Fırat Tıp Dergisi/Firat Med J 2022; 27(4): 262-268

Klinik Araştırma

Febril Nötropenide Fungal Pnömonilerin Yeri, Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri

Zehra Gül DUMAN[1,a], Behice KURTARAN[2], Filiz KİBAR[3], Süheyla KÖMÜR[2], Oya BAYDAR TOPRAK[4], Ferit KUŞÇU[2], Yusuf Kemal ARSLAN[5], Ayşe SEZA İNAL[2], Ezgi ÖZYILMAZ[4], Aslıhan CANDEVİR[1], Emel GÜRKAN[6], Yeşim TAŞOVA[2]

[1]*Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye*
[2]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye*
[3]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye*
[4]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, Türkiye*
[5]*Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye*
[6]*Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Nötropenik hastalarda akciğer enfeksiyonları önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu çalışmada febril nötropenik hastalarda akciğer enfeksiyonlarında fungal etkenlerin neler olduğu, klinik ve mikrobiyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Kasım 2015-Şubat 2017 tarihleri arasında geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi gerilemeyen ve invaziv fungal enfeksiyon şüphesi bulunan febril nötropenik olgulardan posterior-anterior akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon veya toraks bilgisayar tomografisinde yeni gelişen nodül, ″halo belirtisi″, konsolidasyon, ″ters halo belirtisi″, kavitasyon, hava-hilal işareti saptananlar çalışmaya dahil edildi. Akciğer bulguları olan 72 hastadan antibakteriyel ve antifungal tedavi başlanması veya değişikliği öncesinde 77 serum, 28 bronkoalveolar lavaj (BAL) örneği alındı ve mikroskobik inceleme, bakteri ve mantar kültür ekimi, galaktomannan (GM) antijen, Aspergillus fumigatus ve Pneumocystis jirovecii polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testleri yapıldı.

Bulgular: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi organizasyonu ile Mikoz Çalışma Grubu'nun hazırlamış olduğu kriterlere göre iki hasta kesin, 32 hasta olası, 12 hasta şüpheli invaziv fungal enfeksiyon (İFE) ve 27 hasta invaziv fungal enfeksiyon olmayan olarak sınıflandırıldı. GM antijen testinin serumda duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %74,4, %100, BAL'da duyarlılığı ve özgüllüğü cut-off değer 0,5 ve 1 alınarak sırasıyla %66,7, %71,4, %47,6, %100 olarak bulundu. LightMix Aspergillus fumigatus PZR testinin serumda duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %67,9, %5,9, BAL'da duyarlılığı ve özgüllüğü %81, %14,3 olarak hesaplandı.

Sonuç: BAL kültüründeki üremenin azlığından ve testlerdeki düşük duyarlılıktan örnekler alınmadan önce uygulanmış olan antifungal tedavilerin/profilaksilerin sorumlu olabileceği düşünüldü. İFE tanısında LightMix Aspergillus fumigatus PZR testi serumdansa BAL'da daha yol gösterici olabilir. Antifungal tedavilerin/profilaksi kullanan hastalarda BAL GM tanıda daha değerlidir.

Anahtar Sözcükler: *Febril Nötropeni, Fungal Pnömoni, Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Galaktomannan.*

ABSTRACT

Fungal Pneumonia in Febrile Neutropenia; Clinical and Microbiological Properties

Objective: Lung infections are an important cause of morbidity and mortality in neutropenic patients. It was aimed to determine the fungal agents, clinical and microbiological characteristics of lung infections in febrile neutropenic patients.

Material and Method: Febrile neutropenic patients whose fever did not regress despite broad-spectrum antibacterial therapy and who were suspected of invasive fungal infection were evaluated. Those with newly developed infiltration on posterior anterior chest radiography or newly developed nodule, ″halo sign″, consolidation, ″reverse halo sign″, cavitation, and air-crescent sign on thorax computer tomography were included in the study. Microscopic examination, bacterial and fungal culture cultivation, galactomannan antigen, Aspergillus fumigatus and Pneumocystis jirovecii polymerase chain reaction test were performed on the collected serum and bronchoalveolar lavage samples.

Results: Two patients were classified as definite, 32 patients as probable, 12 patients as suspected invasive fungal infection and 27 patients as non-invasive fungal infection. The sensitivity and specificity of the GM antigen test in serum were found as 74,4% and 100% respectively. In BAL, the sensitivity and specificity were found to be 66,7%, 71,4%, 47,6%, and 100%, respectively, with cut-off values of 0,5 and 1. The sensitivity and specificity of the LightMix A. fumigatus PCR test in serum were calculated as 67,9% and 5,9%, and the sensitivity and specificity in BAL were calculated as 81% and 14,3%, respectively.

Conclusion: In the diagnosis of IFI, LightMix A. fumigatus PCR test may be more helpful in BAL than in serum. Bronchoalveolar lavage GM is more valuable in diagnosis in patients using antifungal treatments/prophylaxis.

Keywords: *Febrile Neutropenia, Fungal Pneumonia, Polymerase Chain Reaction, Galactomannan.*

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Duman ZG, Kurtaran B, Kibar F, Kömür S, Baydar Toprak O, Kuşçu F, Arslan YK, Seza İnal A, Özyılmaz E, Candevir A, Gürkan E, Taşova Y. Febril Nötropenide Fungal Pnömonilerin Yeri, Klinik ve Mikrobiyolojik Özellikleri. Fırat Tıp Dergisi 2022; 27(4): 262-268.

How to cite this article: Duman ZG, Kurtaran B, Kibar F, Komur S, Baydar Toprak O, Kuscu F, Arslan YK, Seza Inal A, Ozyılmaz E, Candevir A, Gurkan E, Tasova Y. Fungal Pneumonia in Febrile Neutropenia and Clinical and Microbiological Properties. Firat Med J 2022; 27(4): 262-268.

ORCID IDs: Z.G.D. 0000-0002-3762-4533, B.K.00000-0002-2081-4664, F.K.0000-0003-2983-2399, S.K. 0000-0003-2414-559X, O.B.T. 0000-0001-7320-976X, F.K. 0000-0001-5662-8305, Y.K.A. 0000-0003-1308-8569, A.S.İ. 0000-0002-1182-7164, E.Ö. 0000-0002-4535-705X, A.C. 0000-0001-9340-515X, E.G. 0000-0002-3060-4054, Y.T. 0000-0002-5728-058X.

Akciğer enfeksiyonları nötropenik hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Maligniteli ve hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) yapılan hasta sayısı arttıkça pulmoner enfeksiyon insidansı da artmaktadır. Ayrıca bu hasta grubunda uygulanan yoğun sitotoksik kemoterapiler, kortikosteroidler, yeni im-

[a]Yazışma Adresi: Zehra Gül DUMAN, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel: 0312 596 2000 e-mail: gulzehra33@gmail.com
Geliş Tarihi/Received: 02.07.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 25.08.2022
* Bu çalışma Febril Nötropeni Simpozyumu sözlü bildiri olarak sunulmuştur (27-29 Ekim 2017, Ankara).

munsupresif ajanlar ve altta yatan malignitelerin klinik seyri de akciğer enfeksiyonu sıklığında artışa yol açmaktadır. Günümüzde bu hastalarda pulmoner enfeksiyonlara neden olan potansiyel patojenlerin spektrumu, yoğun immunsupresyon, artmış hasta sağkalımı, dirençli antimikrobiyal patojenlerin ortaya çıkması ve tanı yöntemlerinin gelişmesi sonucunda giderek genişlemektedir (1, 2). Bu hastalarda görülen pnömonilerin etyolojisinde sıklık sırasına göre bakteriyel, fungal, viral ve paraziter etkenler yer alır. Fungal etkenler arasında Aspergillus spp., Mucorales., *Cryptococcus* neoformans, *Cryptococcus* gattii, Pneumocystis jirovecii bulunur (3). Fungal pnömoniler, genellikle hızlı ilerleyen enfeksiyonlardır ve tedavinin gecikmesi ile mortalite artar. Erken tanı ve tedavi önemlidir, ancak bu konuda birtakım zorluklar günümüzde halen mevcuttur. Yaşamı tehdit eden bir enfeksiyon hastalığı olması ve tanısal prosedürlerin bu hasta grubunda genellikle uygulanamayışı sebebiyle tedavi yaklaşımı genellikle ampirik olmaktadır. Ampirik febril nötropeni tedavi protokolü, invaziv girişimlerin yapılamayışı, tanısal yaklaşımların eksikliği, bu hastalarda doğru etkenin tespitini oldukça zorlaştırmaktadır. Özgül antimikrobiyal ve antifungal tedavilerin verilememesi, gereksiz ve uzun süreli tedavilerin uygulanması zaman, maliyet kaybı, ilaç yan etkileri ve morbiditede artış gibi sorunları beraberinde getirmektedir. Febril nötropenik hastalarda gelişen akciğer enfeksiyonlarında fungal enfeksiyonların görülme sıklığı ve şekli ile fungal etkenlerin neler olduğunun belirlenmesi ve ampirik olarak yol alınan tedavi yönetiminin sonuçlara göre yönlendirilmesi amacıyla bu prospektif, müdahalesiz çalışma yürütülmüştür.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kasım 2015-Şubat 2017 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi hematoloji ve onkoloji kliniklerinde yatan**,** geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi gerilemeyen ve invaziv fungal enfeksiyon (İFE) şüphesi bulunan febril nötropenik olgulardan posterior-anterior (PA) akciğer grafisinde yeni gelişen infiltrasyon veya toraks bilgisayar tomografisinde (BT) yeni gelişen nodül, ″halo belirtisi″, konsolidasyon, ″ters halo belirtisi″, kavitasyon, hava-hilal işareti saptananlar çalışmaya dahil edildi. Hastaların bilgilendirilmiş onam formları alındı. Hastalardan antibakteriyel ve antifungal tedavi başlanması veya değişikliği öncesinde bronkoalveolar lavaj (BAL), kan ve balgam örnekleri alınmıştır. Alınan örneklerde mikroskobik inceleme, bakteri ve mantar kültür ekimi yapılmıştır.

Galaktomannan Antijen Test

Sandwich ELISA yöntemi ile serumda ve BAL'da galaktomannan (GM) test Platelia™ Aspergillus Ag (Bio-Rad, France) üreticinin önerilerine göre çalışılmıştır. Optik indeks değeri, serum örneklerinde ≥0,5 olduğunda pozitif olarak kabul edilmiştir. BAL örneklerinde iki ayrı optik indeks değer (≥0,5 ve ≥1) pozitif kabul edilip değerlendirmeler yapılmıştır.

Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyon Test

Alınan BAL ve plazma örnekleri polimeraz zincir reaksiyon (PZR) testleri çalışılana kadar -70°C'de saklanmıştır. Plazma ve BAL örneklerinden Aspergillus fumigatus ve Pneumocystis jirovecii DNA ekstraksiyon işleminde Magna Pure LC DNA Isolation kiti (Roche, Germany) kullanılmıştır. A. fumigatus tespiti için çoklu kopya 18S rRNA genini; P. jirovecii tespiti için çoklu kopya yüzey glikoprotein (MSG) genini hedefleyen LightMix ″real-time″ PZR testi (TibMolbiol Berlin, Almanya) kullanılmıştır. PZR testleri, üreticinin talimatlarına göre, LightCycler 480 (Roche, Almanya) cihazında gerçekleştirilmiş, sonuçlar kalitatif olarak elde edilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara ait demografik bilgiler**,** altta yatan hastalıklar, uygulanan kemoterapi rejimleri, ateşli gün sayısı, ortalama nötrofil sayısı, nötropeni süresi, tanı öncesi ve sonrası uygulanan antibakteriyeller ve antifungaller gibi veriler kaydedilmiştir. Hastaların invaziv fungal enfeksiyon (İFE) açısından değerlendirilmesinde European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG)'un belirlediği tanı kriterleri kullanılmış ve hastalar kesin (proven), olası (probable), şüpheli (possible) İFE olarak üç gruba ayrılmıştır (4) .

İstatistiksel analiz

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma ve minimum- maksimum değer olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin özetlenmesinde sayı (n) ve yüzdeler (%) kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson Ki-kare testi kullanılmıştır. Tanı testleriyle ilgili doğruluk ölçütleri elde edilirken, EORTC kriterleri kesin olmayan altın standart alındığında Gram boya, GM antijen ve PZR testinin serum ve BAL için tanısal doğruluk ölçütleri hesaplandı ve duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim ve negatif kestirim değerleri sunuldu. Değerlendirmede $p < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Verilerin analizinde IBM SPSS 19 (Armonk, NY: IBM Corp) paket programı kullanılmıştır.

BULGULAR

Yaşları 18 ile 88 arasında değişen (ortalama=53±17, median=56) 45'i erkek, 27'si kadın hastanın 77 febril nötropenik atağı çalışmada değerlendirilmiştir. Olguların 67 (%94)'sinde hematolojik malignite bulunmakta olup bunların 55 (%76)'inde akut miyelositer lösemi (AML), 7 (%10)'sinde lenfoma, 6 (%8)'sında lenfositer lösemi en sık altta yatan hastalıkları oluşturmuştur. Ortalama ateşli gün sayısı beş olarak hesaplanmış, hastaların yaklaşık yarısının (%49) derin nötropenik ($<100/mm^3$) olduğu görülmüştür. Çalışmamızda, 32 hastadan BAL alınması planlanmış, ancak iki hastada

bronkoskopi öncesinde klinik kötüleşme, bir hastada yeterli trombosit sayısına ulaşılamama ve bir hastada bronkoskopi sırasında solunum sıkıntısı gelişmesi nedeniyle yirmi sekiz hastadan (%36,3) BAL örneği alınabilmiştir. 44 hastadan (%57) balgam örneği, hastaların tümünden kan örneği alınmıştır. Hastaların demografik ve klinik özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. *Hastaların demografik, klinik özellikleri ve tedavi bilgileri.*

Hasta özellikleri	n =77	Yüzde(%)
Yaş	52,8±17,2(18-88)	
Altta yatan malignite		
Akut myeloid lösemi	55	%71
Hodgkin ve nonhodgkin lenfoma	7	%9
Akut lenfoblastik ve kronik lenfositik lösemi	6	%8
Antifungal kullanımı	33	%42
Profilaksi	7	
Posakonazol	6	
Vorikonazol	1	
Ortalama süre (gün)	12,3±10,2(2-40)	
Tedavi	26	
Kaspofungin	11	
Lipozomal amfoterisin B	5	
Vorikonazol	7	
Flukonazol	3	
Ortalama süre (gün)	16,0±11,9(2-60)	

Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (min-maks) değer olarak

Tüm hasta serumlarına GM test uygulanmış, kit sayısındaki kısıtlamadan dolayı; 28 BAL, 64 plazma örneğinde A. fumigatus ve P. jirovecii real-time PZR çalışılabilmiş, sonuçlar tablo 2 ve 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. *Gram boya, GM antijen and PZR test sonuçları.*

Test	Kesin/olası İFE	Şüpheli/non-İFE
Gram boya		
Hifa var	11	0
Hifa yok	7	6
GM test (serum)		
Pozitif	29	0
Negatif	10	38
GM test (BAL ≥0.5)		
Pozitif	14	2
Negatif	7	5
GM test (BAL ≥1)		
Pozitif	10	0
Negatif	11	7
***Aspergillus* PZR (serum)**		
Pozitif	19	32
Negatif	9	2
***Aspergillus* PZR (BAL)**		
Pozitif	17	6
Negatif	4	1

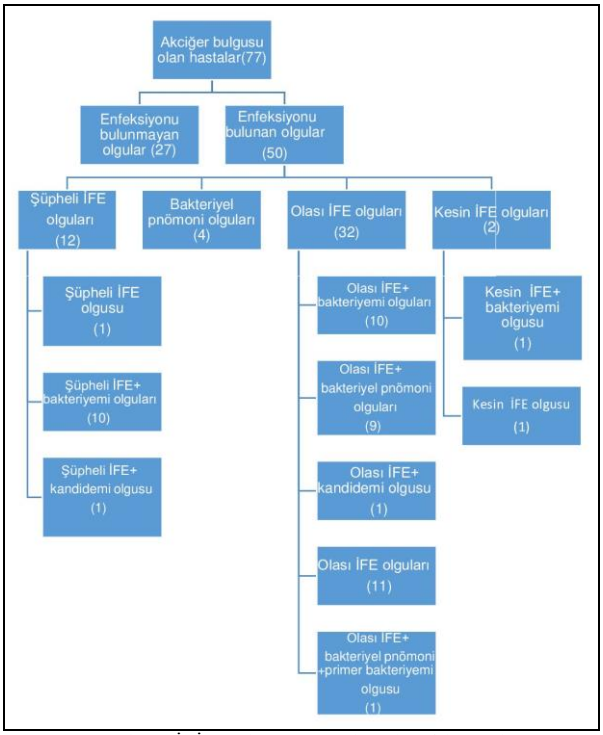
GM; galaktomannan, İFE; invaziv fungal enfeksiyon, BAL; bronkoalveolar lavaj, PZR; polimeraz zincir reaksiyon.

Tablo 3. *EORTC kriterleri kesin olmayan altın standart alındığında Gram boya, GM antijen ve PZR testinin Serum ve BAL testinin tanısal doğruluk ölçütleri.*

Test	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
Gram Boya	61.1	100	100	46.2
GM				
Serum	74.4	100	100	79.2
BAL(cut-off ≥0.5)	66.7	71.4	87.5	41.7
BAL(cut-off ≥1)	47.6	100	100	38.9
***Aspergillus* PZR**				
Serum	67.9	5.9	37.3	18.2
BAL	81.0	14.3	73.9	20.0

NPV; negatif prediktif değer, PPV; pozitif prediktif değer.

P. jirovecii ″real-time″ PZR testi sadece bir plazma örneğinde (%1,7) pozitif sonuçlanmıştır. Hastalar BAL, kan ve balgam direk inceleme, kültür üreme, sitoloji, galaktomannan, PZR sonuçları, aldıkları tedavi ve tedavi yanıtları ile incelenmiştir. Buna göre akciğer bulgusu olan 77 hastanın 50'sinde (%65) herhangi bir enfeksiyon bulgusuna rastlanılmış ve EORTC kriterlerine göre (4), iki hastada kesin İFE, 32 hastada olası İFE, 12 hastada şüpheli İFE, 27 hastada non-İFE tanımlanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1*. Hastaların İFİ grupları ve var olan ek enfeksiyonlarına göre dağılımları.*

Kesin veya olası İFE grubu ile şüpheli İFE ve Non-İFE grupları mortalite oranları ve mortaliteye etki eden faktörler bakımından; altta yatan hastalık, hastalık tipi (yeni tanı, relaps, rezistan), pnömoni şiddeti, MASCC skoru, yoğun bakım ihtiyacı, tanı öncesi antifungal kullanımı bakımından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. *Mortalite ve mortalite risk faktörlerinin İFE grupları arasında karşılaştırılması.*

		İFE		p
		Kesin ve olası İFE	**Şüpheli ve non-İFE**	
Pnömoniye bağlı ölüm	Var	11(45.8)	13(54.2)	0.808
	Yok	26(50.0)	26(50.0)	
Altta yatan malignite	AML	29(52.7)	26(47.3)	0.451
	Diğer maligniteler	9(40.9)	13(59.1)	
Nötrofil sayısı	<100	20(52.6)	18(47.4)	0.135
	100-500	16(55.2)	13(44.8)	
	500-1000	2(20.0)	8(80.0)	
Kemoterapi kullanımı	Var	33(53.2)	29(46.8)	0.401
	Yok	6(40.0)	9(60.0)	
CURB-65 skoru	0+1	12(60.0)	8(40.0)	0.349
	2	19(50.0)	19(50.0)	
	3+4	7(36.8)	12(63.2)	
MASCC skoru	Düşük risk(<21)	17(45.9)	20(54.1)	0.650
	Yüksek risk(≥21)	21(52.5)	19(47.5)	
Yoğun bakım ihtiyacı	Var	6(35.3)	11(64.7)	0.272
	Yok	32(53.3)	28(46.7)	
Antifungal kullanımı	Var	18(56.3)	14(43.8)	0.359
	Yok	20(44.4)	25(55.6)	

*İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon, Sonuçlar n (%) olarak sunuldu. *Ki-kare testine ait p değeri.*

Tanısal işlemler öncesi antifungal profilaksi ve/veya tedavi alan ve almayan olarak iki gruba ayrılan hastaların serum ve BAL GM antijen test sonuçları karşılaştırılmıştır. BAL'da ortalama GM antijen değeri; antifungal profilaksi ve/veya tedavi alan grupta 1,61 µg/ml, almayan grupta 1,50 µg/ml olarak bulunmuştur. Antifungal kullanımı ile BAL GM antijen düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p =0,286). Antifungal profilaksi ve/veya tedavi alan grupta serum ortalama GM antijen değeri 1,06 µg/ml, almayan grupta 0,48 µg/ml olarak bulunmuştur. Tanısal işlemler öncesi antifungal kullanımının serum GM antijen seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüşe yol açtığı bulunmuştur (p =0,024).

Çalışmamızda hastaların toraks BT bulguları arasında en sık olarak konsolidasyon (%77,9) ve sırasıyla ″halo belirtisi″ (%29,9), plevral efüzyon (%24,7), makroskobik veya mikroskobik nodül (%22,1) ve kavitasyon (%3,9) saptanmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. *Toraks BT bulguları ile enfeksiyon varlığının karşılaştırılması.*

		Enfeksiyon		p*
		Var	Yok	
Nodüler opasite	Var	10(58.8)	7(41.2)	0.341
	Yok	38(67.9)	18(32.1)	
Halo işareti	Var	20(87)	3(13)	**0.016**
	Yok	28(56)	22(44)	
Kavitasyon	Var	1(33.3)	2(66.7)	0.269
	Yok	47(67.1)	23(32.9)	
Konsolidasyon	Var	39(65)	21(35)	1.000
	Yok	9(69.2)	4(30.8)	
Plevral efüzyon	Var	12(63.2)	7(36.8)	0.785
	Yok	36(66.7)	18(33.3)	

*BT; Bilgisayarlı tomografi, Sonuçlar n (%) olarak sunuldu, *Ki-kare testine ait p değeri.*

Enfeksiyon saptanan ve saptanmayan olguların toraks BT akciğer bulguları karşılaştırılmış; ″halo belirtisi″ dışında tüm akciğer bulguları ile enfeksiyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p =0,016).

TARTIŞMA

İnvaziv pulmoner aspergilloz**,** fungal pnömoni nedenleri arasında en sık görülen klinik tablo olup tanısında klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri, histopatolojik inceleme ile mikrobiyolojik testler birlikte değerlendirilmelidir. Altın standart olan kültürde etkeni üretme aşamasında tanı/tedaviye geç kalınması ve histopatolojik incelemenin genellikle yapılamayışı nedeniyle tanısında serolojik ve moleküler testler günümüzde giderek önem kazanmıştır (5).

Yetmiş iki hastanın 77 atağının irdelendiği çalışmamızda hastaların 50 (%65)'sinde enfeksiyon bulgusu saptanmış bu durum febril nötropenik akciğer infiltrasyonu gelişen hastaların üçte birine gereksiz antibakteriyel ve/veya antifungal tedavi verildiğini göstermiştir. EORTC/MSG (4) tanımına göre, 2 hasta kesin İFE, 32 hasta olası İFE, 12 hasta şüpheli İFE, 27 hasta Non-İFE tanımına girmiştir. Olası İFE olgu sayısının, literatürdeki Aspergillus enfeksiyon sıklığının üzerinde bulunması, kanıtların elde edilmesindeki güçlükten kaynaklanmaktadır (3, 6). Literatürle uyumlu olarak, kesin enfeksiyon oranındaki azlığın en önemli nedenlerinin; bronkoskopi yapılma oranlarının azlığı, bronkoskopik biyopsi alınmaması, histopatolojik tanı elde edilememesi ve kültür alınma zamanlarının ampirik tedavilerin sonrasına bırakılması olduğu düşünülmektedir (7, 8). Hastalarda kanıtların elde edilememesi fungal enfeksiyonun dışlanmasını engellemekte ve antifungal kullanımını artırmaktadır**.**

Mantar enfeksiyonlarının kontrolünde nötrofillerin rolü esastır. AML, yol açtığı uzun süreli ve derin nötropeni nedeniyle, İFE bakımından en yüksek riske sahip olduğu kabul edilir. Pagano ve arkadaşlarının (9, 10) hazırladığı bir derlemede, AML'nin diğer maligniteleere göre İFE gelişimi açısından daha yüksek riskli olduğu bildirilmiştir. Ancak çalışmamızda AML hastalarıyla diğer hastalar kesin veya olası İFE ve şüpheli veya Non-İFE gelişimi açısından karşılaştırılmış, AML'li hastalar sayısal olarak fazla saptansa da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Nötropeni derinliği ile kesin veya olası İFE ve şüpheli veya Non-İFE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ancak kesin veya olası İFE gelişen hasta grubunda ortalama mutlak nötrofil sayısı 143/mm^3, şüpheli veya Non-İFE grubunda 267/mm^3 olarak hesaplanmış, iki grup arasında mutlak nötrofil sayısı bakımından istatistiksel olarak (borderline) anlamlı farklılık saptanmıştır.

Nötropenik ateş ilişkili medikal komplikasyon risk hesaplaması amacıyla geliştirilen MASCC günümüzde sık kullanılan skorlama sistemlerinden biridir. Çalışmamıza aldığımız hastaların ortalama MASCC skoru 20±3 olarak hesaplanmıştır. MASCC skoruna göre düşük ve yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalar, kesin veya olası İFE ve şüpheli veya Non-İFE gelişimi açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak hastaların çoğunluğunun MASCC skoru açısından yüksek risk grubunda olması olası ve kesin İFE oranının yüksek

olmasına bir açıklama getirebileceği düşünülmüştür.
Literatür incelendiğinde İFE tanısında BAL kültür bazlı testlerin duyarlılığının genel olarak düşük olduğu görülür (11-13). Francesconi ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada İFE tanısında BAL sıvısında kültür testinin duyarlılığı %46, özgüllüğü %100 olarak bulunmuş, antifungal tedavi ile duyarlılığın daha da düşerek %16'ya gerilediği görülmüştür. Çalışmamızda daha önce de belirtttiğimiz gibi ampirik antifungal tedavi uygulamaları ile bronkoskopi yapılma oranının düşüklüğünün BAL kültüründeki üremenin azlığından sorumlu olabileceği düşünülmüştür.
Görüntüleme bulguları İFE'nin erken tanısında çok kıymetli bulgular sağlayabilir. Toraks BT'de, lezyon ve çevresindeki buzlu cam görünümünü tanımlayan ″halo belirtisi″ enfeksiyonun erken evresinde ortaya çıkar ve predispozan epidemiyolojik ve klinik bulgular varlığında, özellikle lökosit sayısı 100/mm^3 olan akut lösemi hastalarında İFE tanısı için oldukça destekleyicidir (14, 15). Çalışmamızda ″halo belirtisi″nin literatüre göre düşük olması toraks BT'nin geç çekilmesinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Hastalar çalışmaya toraks BT çekildikten sonra dahil edildiği için toraks BT'nin zamanlamasına müdahale edilememiştir. Görüntüleme bulguları tanıda oldukça faydalı olmasına rağmen, BT tarama bulguları invaziv pulmoner aspergilloz tanısında sensitif ve spesifik değildir (16). Çalışmamızda enfeksiyon saptanan ve saptanmayan olguların akciğer bulguları karşılaştırıldığında halo belirtisi dışındaki tüm akciğer bulgularının enfeksiyon için ayırt edici olmadığı, ″halo belirtisi″nin ise enfeksiyonu öngörmede istatistiksel olarak faydalı olduğu görülmüştür.
Yapılan çalışmalarda nötropenik hastalardaki invaziv aspergillozisin tanısında hastalardan ardışık şekilde alınan serum örneklerinde GM antijen testinin yararlı olduğu gösterilmiştir (17). Çalışmamızda GM test sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür (18, 19). Testin bildirilen duyarlılık ve özgüllük oranlarındaki değişkenliğin nedeni olarak testin çalışıldığı hasta grubu, hastanın kliniği, antifungal profilaksi/tedavi alımı, tanıda kullanılan yöntemler, örnek sayısı, tipi, örneğin enfeksiyonun hangi zamanında alındığı ve invaziv aspergilloz tanımlamasında kullanılan kriterler gösterilmektedir (20, 21).
Serum GM antijen testin derin nötropenik olmayan hastalardaki düşük duyarlılık oranı, sonuçların antifungal profilaksi/tedavilerden etkileniyor oluşu testin BAL'da kullanımını gündeme getirmiştir**.** Yapılan metaanalizlerde BAL GM testin invaziv pulmoner aspergilloz tanısında, seruma göre daha duyarlı (%85-90) ve özgül (%90-95) olduğu belirtilmiştir (22, 23). Ancak duyarlılık ve özgüllük oranları alınan cut-off index değerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (24,25). Çalışmamızda GM testinin BAL için ″cut-off″ değeri 1 µg/ml alındığında duyarlılığı %47,6 özgüllüğü %100, PPD %100, NPD %38,9 olarak hesaplanmıştır. Sonuçlarımızda duyarlılıktaki düşüklük dikkat çekicidir. Bunda en önemli etkenin örnekler alınmadan önce uygulanmış olan antifungal tedavilerin/profilaksilerin olduğu düşünülmüştür (24).
Marr ve arkadaşlarının (26) yaptığı çalışmada küf-aktif antifungal profilaksi veya tedavi alan hastalarda serumda GM testin duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir. Antifungal profilaksi alan hastalarımızın tümünde küflere etkili (posakonazol, vorikonazol) kullanıldığı görülmüştür. Ancak profilaksi alan hasta sayısının az olması profilaksi alan ve almayan grupta GM seviyesini karşılaştırmak için yeterli bulunmamıştır. Çalışmamızda tanısal işlemler öncesi ampirik antifungal kullanımı ile GM seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde daha önceden antifungal kullanımının serum GM seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüş yaptığı, ancak BAL GM seviyelerini etkilemediği ortaya konmuştur. Bu sonuç ampirik antifungal kullanan hastalarda BAL GM'nın tanıda daha değerli olduğuna işaret etmektedir.
İnvaziv aspergillozis tanısında serum veya tam kan PZR testlerini değerlendiren klinik çalışmaları içeren bir meta-analizde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %84 ve %76 olarak bulunmuştur (27). Avni ve arkadaşlarının (28) hazırladığı dokuz çalışmayı içeren sistematik bir derlemede BAL'da Aspergillus PZR duyarlılığının kana göre daha yüksek, özgüllüğün ise birçok durumda daha düşük olduğu ifade edilmiştir. BAL'daki düşük özgüllük oranının, akciğerlerin Aspergillus türleri ile sık kolonize olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda serum A. fumigatus ″real-time″ PZR testinin duyarlılığı BAL'a göre daha düşük bulunmuştur (%67,9'a karşı %81) ve kesin ve olası İFE'de özellikle serum A. fumigatus ″real-time″ PZR kullanımının tanıda yol gösterici olmadığı kanısına varılmıştır. BAL A. fumigatus ″real-time″ PZR testinin duyarlılığı ise, serum GM ve ″cut-off″ 0,5 ng/ml alındığında BAL GM'den daha yüksek çıkmıştır (sırasıyla %81, %76,3, %66,7). Ancak PZR testinin özgüllüğü %14,3 gibi oldukça düşük bulunmuştur. Bu da testin tanı amaçlı kullanımının uygun olmadığı ancak tarama amaçlı çalışmalar için faydası olabileceğini ortaya koymuştur.
İFE'ler içerisinde daha az sıklıkta görülen P. jirovecii hematolojik maligniteli hastalarda yüksek mortaliteye sahip pnömoni tablosu oluşturur (29). Bu klinik tabloda fungal yük düşüktür ve mikroskopik incelemenin performansı kısıtlıdır. Çalışmamızda P. jirovecii PZR serumda ve BAL'da çalışılmış, serumda sadece bir hastada pozitif saptanmış, tüm BAL örneklerinde negatif sonuçlanmıştır.
Çalışmamızın planlanmış, prospektif, müdahalesiz olmasına karşın bronkoskopi yapma oranının düşük (%36) olması, tanısal işlemler öncesi ampirik antibakteriyel ve antifungal kullanımının yüksek olması (sırasıyla %84,4 ve %41,5), virolojik testlerin zamanında temin edilememesi gibi sebeplerle pnömoninin mikrobiyolojik etkenlerinin yetersiz tanımlandığı düşünülmektedir**.** Bunun da yüksek mortalitede katkısının olduğu şüphesizdir.

KAYNAKLAR

1. Pergam SA. Fungal Pneumonia in patients with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplantation. Clin Chest Med 2017; 38: 279-94.
2. Aronchick JM. Pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients. Semin Roentgenol 2000; 35: 140-51.
3. Letourneau AR, Issa NC, Baden LR. Pneumonia in the immunocompromised host. Curr Opin Pulm Med 2014; 20: 272-9.
4. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. 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: 1813-21.
5. Segal BH. Aspergillosis. N Engl J Med 2009; 360: 1870-84.
6. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis 1997; 175: 1459-66.
7. D'Haese J, Theunissen K, Vermeulen E et al. Detection of galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid samples of patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis: analytical and clinical validity. J Clin Microbiol 2012; 50: 1258-63.
8. Hoenigl M, Prattes J, Spiess B et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, Aspergillus lateral-flow device, conventional culture, and PCR tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. J Clin Microbiol 2014; 52: 2039-45.
9. Pagano L, Akova M, Dimopoulos G, Herbrecht R, Drgona L, Blijlevens N. Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. J Antimicrob Chemother 2011; 66: i5-14.
10. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. Ann Intern Med 1984; 100: 345-51.
11. Reichenberger F, Habicht J, Matt P et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 1195-9.
12. Saito H, Anaissie EJ, Morice RC, Dekmezian R, Bodey GP. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of pulmonary infiltrates in patients with acute leukemia. Chest 1988; 94: 745-9.
13. Francesconi A, Kasai M, Petraitiene R et al. Characterization and comparison of galactomannan enzyme immunoassay and quantitative real-time PCR assay for detection of Aspergillus fumigatus in bronchoalveolar lavage fluid from experimental invasive pulmonary aspergillosis. J Clin Microbiol 2006; 44: 2475-80.
14. 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: 1831-7.
15. Caillot D, Latrabe V, Thiébaut A et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: an useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. Eur J Radiol 2010; 74: e172-5.
16. 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: 1144-55.
17. Maertens J, Theunissen K, Lodewyck T et al. Advances in the serological diagnosis of invasive Aspergillus infections in patients with haematological disorders. Mycoses 2007; 50: 2-17.
18. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannanassay: a meta-analysis. Clinical Infectious Diseases 2006; 42: 1417-27.
19. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C et al. Aspergillus Galactomannan Detection in the Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Cancer Patients. J Clin Oncol 2002; 20: 1898-1906.
20. Mennink-Kersten AS, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. Lancet Infect Dis 2004; 4: 349-57.
21. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. J Infect Dis 2004; 190: 641-9.
22. Paiva JA, Pereira JM. Biomarkers of fungal lung infection. Curr Opin Infect Dis 2019; 32: 136-42.
23. Guo YL, Chen YQ, Wang K et al. Accuracy of BAL galactomannan in diagnosing invasive aspergillosis: a bivariate metaanalysis and systematic review. Chest 2010; 138: 817-24.
24. 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: 1688-93.

25. Zou M, Tang L, Zhao S et al. Systematic review and meta-analysis of detecting galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosing invasive aspergillosis. PloS One 2012; 7: e43347.
26. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2005; 40: 1762-69.
27. Arvanitis M, Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Caliendo AM, Mylonakis E. PCR in diagnosis of invasive aspergillosis: a meta-analysis of diagnostic performance. J Clin Microbiol 2014; 52: 3731-42.
28. Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. J Clin Microbiol 2012; 50: 3652-8.
29. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult Pneumocystis carinii pneumonia, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. Chest 2000; 118: 704-1.