışmamızda da kombinasyon tedavisinin yalnızca

kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda kullanılmış olmasının nedeni bu rejimin yüksek klinik kuşku durumunda kar-zarar oranı gözetilerek başlanması olabilir.

İPA'nın yüksek oranda fatal seyretmesi nedeniyle, çalışmamızda tanı gruplarına göre fatalite hızları, ölüm zamanları ve nedenleri karşılaştırıldı. Çalışmamızdaki 160 hastanın 107 (%66.8)'si, çalışmanın sonlandırıldığı tarihte ölmüşlerdi. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda 36 (%69.2), düşük olasılıklı İPA grubunda 56 (%64.4) ve sınıflandırılamayan İPA grubunda 15 (%71.4) hastanın seyri fatal olarak sonlanmıştı (p=0.751). İPA tanı grupları arasında fatalite hızı, ölüm zamanı ve nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Tanı gruplarına göre mortalite süreleri 0-6 ay, 6 ay-1 yıl, >1 yıl şeklinde karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.977). Tüm İPA gruplarında hastaların çoğu ilk 6 ay içerisinde kaybedilmişti. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda 27 (%51.9), düşük olasılıklı İPA grubunda 38 (%43.7), sınıflandırılamayan İPA grubunda 11 (%52.4) hastanın izlemi 0-6 ay arasında fatal olarak sonlanmıştı. İPA nedeniyle fatalite hızı, kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA grubunda %42.3, düşük olasılıklı İPA grubunda %25.3, sınıflandırılamayan İPA grubunda %19 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamış olsa da en yüksek fatalite hızının ilk grupta olduğu görülmektedir (p=0.053). İPA'da görülen bu yüksek fatalite hızları hastalarda tanının erkenden konmasının ve uygun tedavinin hızla başlanmasının önemini de gözler önüne sermektedir.

Mikolojik kanıt durumları belirlenen hastaların, mikolojik kanıt durumlarına göre yaşa ait tanımlayıcı istatistikleri ve genel özelliklerinin dağılımı analiz edilmiştir. Toraks BT bulgularının dağılımı, ek hastalıklarının dağılımı, uygulanan tedavilerin dağılımı ve mortaliteyle ilgili özelliklerin dağılımı açısından farklı gruplar birbirleriyle karşılaştırılmıştır.

Çalışmamızdaki tüm hastaların kan GM düzeylerine bakıldığı halde, yalnız 55 (%34.4) hastaya BAL yapılması ve bunların da ancak 20'sinde BAL GM düzeyi istenmesi/sonucuna ulaşılması, yalnız 11 (%6.9) hastadan doku kültürü alınması söz konusuydu. Ayrıca doku kültürü alınan hastalardan yalnız 1 (%9.1)'inde *Aspergillus* cinsinden küf üremesi olmuştu. BAL yapılan hastalardan 53 (%96.4)'ünün BAL mantar kültüründe üreme olmamıştı. Balgam mantar kültüründe üreme olan hastaların 15 (%9.4)'inde *Aspergillus* spp., 2 (%1.3)'sinde *A. flavus*, 2 (%1.3)'sinde *A. fumigatus* kompleksi, 1 (%0.6)'inde *A. niger* üremişti. Kültür sonuçları, tür komplekslerinin tanımlanması, antifungal duyarlılık testlerinin çalışılması, direnç

profillerinin ve epidemiyolojik verilerin elde edilmesi açısından önemlidir (103). Kültürde üremenin BAL örneği alınan nötropenik hastalarda bile %10-58 arasında olduğu bildirilmektedir (135).

Hematolojik malignitesi olan hastalarda trombositopeni gibi konak faktörlerinden dolayı doku biyopsisi alınamamış olması, klinik durumlarının BAL yapılmasına elveerişsiz olması ve *Aspergillus* PCR testine erişim olmaması, çalışmamızda bazı verilerin toplanmasını engelledi. Bir meta-analizde, GM testinin kan ve BAL örneklerindeki tanısal doğruluğu belirlenmiş ve sonuçlar birbiriyle karşılaştırılmıştır. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA'da kan örneklerinde duyarlılık %65, özgüllük %95, BAL örneklerinde duyarlılık %85, özgüllük %86 olarak bildirilmiştir. Çalışmaya göre İA tanısı koymada, BAL sıvısı kana göre üstün bulunmuştur (116). Nitekim çalışmamızda BAL pozitifliği saptanan 12 hastanın kan GM sonucu negatifti. Çalışmamıza alınan hastaların hem klinik durumları, hem radyolojik bulgularının hem de bronkoskopi kararlarının COVID-19 pandemisinden etkilenmesini önlemek amacıyla, çalışmaya alınma zamanları 2018 yılının Ocak ayından, 2020 yılının Haziran ayını kapsayacak şekilde tasarlandı. Nitekim tanı konulup antifungal tedavi başlandığı sırada hiçbir hastada COVID-19 kuşkusu yoktu ve solunum yolu örneklerinde SARS-CoV-2 PCR pozitifliği saptanmadı. Mikolojik kanıt saptananlardan 2 (%3.4), mikolojik kanıt saptanmayanlardan 1 (%1) hasta olmak üzere toplamda 3 hasta COVID-19 pnömonisi nedeniyle kaybedildi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.298).

Mikolojik kanıt olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cinsiyet, klinik kanıt varlığı ve İPA geçirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Mikolojik kanıt olmayan grupta 67 (%65.7) olgu fatal seyrederken, mikolojik kanıt olan grupta 40 (%69) olgu fatal seyretti. Mikolojik kanıt olan ve olmayan hastalar arasında fatalite hızı, ölüm zamanı ve nedeni açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Toraks BT bulgularının dağılımı açısından karşılaştırıldığında, kavite saptanma oranı mikolojik kanıt olan hastalarda, olmayanlardan daha yüksek olarak saptandı (p=0.037). Anjiyo-invazif ve hava yoluna invazif tutulumlu olguların GM değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, anjiyo-invazif tutulumu olan hastalarda daha yüksek GM değerleri saptanmıştır (136). Toraks BT'de kavite saptanması anjiyo-invazif tutulumu gösterdiğinden, bu çalışmanın bulguları çalışmamızın verileriyle uyumludur.

Mikolojik kanıt olan hastalarda, GVHH (p=0.010) ve sınıflandırılmalar dışında hastalık (p=0.027) görülme oranı, anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Nötropenisi olmayan İPA tanılı hastalarda, nötrofiller sayesinde kanda GM antijeni temizlenir. Sitotoksik kemoterapi ajanlarının yarattığı mukozal bariyer hasarı hastaların kontamine yiyeceklerden aldığı mantar, GM'nin gastrointestinal sistemden translokasyonuna sebep olarak yalancı pozitifliğe neden olabilir. İPA gelişimin yüksek riskli olduğu nötropenik hastalarda tarama testi olarak serumda haftada iki kez GM bakılması önerilmektedir (113, 114). Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA tanılı hematolojik maligniteli hastalarda nötrofil sayısının serum GM antijen düzeyiyle korelasyonunu inceleyen bir çalışmada, nötrofil sayısı 100/mm^{3}'ün altında olan grubun GM ODİ değeri, diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (137). GVHH, İA gelişimi açısından ve invazif işlemler yapılması açısından yüksek riskli olduğundan merkezimizde bu hastalar rehber önerileri ışığında GM testiyle taranmaktadır. Mikolojik kanıt saptanmasındaki bu istatistiksel farkın tarama testleriyle sağlanmış olabileceği düşünülmekle birlikte, GM antijeninin kandan nötrofillerle temizlendiği göz önünde bulundurulduğunda, GVHH tanılı hastalarda daha yüksek oranlarda mikolojik kanıt saptanması, çalışmamızın sonuçlarıyla uyumludur.

Primer antifungal profilaksi kullanımının GM antijeni saptamada yalancı negatifliğe neden olduğu bilinmektedir (113). Primer antifungal profilaksi alan hastalarda daha az mikolojik kanıt saptanması beklenirken, çalışmamızda primer antifungal alan hastalar ve almayan hastalar karşılaştırıldığında mikolojik kanıt yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.308).

Antifungal tedavi değişimi yapılmayan hastaların oranı, mikolojik kanıt olmayan grupta daha yüksek olarak saptandı (p<0.001). Buna paralel olarak ilk kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamama (p<0.001) ve ikinci kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamama (p=0.032) oranları, mikolojik kanıt olan grupta, olmayanlardan daha yüksek olarak saptandı. İlk tercih olarak kaspofungin kullanım oranı mikolojik kanıt olan hastalarda daha düşük olarak saptandı (p=0.011). İkinci tercih olarak L-AmB ve vorikonazol kullanım oranları mikolojik kanıt olan hastalarda daha yüksek olarak saptandı (p=0.001). İPA'da ekinokandin grubu ilaçların primer tedavi olarak başlanması önerilmediğinden mikolojik kanıt saptanan hastalarda kaspofungin kullanımının daha düşük olması, tedavi seçiminin rehberlere uygun olarak yapıldığını göstermektedir (121). Mikolojik kanıt olan grupta antifungal değişimi yapılma oranlarının ve antifungal tedaviye yanıt alınamama oranlarının daha yüksek saptanması, GM değerinin tedaviye yanıtı değerlendirmede bir yol gösterici olmasından dolayı, GM artışıyla tedavi

değişikliklerine gidilmiş olabileceğini, kanıt olmayan grupta böyle bir yol göstericinin olmamasından tedavi değişimi planlanmamış olabileceğini düşündürmüştür.

Tüm hastaların kan GM, 20 hastanın BAL GM sonucu vardı. 119 (%74.4) hasta GM negatif ve 41 (%25.6) hasta GM pozitif olarak belirlendi. GM testi için eşik değerin yüksek tutulması özgüllüğü artırırken duyarlılığı düşürmekte, düşük tutulması ise duyarlılığı artırırken özgüllüğü düşürmektedir. Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan bir çalışmada, kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA'da GM testi için eşik değeri 1.5 ODİ olarak alındığında duyarlılık ve özgüllük %43'e karşılık %93 bulunurken, eşik değeri 0.5 ODİ olarak alındığında duyarlılığın %70'e yükseldiği, özgüllüğün ise %70'e düştüğü görülmüştür (138). Çalışmamızda GM değerleri için güncel EORTC/MSG ölçütlerinin yüksek eşik değerleri kullanıldığından, testin özgüllüğünün yüksek olduğu düşünülmektedir.

Klinik (radyolojik) kanıt durumları belirlenen hastaların yaşa ait tanımlayıcı istatistikleri ve genel özelliklerinin dağılımı analiz edilmiştir. Ek hastalıklarının dağılımı, alınan örneklerin ve inceleme sonuçlarının dağılımı, uygulanan tedavilerin dağılımı ve mortaliteyle ilgili özelliklerin dağılımı açısından farklı gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı. Klinik (radyolojik) kanıt olan tüm hastalarda ölçütler EORTC/MSG'ye göre belirlendiğinden, çalışmamızda klinik (radyolojik) kanıt olan tüm hastalar anjiyo-invazif form, klinik (radyolojik) kanıt olmayan tüm hastalar hava yoluna invazif form olarak ayrıldı. Bazı hastalarda her iki tutulum paterni de saptandı.

Hastalar klinik (radyolojik) kanıt olma durumuna göre değerlendirildiğinde gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Anjiyo-invazif ve hava yoluna invazif tutulumu olanlar arasında cinsiyet, mikolojik kanıt varlığı ve İPA geçirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Hava yoluna invazif tutulumu olan hastalarda, uzamış kortikosteroid kullanımı oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı (p=0.048). Klinik (radyolojik) kanıt olan ve olmayan hastalar arasında diğer ek hastalıklar açısından istatistiksel farklılık bulunmadı. Elli beş İPA tanılı hastanın toraks BT bulgularıyla altta yatan hastalıklarının değerlendirildiği bir çalışmada, tutulum paterninin nötropenik hastalarda daha çok anjiyo-invazyon ve doku nekrozuyla, kortikosteroid kullanan hastalarda ise daha çok inflamasyon ve daha az anjiyo-invazyonla karakterize olduğunu göstermişlerdir (110). Anjiyo-invazif tutulum daha sık hematolojik malignitesi olan yoğun immünosüpresif tedavi altındaki nötropenik hastalarda görülmektedir. Hava yoluna invazif tutulum SOT alıcılarında, AIDS, KOAH, YBÜ'de izlenen,

karaciğer yetmezliği olan ve kronik granülomatöz hastalığı olan hastalar gibi nötropenik olmayanlarda daha sık görülmektedir (5). Çalışmamızdaki hastalar arasında renal nakilli 6, karaciğer nakilli 2 hasta yer almaktaydı. Çalışmanın yapıldığı zaman diliminde merkezimizde akciğer ve kalp nakli yapılmamıştı. SOT yapılmış hastaların toraks BT tutulum paternleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu durum hasta sayısının az olmasıyla ilişkilendirilmiştir. SOT yapılmış hastaların izlendiği prospektif bir kohort çalışmasında hastaların sadece yarısında nodüler veya nekrotik lezyonlar dahil olmak üzere anjiyo-invazif tutulum gözlenmiştirt. Buna karşılık, hastaların neredeyse yarısının plevral efüzyon ve buzlu cam opasiteleri dahil olmak üzere daha az spesifik toraks BT bulgularına sahip olduğu saptanmıştır (6).

Hastalardan alınan örneklerin inceleme sonuçlarını ve kültür sonuçlarını değerlendirdiğimizde anjiyo-invazif ve hava yoluna invazif tutulumu olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Anjiyo-invazif tutulumun hematolojik tanılı ağır immünosüpresif tedavi altındaki hastalarda daha sık görüldüğü ve GM antijeninin kandan nötrofillerle temizlendiği göz önünde bulundurulduğunda bu hastalarda daha yüksek GM düzeyleri beklenmesine karşın çalışmamızda mikolojik kanıt saptanması açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sitolojik incelemede hücre özellikleri karşılaştırıldığında anjiyo-invazif tutulumu olanlardan 15 (%30,6) hastada bol PNL, hava yoluna invazif tutulumu olanlardan ise 1 (%14.3) hastada bol PNL görüldü. Gruplar arasında hasta sayısı bakımından ciddi bir fark olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.198).

EORTC/MSG ölçütlerine göre kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA tanılı hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada GM sonucu pozitif olup balgam ve BAL kültüründe üreme olmayan hastalar, GM sonucu negatif olup BAL ve balgam kültüründe *Aspergillus* spp. üremesi olan hastalarla karşılaştırılmıştır. GM negatif olan grupta anjiyo-invazif tutulum daha az oranda saptanmıştır. Otuz günlük ve 90 günlük mortalite karşılaştırılmasında iki grup arasında fark saptanmamıştır (139). Çalışmamızda mikolojik kanıtı olan hastalar birbirleri arasında karşılaştırılmamış olsa da, GM sonucuna göre anjiyo-invazif tutulumu olanlarla hava yoluna invazif tutulumu olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.763).

Anjiyo-invazif tutulumu olan hastalarda ilk tedavide vorikonazol başlanma oranı, hava yoluna invazif tutulumu olan hastalardan istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (p=0.034).

Klinik (radyolojik) kanıt grupları arasında diğer tedavi özellikleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. Vorikonazol, İPA tedavisinde ilk tercih edilmesi önerilen küflere karşı etkinliği olan triazol grubu bir antifungaldir ve çalışmamızda anjiyo-invazif tutulumu olan hastalarda en sık yeğlenen antifungaldir (121).

Hava yoluna invazif tutulumu olan grupta 13 (%81.3) olgu fatal seyrederken, anjiyo-invazif tutulumu olan grupta 94 (%65.3) olgu fatal seyretti (p=0.314). Her iki tutulum paterninde de hastaların çoğunluğu 0-6 ay arasında kaybedilmişti fakat ölüm zamanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.628). Hasta grupları arasında klinik (radyolojik) kanıt durumlarına göre karşılaştırma yapıldığında fatalite hızı, ölüm zamanı ve nedenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Toraks BT bulgularının ve prognostik faktörlerin nötropenik olan (n=60) ve nötropenik olmayan (n=50) İPA tanılı HKH nakli ya da SOT hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, anjiyo-invazif tutulum nötropenik olmayan hastalarda daha az sıklıkta saptanmıştır. Çok değişkenli analizlerle makronodül ve kama şeklinde konsolidasyon bulunması, her iki grupta da bağımsız faktör olarak 90 günlük mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (10).

Mortalite durumuna göre sınıflandırılan hastaların yaşa ait tanımlayıcı istatistikleri ve genel özelliklerinin dağılımı analiz edildi. Ek hastalıklarının dağılımı, toraks BT bulgularının dağılımı, alınan örneklerin ve inceleme sonuçlarının dağılımı ve uygulanan tedavilerin dağılımı açısından karşılaştırıldı.

Fatal seyreden olgularda yaş, halen sağ olan hastalardan daha yüksek olarak bulundu (p=0.029). Fatal seyreden olguların yaş ortancası 54 (19-82), ortalama ± standard sapma 53.12 ± 14.14 olarak bulundu. Hastalar mortalite bakımında incelendiğinde ölen ve halen sağ olan hastalar arasında cinsiyet, İPA tanı grupları, mikolojik kanıt varlığı, klinik kanıt varlığı ve İPA geçirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. İA ile ilişkili olgu-fatalite hızının incelendiği 222 çalışma arasından 50 çalışmanın dahil edildiği 1941 kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA hastasının incelendiği bir sistematik derlemede, hastaların %70'inde akciğer tutulumu olduğu ve olgu-fatalite hızının %58 olduğu saptanmıştır. Erkek hastalarda bu hız kadın hastalardan biraz daha yüksek (%56.8'e karşı %47.6) ve ortalama yaş 44.2 yıl (ortanca, 43 yıl) olarak saptanmıştır. Mortalitede yaşa göre çok az değişiklik saptanmıştır (140). Çalışmamızda ise cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da erkek hastalardaki fatalite hızı (%62,6), mortal seyreden kadınların fatalite hızından (%37,4) yüksekti.

Söz konusu sistematik derlemede altta yatan hastalığa göre mortalite değerlendirildiğinde HKH nakli (%86.7) en sık neden olarak belirlenmiştir. SOT yapılan hastalar değerlendirildiğinde fatalite hızı karaciğer nakillilerde %67.6 ve böbrek nakilli hastalarda ise %62.5 saptanmıştır (140). Çalışmamızda izlenen karaciğer nakilli 2 hasta ve böbrek nakilli 6 hastanın 4'ü fatal olarak sonlandı. Çalışmamızda HKH nakli ve diğer ek hastalıklar açısından bir fark saptanamamış olsa da KML tanılı hastalarda sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (p=0.035). Çalışmamızda KML tanılı 3 hastanın 2'si yüksek olasılıklı İPA, 1'i sınıflandırılamayan İPA grubundaydı ve hepsi alojenik HKH nakilliydi. İkisi posakonazol, 1'i flukonazol profilaksi alan hastalarımız halen sağ olan gruptaydı.

Toraks BT'de plevral efüzyon saptanma oranı fatal olarak seyreden olgularda diğer hastalardan daha yüksek olarak saptandı (p=0.018). Ölen ve halen sağ olan hastalar arasında diğer toraks BT bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Toraks BT'de plevral efüzyon saptanmasının ise kötü prognostik faktör olduğu saptandı. Bu sonuçlar, plevral efüzyonu olan hastalarda etkenin üretilmesi ve duyarlılık testlerinin yapılması için girişimsel yöntemlere başvurulmasının ve örnek elde edilmesi için daha çok çaba gösterilmesinin ya da agresif tedavi yöntemlerinin denenmesinin, mortaliteyi azaltmada önemli bir adım olabileceğini düşündürmektedir. Onkoloji-hematoloji bölümünde yatan yetişkin hastalarla YBÜ'de izlenen malignitesi olan İA tanılı hastaların 1997-2006 tarihleri arasında retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada 12 haftalık sağkalım incelemesi yapılmıştır. Çalışmada toraks BT bulgularının hem genel mortalite hem de İA'ya atfedilebilir mortalitesi değerlendirildiğinde plevral efüzyon varlığı genel mortaliteyle ilişkili bulunmuş. Toraks BT'de iki ve daha fazla lobun tutulumu da hem genel mortalite hem atfedilebilir mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (141). Çalışmamızda ise veriler tutulum yaygınlığına bakılmaksızın kaydedildiğinden bu karşılaştırma yapılamadı.

Hastalardan alınan örneklerin inceleme sonuçları ve kültür sonuçları değerlendirildiğinde ölen ve halen sağ olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Ölen ve sağ olan hastalar arasında uygulanan tedavileri, tedavi değişim sayılarını ve değişim nedenlerini irdelediğimizde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Primer antifungal profilaksi alma, tedavide seçilen antifungaller ve tedavi değişikliği yapılması açısından, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Öte yandan tedavi değişimi yapılmayan hastalardan bazılarında, tedavi değişimi yapılmak istenmiş olsa bile hastalar bu fırsat bulunamadan erken dönemde kaybedilmiş olabilirler. Profilaksi alan ve almayan hastalar arasında fark saptanmamasının nedeni, profilaksi gereksinimi olan hastaların altta yatan hastalıklarının ciddiyeti nedeniyle aldıkları profilaksinin mortalite açısından bir fark oluşturmaması da olabilir.

6. SONUÇ

İPA tanısı ve tedavisi çok zor olan, *Aspergillus* türleriyle ilişkili infeksiyonların en ciddisi ve prognozu en kötü olandır. İPA'da görülen yüksek fatalite hızları hastalarda tanının erkenden konmasının ve uygun tedavinin hızla başlanmasının önemini gözler önüne sermektedir. İPA'nın yüksek riskli hasta gruplarında mortalitesinin erken tanı ve uygun tedaviyle %50'nin altına indiği bilinmektedir İPA tanısında geç konulması, erken tedaviyi ve prognozu önemli derecede etkilemektedir. BT bulguları sıklıkla atipiktir ve diğer akciğer infeksiyonlarından ayırt edilmesi güçtür. Özellikle uzamış kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, toraks BT'de anjiyo-invazyon saptanmasa da İPA yönünden gerekli incelemeleri yapmak açısından tetikte olunması gerekmektedir. GM, BDG, direkt mikroskopik inceleme, mantar kültürü ve diğer testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması, İPA tanısının önündeki önemli engellerdir. Histopatalojik incelemenin tanı için altın standard olmasına karşın, hematolojik malignitesi ya da HKH nakilli hastalarda klinik durumlarının uygun olmaması ve kanama riski gibi nedenler invazif işlemlerin yapılmasını güçleştirmektedir. BAL örneğinde yapılan GM testi, serum örneğinde yapılan teste göre daha duyarlı olsa bile hastanın klinik durumundan kolayca etkilenmekte ve uygulanması sınırlı olmaktadır. Bu yüzden İPA tanısında kullanılmak üzere acilen hızlı, güvenilir, düşük maliyetli ve kolay ulaşılır non-invazif yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. EORTC/MSG ölçütlerinin de yalnızca immünosüprese hastalarda değil, düşük riskli hasta gruplarında da uygulanabilir olarak düzenlenmesine gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US Health Care Network. *Open Forum Infect Dis*. 2018; (8): 5.

2. Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA. Diagnosis and therapy of Candida infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses*. 2011; 54(4): 279-310.

3. Alan MS. İnvazif fungal infeksiyonlarda klinik özellikler: Aspergilloz, kandidiyaz ve mukormikoz. *Klimik Derg*. 2019; 32 (Suppl_2): 124-7.

4. Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, *et al*. Guidance on imaging for invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis: from the imaging working group for the revision and update of the Consensus Definitions of Fungal Disease from the EORTC/MSGERC. *Clin Infect Dis*. 2021; 72 (Suppl_2): 79-88.

5. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015; 70(3): 270-7.

6. Neofytos D, Chatzis O, Nasioudis D, *et al*. Epidemiology, risk factors and outcomes of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Transpl Infect Dis.* 2018; 20(4): e12898.

7. Steinbach WJ, Marr KA, Anaissie EJ, *et al.* Clinical epidemiology of 960 patients with invasive aspergillosis from the PATH Alliance registry. *J Infect*. 2012; 65(5): 453-64.

8. Mousset S, Buchheidt D, Heinz W, *et al.* Treatment of invasive fungal infections in cancer patients—updated recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2014; 93(1): 13-32.

9. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, *et al*. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2019; 71(6): 1367-76.

10. Park SY, Lim C, Lee SO, *et al*. Computed tomography findings in invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic transplant recipients and neutropenic patients, and their prognostic value. *J Infect*. 2011; 63(6): 447-56.

11. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011; 20(121): 156-74.

12. Pagano L, Caira M, Nosari A, *et al*. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study—Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(9): 1161-70.

13. Cadena J, Thompson GR, Patterson TF. Invasive aspergillosis: current strategies for diagnosis and management. *Infect Dis Clin*. 2016; 30(1): 125-42.

14. Latgé JP, Chamilos G. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev*. 2019; 33(1): 140-18

15. Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, *et al*. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013; 19(8): 1190-6.

16. Wiederhold NP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Pharmacotherapy*. 2003; 23(12): 1592-610.

17. Girmenia C. New hematologic populations at risk of invasive aspergillosis: focus on new targeted, biological, and cellular therapies. *F1000Res*. 2019; 8.

18. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wijngaerden EV. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2007; 45(2): 205-16.

19. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. *J Med Microbiol.* 2006; 55(7): 809-18.

20. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, *et al*. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica*. 2006; 91(7): 986-9.

21. Pauw DB, Walsh TJ, Donnelly JP, *et al*. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(12): 1813-21.

22. Machida M, Gomi K. *Aspergillus:Molecular Biology and Genomics*. Sendai: Caister Academic Press, 2010: 157.

23. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, and Bennetts Principles and Practice of Infectious Diseases e-book*. Elsevier Health Sciences, 2019: 3105-7.

24. Peterson SW, Varga J, Frisvad JC, Samson RA. A*spergillus in the Genomic Era*. Wageningen, Netherlands: Wageningen Academic Publisher, 2008; 57: 33-56.

25. Balajee SA, Houbraken J, Verweij PE, *et al*. Aspergillus species identification in the clinical setting. *Stud Mycol.* 2007; 59(1): 39-46.

26. Peterson SW. Phylogenetic analysis of Aspergillus species using DNA sequences from four loci. *Mycologia*. 2008; 100(2): 205-26.

27. Gautier M, Normand AC, Ranque S. Previously unknown species of Aspergillus. *Clin Microbiol and Infect*. 2016; 22(8): 662-9.

28. Haynes K. Aspergillus fumigatus: Biology, clinical aspects and molecular approaches to pathogenicity. *Mycopathologia.* 2000; 149(1): 49.

29. Schmidt A, Schmidt DI. JB Georg W. Fresenius and the description of the species Aspergillus fumigatus. *Contrib Microbiol*. 1999; 2: 1-4.

30. Perez-Nadales E, Nogueira MFA, Baldin C, *et al*. Fungal model systems and the elucidation of pathogenicity determinants. *Fungal Genet Biol*. 2014; 70: 42-67.

31. Rankin, NE. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy. *Br Med J.* 1953; 1(4816): 918.

32. Kauffman CA, Pappas PG, Sobel JD, Dismukes WE. *Essentials of Clinical Mycology*. New York: Springer New York. 2011; 321-35.

33. Vornanen-Winqvist C, Järvi K, Toomla S, *et al.* Ventilation positive pressure intervention effect on indoor air quality in a school building with moisture problems. *Int J Environ Res Public Health*. 2018; 15(2): 230.

34. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology e-book*. 9th ed. Elsevier Health Sciences, 2020: 650.

35. Boucher HW, Patterson TF. Aspergillosis. *In*: Hospenthal D, Rinaldi M, eds. *Diagnosis and Treatment of Fungal Infections*. 2015: 129-40.

36. Anaissie EJ, McGinnis MR, Pfaller MA. *Clinical Mycology e-book*. Philadelphia: Churchill Livingstone: Elsevier Health Sciences, 2003: 273-96.

37. Perkhofer S, Lass-Flörl C, Hell M, *et al*. The Nationwide Austrian Aspergillus Registry: a prospective data collection on epidemiology, therapy and outcome of invasive mould infections in immunocompromised and/or immunosuppressed patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2010; 36(6): 531-6.

38. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, *et al*. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol*. 2005; 43(Suppl_1): 49-58.

39. Groll A, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect*. 1996; 33(1): 23-32.

40. Perfect JR, Hachem R, Wingard JR. Update on epidemiology of and preventive strategies for invasive fungal infections in cancer patients. *Clin Infect Dis*. 2014; 59(Suppl_5): 352-5.

41. Neofytos D, Lu K, Hatfield-Seung A, *et al*. Epidemiology, outcomes, and risk factors of invasive fungal infections in adult patients with acute myelogenous leukemia after induction chemotherapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013; 75(2): 144-9.

42. Rocchi S, Reboux G, Larosa F, *et al*. Evaluation of invasive aspergillosis risk of immunocompromised patients alternatively hospitalized in hematology intensive care unit and at home. *Indoor Air*. 2014; 24(6): 652-61.

43. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother*. 2005; 56 (Suppl_1): 5-11.

44. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, *et al*. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005–2007). *Clin Microbiol and Infect*. 2011; 17(12): 1882-9.

45. Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA, *et al*. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(8): 1041-50.

46. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, *et al*. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2003; 102(3): 827-33.

47. Chugh KS, Sakhuja V, Jain S, *et al*. High mortality in systemic fungal infections following renal transplantation in third-world countries. *Nephrol Dial Transplant*. 1993; 8(2): 168-72.

48. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine*. 1999; 78(2): 123-33.

49. Singh N. Antifungal prophylaxis for solid organ transplant recipients: Seeking clarity amidst controversy. *Clin Infect Dis*. 2000; 31(2): 545-53.

50. De La Cruz O, Silveira FP. Respiratory fungal infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Chest Med*. 2017; 38(4): 727-39.

51. Badiee P, Alborzi A. Invasive fungal infections in renal transplant recipients. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9(6): 355-62.

52. Ju MK, Joo DJ, Kim SJ, *et al*. Invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation: diagnosis and treatment based on 28 years of transplantation experience. *Transplant Proc*. 2009; 41(1): 375-79.

53. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, *et al*. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(12): 1559-67.

54. Enoch DA, Yang H, Aliyu SH, Micallef C, *et al*. The changing epidemiology of invasive fungal infections. *Human Fungal Pathogen Identification*. New York: Springer, 2017: 17-65.

55. Vazquez AJ, Tovar-Torres MP, Hingwe A, Cheema F, Welch VL, Ford KD. The changing epidemiology of invasive aspergillosis in the non-traditional host: Risk factors and outcomes. *Pulm Crit Care Med*. 2016; 1: 5.

56. Montagna M, Caggiano G, Lovero G, *et al*. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. 2013; 41(3): 645-53.

57. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, *et al.* Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006–2008). *Mycoses*. 2012; 55(1): 73-9.

58. Koehler P, Bassetti M, Chakrabarti A, *et al*. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(6): 149-62.

59. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, *et al.* Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients-a multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28(4): 580-7.

60. Egger M, Bussini L, Hoenigl M, Bartoletti M. Prevalence of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: Critical review and conclusions. *J Fungi*. 2022; 8(4): 390.

61. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2002; 34(7): 909-17.

62. Pagano L, Caira M, Candoni A, *et al*. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006; 91(8): 1068-75.

63. Leventakos K, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Fungal infections in leukemia patients: how do we prevent and treat them? *Clin Infect Dis*. 2010; 50(3): 405-15.

64. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, *et al*. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 2010; 50(8): 1091-100.

65. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, *et al*. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002; 100(13): 4358-66.

66. Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, *et al*. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2015; 15(1): 1-9.

67. Bassetti M, Righi E. Fungal pulmonary infections: the conservative approach. *In*: Rohde G, Subotic D, eds. *Complex Pleuropulmonary Infections: European Respiratory Monograph*. European Respiratory Society, 2013; (61): 37-8.

68. Smith JA, Kauffman CA. Pulmonary fungal infections. *Respirology*. 2012; 17(6): 913-26.

69. Luong ML, Chaparro C, Stephenson A, *et al*. Pretransplant Aspergillus colonization of cystic fibrosis patients and the incidence of post–lung transplant invasive aspergillosis. *Transplantation.* 2014; 97(3): 351-7.

70. Rosenhagen M, Feldhues R, Schmidt J, Hoppe-Tichy T, Geiss HK. A risk profile for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Infection*. 2009; 37(4): 313-9.

71. Barchiesi F, Mazzocato S, Mazzanti S, *et al*. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: epidemiology, clinical characteristics, treatment, and outcomes in 116 cases. *Liver Transpl*. 2015; 21(2): 204-12.

72. Bulpa P, Dive A, Sibille Y. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007; 30(4): 782-800.

73. Trof RJ, Beishuizen A, Debets-Ossenkopp YJ, Girbes ARJ, Groeneveld ABJ. Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007; 33(10): 1694-703.

74. Karakoç ZC. İnvazif fungal infeksiyonların epidemiyolojisi. *Klimik Derg*. 2019: 120.

75. Bennett JW. An overview of the genus Aspergillus. *In*: Machida M, Gomi K, eds. *Aspergillus: Molecular Biology and Genomics.* Norfolk, UK: Caiser Academic Press, 2010: 1-17.

76. Denning DW. Aspergillosis: diagnosis and treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 1996; 6(3): 161-8.

77. Latgé JP, Mouyna I, Tekaia F, Beauvais A, Debeaupuis JP, Nierman W. Specific molecular features in the organization and biosynthesis of the cell wall of Aspergillus fumigatus. *Med Mycol.* 2005; 43(Supplement_1): 15-22.

78. Odabaşı Z. İnvazif pulmoner aspergilloz. *In:* Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 4. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 836.

79. Kantarcıoğlu AS, Yücel A. Aspergillus cinsi mantarlar ve invaziv aspergilloz: Mikoloji, patogenez, laboratuvar tanımı, antifungallere direnç ve duyarlılık deneyleri. *Cerrahpaşa Tıp Derg*. 2014;34(3): 140-54.

80. Kidd S, Halliday CL, Alexiou H, Ellis D. *Descriptions of Medical Fungi*. 3rd ed. Australia: Newstyle Printing, 2016: 12-3.

81. Hope WW, Walsh T, Denning D. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis.* 2005; 5(10): 609-22.

82. Sugui JA, Kwon-Chung KJ, Juvvadi PR, Latgé JP, Steinbach WJ. Aspergillus fumigatus and related species. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 5(2): 2-3.

83. Lamoth F. Aspergillus fumigatus-related species in clinical practice. *Front Microbiol.* 2016; 7: 683.

84. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, *et al*. Experimental pulmonary aspergillosis due to Aspergillus terreus: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. *J Infect Dis*. 2003; 188(2): 305-19.

85. Dantonio D, Pagano L, Girmenia C, *et al*. Cutaneous aspergillosis in patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000; 19(5): 362-5.

86. Latgé JP. Aspergillus fumigatus and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(2): 310-50.

87. Sales-Campos H, Tonani L, Cardoso CRB, Kress MRVZ. The immune interplay between the host and the pathogen in Aspergillus fumigatus lung infection. *BioMed Res Int*. 2013;2013: 5-9.

88. Agarwal R, Chakrabarti A, Shah A, *et al*. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013; 43(8): 850-73.

89. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009; 360(18): 1870-84.

90. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Enemy of the (immunosuppressed) state: an update on the pathogenesis of Aspergillus fumigatus infection. *Br J Haematol.* 2010; 150(4): 406-17.

91. Dagenais TRT, Keller NP. Pathogenesis of Aspergillus fumigatus in invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 2009; 22(3): 447-65.

92. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest*. 2002; 121(6): 1988-99.

93. Barberan J, Alcazar B, Malmierca E, *et al*. Repeated Aspergillus isolation in respiratory samples from non-immunocompromised patients not selected based on clinical diagnoses: colonisation or infection? *BMC Infect Dis.* 2012; 12(1): 1-10.

94. Smith NL, Denning DW. Underlying conditions in chronic pulmonary aspergillosis including simple aspergilloma. *Eur Respir J*. 2011; 37(4): 865-72.

95. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020; 41(1): 80-98.

96. Ma X, Zhang S, Xing H, *et al*. Invasive pulmonary aspergillosis diagnosis via peripheral blood metagenomic next-generation sequencing. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9.

97. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(1): 56-64.

98. Anesi JA, Baddley JW. Approach to the solid organ transplant patient with suspected fungal infection. *Infect Dis Clin*. 2016; 30(1): p. 277-96.

99. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, *et al*. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(5): p. 577-84.

100. Georgiadou SP, Sipsas NV, Marom EM, Kontoyiannis DP. The diagnostic value of halo and reversed halo signs for invasive mold infections in compromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9): 1144-55.

101. Gaeta M, Blandino A, Scribano E, Minutoli F, Volta S, Pandolfo I. Computed tomography halo sign in pulmonary nodules: frequency and diagnostic value. *J Thorac Imaging*. 1999; 14(2): p. 109-13.

102. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, *et al*. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007; 44(3): 373-9.

103. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, *et al*. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24: 1-38.

104. Marchiori E, Hochhegger B, Zanetti G. The air crescent sign. *J Bras Pneumol*. 2022; 48.

105. Davda S, Kowa XY, Aziz Z, *et al*. The development of pulmonary aspergillosis and its histologic, clinical, and radiologic manifestations. *Clin Radiol*. 2018; 73(11): 913-21.

106. Liu Z, Li Y, Tian X, *et al*. Airway-invasion-associated pulmonary computed tomography presentations characteristic of invasive pulmonary aspergillosis in non-immunocompromised adults: a national multicenter retrospective survey in China. *Respir Res*. 2020, 21(1): 1-8.

107. Doğan Ö. İnvazif fungal infeksiyonların tanısı: Kültür ve antifungal duyarlılık testleri. *Klimik Derg*. 2019; 32(2): 128-30.

108. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): 1-60.

109. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, *et al*. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(6): 1367-76.

110. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, *et al.* The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2012; 119(8): 1831-7.

111. Schelenz S, Barnes RA, Kibbler CC, Jones BL, Denning DW. Standards of care for patients with invasive fungal infections within the United Kingdom: a national audit. *J Infect*. 2009; 58(2): 145-53.

112. Richardson M, Page I. Role of serological tests in the diagnosis of mold infections. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018; 12(3): 127-36.

113. Azap A. İnvazif fungal infeksiyonların tanısında kültür dışı yöntemlerin rolü. *Klimik Derg*. 2019; 32(Suppl. 2): 131-4.

114. Lamoth F, Calandra T. Early diagnosis of invasive mould infections and disease. *J Antimicrob Chemother*. 2017; 72(suppl_1): 19-28.

115. Guo YL, Chen YQ, Wang K, Qin SM, Wu C, Kong JL. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. *Chest*. 2010; 138(4): 817-24.

116. Zou M, Tang L, Zhao S, *et al*. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. *J Plos One*. 2012; 7(8):1-10.

117. Paiva JA, Pereira JM. Biomarkers of fungal lung infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2019; 32(2): 136-42.

118. Mikulska M, Furfaro E, Del Bono V, *et al*. Piperacillin/tazobactam (Tazocin™) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(7): 1746-8.

119. Maertens J, Maertens V, Theunissen K, *et al*. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(11): 1688-93.

120. Pan Z, Fu M, Zhang J, Zhou H, Fu Y, Zhou J. Diagnostic accuracy of a novel lateral-flow device in invasive aspergillosis: a meta-analysis. *J Med Microbiol*. 2015; 64(7): 702-7.

121. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, *et al*. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(4): 1-60.

122. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011; 52(6): 750-70.

123. Kurt-Azap, Ö. Antifungal yönetimi. *Klimik Derg*. 2019; 32(Suppl. 2): 150-3.

124. Tekin S. Hematoloji-onkoloji hastalarında invazif fungal infeksiyonların tedavisi. *Klimik Derg*. 2019; 32(Suppl. 2): 168-73.

125. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, *et al*. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007; 356(4): 348-59.

126. Deveci B, Saba R. Hematoloji hastalarında antifungal profilaksi. *Klimik Derg*. 2019; 32(2): 163-7.

127. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, *et al*. β-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(2): 199-205.

128. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, *et al*. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica*. 2017; 102(3): 433.

129. Memişoğlu F. Antifungal tedavide zor konular: İlaç düzeyi takibi, ilaç-ilaç etkileşimleri ve primer tedavi başarısızlığına yaklaşım. *Klimik Derg*. 2019; 32(Suppl. 2): 177-86.

130. Lortholary O, Ascioglu S, Moreau P, *et al*. Invasive aspergillosis as an opportunistic infection in nonallografted patients with multiple myeloma: a European organization for research and treatment of cancer. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(1): 41-6.

131. Falcone M, Massetti AP, Russo A, Vullo V, Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol.* 2011; 49(4): 406-13.

132. Panackal AA, Parisini E, Proschan M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2014; 28: 80-94.

133. Campitelli M, Zeineddine N, Samaha G, Maslak S. Combination antifungal therapy: a review of current data. *J Clin Med Res*. 2017; 9(6): 451-6.

134. Marr KA, Schlamm HT, Herbrecht R, *et al*. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis: a randomized trial. *Ann Int Med*. 2015; 162(2): 81-9.

135. Barton RC. Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis: from diagnosis to prediction of outcome. *Scientifica (Cairo)*. 2013; 4.

136. Hidalgo A, Parody R, Martino R, *et al*. Correlation between high-resolution computed tomography and galactomannan antigenemia in adult hematologic patients at risk for invasive aspergillosis. *Eur J Radiol*. 2009; 71(1): 55-60.

137. Cordonnier C, Botterel F, Amor RB, *et al*. Correlation between galactomannan antigen levels in serum and neutrophil counts in haematological patients with invasive aspergillosis. *Clin Microbiol and Infect*. 2009; 15(1): 81-6.

138. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(12): 1762-9.

139. Jung J, Kim MY, Chong YP, *et al*. Clinical characteristics, radiologic findings, risk factors and outcomes of serum galactomannan-negative invasive pulmonary aspergillosis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2018; 51(6): 802-9.

140. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(3): 358-66.

141. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, *et al*. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(9): 1176-84.