



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Esmâ GÜLDAL ALTUNOĞLU

**FUNGAL ENFEKSİYON SAPTANAN YA DA PREEMPTİF
ANTİFUNGAL TEDAVİ BAŞLANAN HEMATOLOJİK
MALİGNİTELİ HASTALARDA FUNGAL ENFEKSİYON
SIKLIĞI; IG G, IG A VE IG M İLE LENFOSİT DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. TUNCER ŞAK

**İÇ HASTALIKLARI
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL – 2017



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

İSTANBUL FATİH KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Esmâ GÜLDAL ALTUNOĞLU

**FUNGAL ENFEKSİYON SAPTANAN YA DA PREEMPTİF
ANTİFUNGAL TEDAVİ BAŞLANAN HEMATOLOJİK
MALİGNİTELİ HASTALARDA FUNGAL ENFEKSİYON
SIKLIĞI; İG G, İG A VE İG M İLE LENFOSİT DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. TUNCER ŞAK

İÇ HASTALIKLARI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Dr. MEHMET EMİN PİŞKİNPAŞA

İSTANBUL – 2017

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği olan, karşılaştığım her sorunda kapısını tereddütsüz çalabildiğim, bize bir baba şefkati ile yaklaşan çok değerli hocam Sayın Uzm. Dr. Mehmet Emin PIŞKINPAŞA'ya;

İhtisasım sırasında klinik deneyim ve tecrübelerini bizden esirgemeyen ve bizleri kendi evlatları gibi gören hocalarımız Sayın Doç. Dr. Esmâ Güldal Altunoğlu'na, Sayın Doç. Dr. Füsün Erdenen'e, Sayın Uzm. Dr. Fettah Sametoğlu'na, Sayın Uzm. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu'na, Sayın Uzm. Dr. Hayri Polat'a;

Gerek Hematoloji rotasyonum sırasında gerekse bu tezin yazımında benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, bir hocadan çok arkadaş gibi yaklaşan, tezin de fikir babalığını yapan Hematoloji Kliniği'nden Sayın Doç. Dr. Osman Yokuş'a;

Hastanemizin fiziki koşullarının düzeltilebilmesi, daha kaliteli hizmet verebilmesi için çalışan ve bizleri her türlü bilimsel yayınlarla destekleyen hastane yöneticimiz Sayın Prof. Dr. Özgür Yiğit'e;

Rotasyonlarım süresince yetişmemde katkıları olan Kardiyoloji Kliniği eğitim görevlisi Doç. Dr. Turgut Karabağ'a, Yedikule Göğüs Hastalıkları Hastanesi 1A Göğüs Hastalıkları Kliniği eğitim görevlisi Doç. Dr. Ayşe Filiz Arpaçlı Koşar'a, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları öğretim görevlisi Doç. Dr. Muzaffer Fincancı'ya;

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum sevgili kıdemlilerim Uzm. Dr. Hamide Pişkinpaşa, Uzm. Dr. Abdullah Cerit, Uzm. Dr. Yasin Eryılmaz, Uzm. Dr. Kübra Kalaycı, Uzm. Dr. Alısan Zırtıoğlu ile asistan arkadaşlarım Dr. Burcuğül Kaya, Dr. Könlül Jafarlı, Dr. Betül Bal, Dr. Hülya Özge, Dr. Ezgi Türkoğlu, Dr. Abdulkadir Gürsul, Dr. Merve Polat ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayattaki en büyük destekçim, hayat arkadaşım ve çocuğumun annesi sevgili eşim Duygu'ya;

Dünyaya gelişiyse evimizi neşeye boğan gözümün nuru canım kızım Ahsen İpek'e;

Doğumumdan bugüne kadar maddi manevi desteğini hiç kesmeyen ve kesmeyecek olan canım babama, anneme, ağabeyim İsmail ve ailesi ile kardeşim Fikriye'ye,

Teşekkürlerimi borç bilirim.

TUNCER,ŞAK – 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR.....	VI
ÖZET.....	VIII
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Fungal Enfeksiyonlar.....	2
2.1.1. Terminoloji.....	2
2.1.2. Tanı.....	3
2.1.3. Sık Görülen Fungal Enfeksiyonlar.....	4
2.1.3.1. Aspergillozis.....	4
2.1.3.2. Kandidiasis.....	5
2.1.3.3. Pnömosistik Enfeksiyonlar.....	6
2.1.3.4. Kriptokokkozis.....	7
2.1.3.5. Mukormikozis.....	8
2.2. Hematolojik Maligniteler.....	9
2.2.1. Myeloid Neoplaziler.....	10
2.2.1.1. Akut Myeloid Lösemi.....	10
2.2.1.2. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar.....	11

2.2.2.	Lenfoid Neoplaziler	13
2.2.2.1.	Prekürsör Lenfoid Neoplaziler	13
2.2.2.2.	Matür Lenfoid Neoplaziler	13
2.2.2.3.	Hodgkin Lenfoma.....	15
2.2.2.4.	Plazma Hücre Hastalıkları	17
2.3.	Adaptif İmmün Sistem	18
2.3.1.	Hücresele immünite.....	18
2.3.2.	Humoral immünite.....	18
2.3.3.	İmmünglobülinler	19
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1.	Çalışma ve Hastalar.....	22
3.2.	İstatistiksel Analizler.....	23
4.	BULGULAR.....	24
5.	TARTIŞMA.....	35
6.	SONUÇLAR.....	41
7.	KAYNAKLAR	42

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması	10
Tablo 2. Myeloproliferatif Hastalıkların Sınıflandırılması.....	12
Tablo 3. Hodgkin Lenfoma 2001/2008 World Health Organization sınıflaması	16
Tablo 4. Hastaların demografik verileri	24
Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması.....	25
Tablo 6. Vaka ve Kontrol gruplarının WBC değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 7. Vaka ve Kontrol gruplarının nötrofil değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Tablo 8. Vaka ve Kontrol gruplarının lenfosit düzeylerinin karşılaştırılması	28
Tablo 9. Vaka ve Kontrol gruplarının IgG düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
Tablo 10. Vaka ve Kontrol gruplarının IgA düzeylerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 11. Vaka ve Kontrol gruplarının Ig M düzeylerinin karşılaştırılması	31
Tablo 12. Vaka ve Kontrol gruplarının galaktomannan değerlerinin karşılaştırılması	32
Tablo 13. Vaka ve Kontrol gruplarının Akciğer Görüntülemelerinin karşılaştırılması	33
Tablo 14. Lojistik Regresyon Analizi ile değişkenlerin hastalığı tanımlamadaki etkinliği	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Vaka ve Kontrol gruplarının WBC değerlerinin karşılaştırılması.....	26
Şekil 2.	Vaka ve kontrol gruplarının nötrofil değerlerinin karşılaştırılması.....	27
Şekil 3.	Vaka ve kontrol gruplarının lenfosit düzeylerinin karşılaştırılması	28
Şekil 4.	Vaka ve Kontrol gruplarının IgG düzeylerinin karşılaştırılması.....	29
Şekil 5.	Vaka ve Kontrol gruplarının IgA düzeylerinin karşılaştırılması	30
Şekil 6.	Vaka ve Kontrol gruplarının Ig M düzeylerinin karşılaştırılması	31
Şekil 7.	Vaka ve Kontrol gruplarının galaktomannan değerlerinin karşılaştırılması	32
Şekil 8.	Vaka ve Kontrol gruplarının Akciğer Görüntülemelerinin karşılaştırılması.....	33

KISALTMALAR

WHO	: World Health Organization
CD	: Cluster of Differentiation
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
CrAg	: Kriptokokkal polisakkarit antijen
NK	: Natural Killer
PDGFRA	: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha
PDGFRB	: Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta
FGFR1	: Fibroblast Growth Factor Receptor 1
HRCT	: High Resolution Computed Tomography
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TMP-SX	: Trimetoprim Sulfometoksazol
ABPA	: Alerjik Bronkopulmoner Aspergillozis
İK	: İnvazif Kandidiazis
HEPA	: High-Efficiency Particulate Air
APL	: Akut Promyelositer Lösemi
PML-RARA	: Promyelocytic Leukemia-Retinoic Acid Receptor Alpha
AML	: Akut Myelositer Lösemi
ATRA	: All-Trans Retinoic Acid
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülasyon

ALL	: Akut Lenfoid Lösemi
MPH	: Myeloproliferatif Hastalıklar
KML	: Kronik Myelositer Lösemi
PV	: Polisitemia Vera
ET	: Esansiyel Trombositemi
HL	: Hodgkin Lenfoma
PHN	: Plazma Hücreli Neoplazi
MM	: Multipl Myelom
WM	: Waldenström Makroglobülinemisi
LPL	: Lenfoplazmositik Lenfoma
Ig	: İmmünglobülin

ÖZET

Amaç: Çevresel ve genetik faktörlerin etkisi ve tanı koyma yöntemlerinin gelişmesiyle hematolojik malignitelerin sıklığının giderek arttığı görülmektedir. Hematolojik maligniteli hasta gruplarında immünsupresyon, gelişen tedavi stratejileri ve artan hastane takiplerinin bir sonucu olarak enfeksiyonlar oldukça sık görülmektedir. Bu enfeksiyonlardan fungal etkenlerden kaynaklananlar sık görülmesine de yönetimi güç, mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksektir. Çalışmamız dahilinde de tanısı ve tedavisi pek de kolay olmayan bu grupta olası risk faktörlerini bilmek ve değiştirilebilir olanlar için önlemler almak adına, bu zorlukların yönetimi hakkında yol gösterici olabilecek yeni bilgiler öğrenilmesi planlanmaktadır.

Yöntem: Çalışmaya, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nisan 2015 ile Ocak 2017 tarihleri arasında hematoloji ve dahiliye kliniklerinde yatan hematolojik maligniteli, fungal enfeksiyon delilleri olan (antibakteriyel antibiyoterapiye yanıt vermeyen ateş, galaktomannan pozitifliği, BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve HRCT’de (High Resolution Computed Tomography) nodüler, asinodüler nodüler infiltratlar ve buzlu cam opasiteler, kültür pozitifliği) ve olmayan hastalarda eş zamanlı; tam kan sayımı parametreleri (WBC, Nötrofil, Lenfosit) ile serum galaktomannan, IgG, IgA, IgM düzeyleri bakılan ve akciğer görüntülemeleri yapılan hastalar dahil edildi. Bakteriyel ve/veya viral enfeksiyon kanıtları olan hastalar (alınan kültürlerde bakteriyel üreme, antibakteriyel antibiyotiklere 72 saatte verilen klinik cevap, semptomatik tedaviye klinik yanıt) çalışmaya dahil edilmedi. Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmamıza 22 kişilik vaka ve 22 kişilik kontrol grubu oluşturularak toplamda 44 hasta alındı.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalamaları 48 ± 17 yıl olan 17 kadın, 27 erkek (E/K=1,58) toplam 44 kişi dahil edildi. Boy ortalamaları 167 ± 9 cm, ağırlık ortalamaları 69 ± 10 kg olarak saptandı. Hastalar BMI’larına(body mass index) göre değerlendirildiğinde %45,5’i (n=20) normal kilolu, %45,5’i (n=20) aşırı kilolu, %9,1’i (n=4) obezdi. AML, hasta gruplarında %47,7 (n=21) ile en sık tanı idi.

Vaka grubunda IgG değeri kontrol grubundan anlamlı olarak ($p=0,044$) daha düşük saptandı. WBC, nötrofil, lenfosit, IgA, IgM düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde galaktomannanın 1,4 kat ($p=0,017$), HRCT'nin ise 7,2 kat ($p=0,00$) risk artışına sebep olduğunu ve vaka grubunu ayırmada anlamlı-bağımsız etkinliği olduğunu bulundu.

Sonuç: Çalışmamız sonucunda IgG düşüklüğü olan hematolojik maligniteli hastalarda fungal enfeksiyon gelişme riskinin IgG düzeyleri normal olan hasta popülasyonuna göre daha fazla olduğu ve bu konuda klinisyenin alert olması gerektiği; ayrıca tipik HRCT bulgularının, yüksek galaktomannan düzeylerine göre pulmoner aspergillozis riskini daha fazla arttırdığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Hematolojik Malignite, Fungal Enfeksiyon, IgG, IgA, IgM, WBC, Lenfosit, Nötrofil, HRCT, Galaktomannan

ABSTRACT

Aim: It is obviously seen that the frequency of hematologic malignancies increase due to both genetic and environmental factors and improvement in the diagnostic tools. Infections are more prevalent among patients who have hematologic malignancies as a result of immunosuppression, improvement in the treatment strategies and hospitalizations. Among these infections, fungal infections are more difficult to manage and have more mortality and morbidity rate although they are seen less frequently. In our study, it is planned to learn more about and how we can take precautions against the changeable risk factors of which diagnosis and treatment are usually not simple.

Method: Patients were chosen from the internal medicine and hematology clinics of The İstanbul Training and Research Hospital who were hospitalized between 2015 of April to 2017 of January, had hematologic malignancies and had some evidence of fungal infections (fever that were not resolved in spite of antibacterial antibiotics; galactomannan positivity; nodular, acinonodular infiltrations and ground glass opacities on CTs or HRCTs; positive results in cultures) and did not have any of these. Concurrent assessment of CBC parameters (WBCs, neutrophil and lymphocyte count), serum galactomannan, IgG, IgA, IgM levels were done and lung imaging were taken in these patients. In our retrospective study, 22 patient case group and 22 patient control group are made and a total of 44 patients are enrolled in the study.

Findings: Seventeen female, 27 male, total of 44 patients (M/F=1,58) with median age 48 ± 17 were enrolled to our study. Median height was 167 ± 9 cm and median weight was 69 ± 10 kg. While the patients were evaluated according to their body mass index (BMI), it was found that 45,5% (n=20) patients were normal, 45,5% (n=20) patient were overweight and 9,1 % (n=9) patients were obese. AML was the leading diagnosis (47,7%, n=21) among the patient groups.

It is found that IgG values were significantly low in case group than in control group (p=0,044). There was no statistically significant correlation between the two groups in the WBC, neutrophil and lymphocyte counts and IgA and IgM levels.

In multivariate logistic regression analysis it is found that increased galactomannan levels were associated 1,4 times and typical HRCT findings were 7,2 times risk increment and they had an independent effect on differentiating of the groups.

Conclusion: It could be concluded that the risk of having fungal infections in patients with hematologic malignancies and low IgG levels is more than those who have normal IgG levels and clinicians should be alert on this complication. Furthermore typical HRCT findings and raised galactomannan levels increase the risk of pulmonary aspergillosis.

Keywords: Hematologic Malignancy, Fungal Infection, IgG, IgA, IgM, WBC, Lymphocyte, Neutrophil, HRCT, Galactomannan

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Antimikrobiyal tedavi stratejilerindeki gelişmeler, invazif fungal enfeksiyonların kanserli hastalardaki mortalitenin ve morbiditenin önde gelen nedenleri haline gelmesine sebep olmuştur (1,2,3). Bu durum, konağın cilt bütünlüğünün ve/veya mukozal bariyerinin spontan ya da iyatrojenik (santral, periferik kateter vb.) olarak bozulması, doğal ve adaptif immün sistem elemanlarının gerek hastalığın doğal seyri sırasında gerekse tedavide kullanılan antineoplastik ve immünsüpresif ilaçların etkisiyle niceliksel ve niteliksel olarak azalması sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Akut myeloid lösemili hastalardaki en yüksek enfeksiyon insidansı filamentöz fungal enfeksiyonlar (özellikle *Aspergillus* türleri, daha az sıklıkta zigomiçesler) olarak rapor edilmiştir (4,5). Bunun yanı sıra kanserli hastalardaki invazif kandida enfeksiyonları incelendiğinde bu hastaların hemen tamamının öyküsünde mevcut bir venöz kateter, alınan agresif kemoterapiler, son 2 hafta içinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve vakaların yarısından fazlasında kortikosteroid kullanımı olduğu saptanmıştır (6,7). İmmünitinin konjenital ya da kazanılmış olarak bozulması; immün sistem elemanlarının solid tümörler veya hematolojik maligniteler nedeniyle fonksiyon kaybına uğraması, bakteriyel enfeksiyonlarla birlikte fungal enfeksiyonların yaşamı tehdit eden ciddi sonuçlarla seyretmesine neden olabilmektedir. Bu noktada tanısı ve yönetimi bakteriyel ajanlara göre daha zor olan fungal enfeksiyonlara predispozisyon yaratacak durumların ve buna ilişkin parametrelerin saptanması, bunlardan değiştirilebilir olanların değiştirilmesi, değiştirilemeyen parametrelerin ise sıkı takip edilmesi ile profilaktik stratejilerin gözden geçirilmesi ve olası bir fungal enfeksiyonun disseminasyonunun önlenmesinin, hem maliyet etkinliğine katkıda bulunmasını hem de mortalitenin ve morbiditenin azalmasını sağlayacağı düşünülebilir. Bu çalışmadaki amacımız da hematolojik maligniteli dolayısıyla hastalığın seyri ve tedavisi sebebiyle immünsüprese olan hastalarda fungal enfeksiyonu ön görebilecek parametreleri ve bunların takibinin önemini ortaya koymayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Fungal Enfeksiyonlar

Sistemik fungal enfeksiyonlar, günümüzde enfeksiyon hastalıklarının en güncel konularından biri haline gelmişlerdir. Bir yandan sıklığı giderek artan bu enfeksiyonlar, sadece immün sistemi baskılanmış hastalarda değil, çeşitli risk faktörleri taşıyan farklı hasta gruplarında da ortaya çıkmaya başlamışlardır. Öte yandan, kısa bir süre önceye kadar Candida ve Aspergillus gibi etkenler invaziv fungal enfeksiyonlara neden olma açısından başı çekerken, günümüzde, daha önceleri nadir rastlanan funguslar da giderek artan oranda etken olarak ortaya çıkmaya başlamıştır (8).

2.1.1. Terminoloji

Klasik olarak fungal enfeksiyonlar anatomik tutulumu göre ve epidemiyolojisine göre sınıflandırılırlar. Anatomik sınıflandırma başlıca mukokutanöz ve derin organ enfeksiyonu şeklinde olurken; epidemiyolojik sınıflandırma, endemik ve fırsatçı enfeksiyon olarak ayrılır.

Mukokutanöz enfeksiyonlar ciddi morbiditeye neden olsa da nadiren fatal seyrederlerken derin organ enfeksiyonları mukokutanöz enfeksiyonların aksine sıklıkla ölümcül seyir gösterir.

Endemik mikozlar (örn: coccidiomycosis) normalde insan mikrobiotasında bulunmayıp çevresel kaynaklıdır. Fırsatçı mikozlar ise (örn: candida, aspergillus vb.) sağlıklı insanın mikrobiotasının bir komponenti olup immünkompromize hastalarda invazif

enfeksiyon oluştururlar. Endemik mikozlar da immünsüprese hastalarda immünkompetan hastalardan daha ciddi enfeksiyona neden olurlar.

Derin organ enfeksiyonuna neden olan endemik funguslar hemen her zaman inhalasyonla kazanılırken kutanöz enfeksiyonlar hematolojik disseminasyonla, daha sıklıkla da toprakla temasla alınır. Candida gibi fırsatçı funguslar ise gastrointestinal sistem gibi normalde kolonize olan müköz membranlardan invazyon ile enfeksiyona neden olurlar.

Genel olarak doğal immünite, fungal enfeksiyonlara karşı primer savunma sistemini oluştururlar. Her ne kadar fungal enfeksiyonların seyri sırasında spesifik immünglobülin yanıtı oluşsa da primer defansta etkin değildir. Yine de seçili enfeksiyon etkenleri için antikor titre ölçümünün tanısallığı mevcuttur.

Funguslar; küf, maya ve dimorfik olabilir. Küf formdaki funguslar (örn: Aspergillus, Rhizopus vb.) hif denen filamentöz yapılar oluştururlar. Maya formları (örn: Candida ve Cryptococcus) yuvarlak hücreler olup kimi zaman tomurcuklanan yapılar oluştururlar. Dimorfik funguslar (Blastomyces, Histoplasmosis vb.) ise dokuda maya şeklinde bulunup oda sıcaklığı ve çevre şartlarında küf şeklindedir.

2.1.2. Tanı

Fungal enfeksiyonları kesin tanısı için dokuyu invaze eden fungusların ve buna eşlik eden inflamatuvar yanıtın histopatolojik olarak gösterilmesi gereklidir. Fungusların boyanması için genellikle Periodik Asit-Schiff ve Gomori Methenamin gümüş boyası kullanılmaktadır. Candida ise diğerlerinin aksine dokuda gram boyası ile gösterilir. Cryptococcus türleri ise beyin omurilik sıvısında Hint Mürekkebi ile boyanır. Günümüzde birçok laboratuvar fungusların identifikasyonu için kalkoflor beyazı boyası ile immünfloresan mikroskopü yöntemini kullanmaktadır. Coccidioides immitis için kullanılan antikor ölçümünün sensitivitesi %90 lara kadar çıkmaktadır.

Galaktomannan, Avrupa ve ABD de onay almış Aspergillosis tanısı için kullanılan efektif bir antijendir. Fakat yalancı pozitif sonuçlar vermesi nedeniyle tek bir ölçüm ziyade seri ölçümler daha değerlidir. Beta gluklan da Candida için tanımlanmış bir antijen olmakla

beraber henüz valide edilmemiştir. Negatif prediktif değeri %90 dır. Diğer önemli testler Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ve nükleik asit hibridizasyon teknikleridir.

2.1.3. Sık Görülen Fungal Enfeksiyonlar

2.1.3.1. Aspergillozis

Aspergillus nonpigmente, septalı, dallanan ve sap kısmının üzerinde bol miktarda konidya üreten küf şeklinde fungustur.

Aspergillozis, yaklaşık 50 den fazla türü ihtiva eden patojenik veya alerjik hastalıkların geneline verilen terimdir. Sadece 37 derecede üreyebilen türler derin doku enfeksiyonlarına neden olur. *A. fumigatus* invazif aspergillozis vakalarının çoğunun, kr. Aspergillozisin ise hemen tamamının nedenidir. *A. flavus* genellikle sinüs enfeksiyonu, kutanöz enfeksiyon veya keratit şeklinde ortaya çıkar. Diğer önemli türleri *A. terreus* ve *A. niger* ve *A. nidulanstr*. Enfeksiyon için gerekli minimum inokulum miktarı kesin değildir. İnkübasyon periyodu 2 günden 90 güne kadar değişebilmektedir. HEPA (High-efficiency particulate air) filtreler enfeksiyonun önlenmesinde etkili olup özellikle ameliyathanelerde ve yüksek riskli hastaların odalarında kullanılmalıdır.

İnvazif aspergillozisin primer risk faktörleri derin nütropeni ve glukokortikoid kullanımı olup, glukokortikodlerin yüksek dozları ile hem enfeksiyon insidansı hem de mortalite artmaktadır. İnfliksimab, adalimumab, alemtuzumab, daklizumab, rituksimab ve muhtemelen bevacizumab kullanımı ile ciddi karaciğer hastalığı ve kemik iliğinde artmış demir deposu invazif aspergillozis riski artmıştır. Kronik pulmoner aspergillozisliler hastalarda genellikle altta yatan pulmoner bir hastalık (tüberküloz, geçirilmiş pnömotoraks veya KOAH vb.) söz konusudur. Bu hastalar sıklıkla immünkompetan hastalar olup genellikle T helper 1 yanıtı uygunsuzdur. CD4+ ve CD25+ T hücreleri hastalığın fenotipininin belirlenmesinde önemli gözükmemektedir. Klinikte sık görülen aspergillozlar; invazif pulmoner aspergillozis, invazif sinüzit, trakeobronşit, dissemine ve serebral aspergillozis, endokardit, kutanöz aspergillozis, aspergilloma (fungus topu), alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA), alerjik sinüzit ve superfisiyal aspergillozis (*aspergillus keratiti* ve otitis eksterna) olarak sınıflandırılmıştır. Tedavide; vorikonazol, posakonazol, itrakonazol gibi

azol türevleri, amfoterisin B, kaspofungin mikafungin sıklıkla kullanılmaktadır. Aspergilloma tedavisinde, lezyon tek ise cerrahi endikedir (9).

2.1.3.2. Kandidiasis

Kandida, 4-6 mikrometre yarıçaplı ince duvarlı, ovoid, tomurcuklanarak üreyen maya formunda fungus olup yaklaşık 150 tür içinde insanlar için patojen olanlar, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lusitania*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr* ve *C. parapsilosis*dir. Gastrointestinal sistem, kadın genital trakt ve cildin normal flora üyesi olup özellikle antibakteriyel ajanların sık ve uzun süreli kullanımına bağlı olarak normal mikrobiyotanın değişmesiyle enfeksiyona neden olurlar. Dokuda blastospor, psödohif ve hif formunda bulunabilir.

Dissemine kandidiasis için iyi tanımlanmış risk faktörleri; antibakteriyel ajanlar, intravenöz veya üriner kateter, hiperalimentasyon, parenteral steroid tedavisi, ciddi yanıklar, AIDS, abdominal veya göğüs cerrahisi, kemoterapi, organ transplantasyonu sonrası kullanılan immünsüpresif ajanlar, nötropeni, düşük doğum ağırlığı ve diabetes mellitustur.

İnvazif kandidiazis (İK) mortalitesi %40-60 arasında değişen oldukça lethal bir enfeksiyondur (10,11). En sık görülen beş kandida türü. *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* olup İK li hastalarda genellikle izole edilen tip *C. albicans*'dir (12,13). Neden olduğu diğer klinik tablolar; mukokutanöz kandidiasis, cilt ve eklemlerinin enfeksiyonu, kandida özeftajiti, derin doku enfeksiyonları (beyin, göz, böbrek, periton, safra kesesi tutulumu v.b) şeklinde sıralanabilir.

İK'nin erken tanınması antifungal ajanların hızlıca başlanması ve mortalitenin morbiditenin azaltılması için oldukça önemlidir ancak tanı koymak genellikle zordur. Mikroskopik inceleme hızlı ve faydalıdır fakat negatif sonuç hastalığı dışlamaz (14,15).

Tanı, genellikle doku biyopsisinin saline ya da %10 KOH ile muamele edilmesi sonrası hif veya psödohiflerin görülmesiyle; gram boyama, PAS boyası veya metenamin gümüşü ile boyanması sonrası konur.

Tedavide, kutanöz, oral, özeftageal ve vulvovajinal enfeksiyonlarda topikal ve oral azol deriveleri ile nistatin; dissemine kandidiasiste Amfoterisin B, oral ve IV azol deriveleri

(flukonazol ve vorikonazol) ile ekinokandinler (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin) kullanılmaktadır.

2.1.3.3. Pnömosistik Enfeksiyonlar

İlk defa 1906 yılında keşfedilen ve o zaman proton olduğu düşünülen bu patojenin gelişen moleküler teknikler sayesinde bir fungus olduğu ortaya çıkmıştır. Pnömosistis fırsatçı bir patojen olup hematolojik maligniteli, HIV ile enfekte, organ transplant alıcısı ve immünsüpresif tedavi altında olanlar gibi immünkompromize hastalarda pnömoninin önemli bir nedenidir. İnsanda enfeksiyona yol açan tür önceleri P. Carinii olarak adlandırılan P. Jirovecii olup sadece insandan insana bulaş söz konusudur. Pneumosisisin hayat döngüsü seksüel ve aseksüel üreme dönemlerini içerir ve trofik form, kist ve prekist formları mevcuttur.

Hücrel ve/veya hümorale immün sistemdeki defekler Pneumocystis jirovecii pnömonisinin (PJP) temel nedenidir. HIV ile enfekte hastalardaki PJP vakalarının %80 inde CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mikrogramdır. P. Jirovecii sadece akciğerlere tropizm gösterir. Alveollerde mononükleer hücre infiltrasyonu ve proteinöz materyal birikimine, interstisyel ödem ve dönemde fibrozise neden olur. Klasik radyolojik görüntüsü, diffüz bilateral perihiler simetrik yamalı infiltratlar; HRCT de ise diffüz buzlu cam görünümü, kist ve pnömotoraks sık görülen bulgulardır. Asimetrik tutulum, üst lob infiltratları, mediastinal lenfadenopati, nodül, kavite ve efüzyon gibi bir çok atipik radyolojik bulgu tanımlanmıştır.

Tanısı 1990'lerden önce açık akciğer biyopsisi ile konurken bu dönemden sonra transbronşial biyopsi ile elde edilen dokunun hematoksilen-eozin boyanması ile köpüksü alveolar infiltratlar ve mononükleer interstisyel infiltratların gösterilmesi ile konur. Bu görünüm PJP için patognomonik olup etkenin gösterilmesi şart değildir. Günümüzde akciğer doku biyopsisi, akciğer sekresyonları veya bronkoalveolar lavaj sıvısının metenamin gümüşü, toluidin mavisi, giemsa veya spesifik immünfloresan antikolar ile boyanması sonucu kistlerin gösterilmesi ile konmaktadır. Yakın zamanda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile P. jirovecii DNA'sı saptanabilir hale gelmiştir. Bu test kadar sensitiftir ki kimi zaman kolonizasyonu enfeksiyondan ayırmada güçlüğüne neden olmaktadır. Dolayısıyla tanıyı dışlamada daha değerlidir.

Tedavi ve profilakside trimetoprim-sulfometoksazol (TMP-SX), dapson, atovakuon, klindamisin, primakin ve pentamidin kullanılmaktadır.

2.1.3.4. Kriptokokkozis

Cryptococcus cinsi maya morfolojisinde mantar olup kriptokokkozisin etkenidir. C. neoformans ve C. gattii türlerinin her ikisi de insan için patojen olup birçok laboratuvar rutin olarak cryptococcus türlerini ve bunların serotiplerini ayırmadan C. neoformans olarak raporlamaktadır. C. neoformans için risk faktörleri; hematolojik maligniteler, solid organ transplant alıcıları, immünsüpresif ya da glukokortikoid tedavi altında olan, HIV ile enfekte CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/mikrogram olan hastalar şeklinde sıralanabilir. HIV ile enfekte hastalarda özellikle IG M üreten bellek B hücre sayısındaki azalma ile risk daha artar. C. gattii ise C. neoformansın aksine spesifik bir immün bozukluğu olmayan immünkompetan kişilerde hastalığa neden olabilmektedir.

C. neoformans, aerosolize enfeksiyöz partikülleri inhalasyonu ile bulaşır. Meningoensefalite yol açan bu fungusun ekstrapulmoner disseminasyonunun nasıl olduğu ve santral sinir sistemine (SSS) nasıl girdiği henüz aydınlatılamamıştır. Eldeki kanıtlar, endotelial bariyeri direkt migrasyonla geçtiğini ve fungus taşıyan makrofajlar sayesinde SSS e ulaştığını göstermektedir. Önemli virulans faktörleri olarak antifagositik polisakkarit kapsülü, melanin üretimi, proteaz ve fosfolipaz gibi enzimlerin üretimi (16,17,18) sayılabilir. Klinik uygulamada kriptokokkal kapsül antijen ölçümü enfeksiyonun saptanmasına diagnostik marker olarak kullanılmaktadır.

Kriptokokkal meningoensefalit ve pulmoner kriptokokkozis iki önemli enfeksiyonun iki önemli kliniğidir. Bununla birlikte deri ve yumuşak dokuları da tutabilmektedir. Aslında hemen tüm organların kriptokokkal enfeksiyonu söz konusu olmaktadır. SSS tutulumunda ateş, baş ağrısı, letarji, kranial sinir tutulumları gibi menenjitik semptomlar olmaya beraber bakteriyel menenjitlerden farklılık göstermektedir. Kriptokokkal menenjitte hastalığa ait semptomlar birkaç hasta sürebilmektedir. Karakteristik meningeal irritasyon bulguları olmayabilir. Subakut demansa bazen de ani başlangıçlı görme kaybına neden olabilmektedir. Pulmoner kriptokokkozis öksürük, balgam ve göğüs ağrısı ile prezente olup SSS tutulumuna benzer şekilde çoğunlukla sinsi seyir gösterir. C. gatti enfeksiyonu kriptokokkoma denen

granülatöz pulmoner kitlelere neden olabilir. Genellikle malignite, diyabet ve tüberküloz gibi bir hastalıkla birlikte. Papül, plak, purpura, vezikül, raş gibi cilt lezyonlarına neden olabilir.

Kriptokokkozisin tanısı; normalde steril olan dokularda maya şeklindeki hücrelerin gösterilmesi ile konur. Bir diğer tanı yöntemi ise beyin omurilik sıvısında (BOS) kriptokok kapsülünün hint mürekkebi ile negatif boyanması ile gösterilmesidir. pozitif kan ve BOS kültürleri tanı koydurucudur. Kriptokokkal polisakkarit antigen testi (CRag) sensitif ve spesifik bir test olup pozitifliği, kriptokokzis tanısını kuvvetle düşündürmelidir. Fakat pulmoner kriptokokkoziste CRag sıklıkla negatiftir ve tedavi monitörizasyonunda da sınırlı değeri vardır.

Tedavide flukonazol, amfoterisin B, flusitozin tek veya kombine hale kullanılmaktadır.

2.1.3.5. Mukormikozis

Mukormikoz, Zygomycetes sınıfının Mucorales takımında bulunan Mucor, Rhizopus, Rhizomucor ve Absidia cinsi küf mantarlarının neden olduğu organ ve doku tutulumuyla karakterize invazif bir fungal infeksiyondur (19,20). Özellikle kontrol altına alınamamış diyabet, hematolojik maligniteler, uzun süreli immünoşüpresif veya kortikosteroid tedavi, başlıca predispozan faktörlerdir. Mukormikoz, nadiren sağlıklı kişilerde de gelişebilir (21). En sık klinik formlar rinoserebral, pulmoner ve kutanöz mukormikozdur. Klinik formları altta yatan predispozan faktörler de belirleyebilmektedir. Örneğin diyabetik hastalarda rinoserebral, kemik iliği transplantasyonu ve lösemi nedeniyle nötropeni gelişen hastalarda rinoserebral ve pulmoner, malnütrisyonlu hastalarda ise gastrointestinal form daha sık gelişir. Bulaşma genellikle doğada yaygın olarak bulunan küf mantarlarının inhalasyonu yoluyla olur. Sağlıklı kişilerde küf mantar sporları fagositler tarafından yok edilirken, immün sistemi baskılanmış veya fagosit disfonksiyonu olan olgularda sporlar damar endoteline invaze olarak infeksiyona yol açabilirler (22,23). Mukormikoza neden olan etyolojik etkenler daha çok Mucoraceae ailesinde bulunmakta ve en sık karşılaşılan tür Rhizopus oryzae olmaktadır. İnsanlardaki mukormikoz olgularının yaklaşık %60'ından; rinoserebral formun ise %90'ından sorumludur (22).

Neden olduğu başlıca klinik tablolar; rino-orbital-serebral hastalık, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal, dissemine hastalık ve diğer organların tutulumudur. Kanserli hastalarda pulmoner mukormikozu aspergillozisi ayırmak güç olabilmektedir. Hastada, sinüs tutulumu ile birlikte >10 nodül ve plevral efüzyon varlığında mukormikoz daha olasıdır. Bu ayırım oldukça önemlidir. Çünkü aspergillozisin tedavisinde ilk seçenek olan vorikonazolün fare modellerinde mukormikozu alevlendirdiği gösterilmiştir.

Tanısı için klinik şüphe şarttır. Kesin tanısı normalde steril bölgelerden alınan kültürlerde üreme ya da doku invazyonunun histopatolojik olarak gösterilmesi ile konur. Olası tanı nonsteril alanlardan alınan kültürlerin pozitifliği ile hastadaki mevcut risk faktörleri ve klinik veya radyolojik kanıtların varlığı ile konur.

Başarılı bir tedavi süreci dört basamakta sağlanır. 1. Erken tanı, 2. Altta yatan geri döndürülebilir risk faktörlerinin tedavisi, 3. Cerrahi debritleme, 4. Erken antifungal tedavi. Amfoterisin B deoksikolat ve lipozomal amfoterisin B mukormikozun birinci sıra tedavisini oluşturmaktadır. Diğer tedavi alternatifleri amfoterisin B ile kombine edilen ekinokandin türevleridir. (kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin)

2.2. Hematolojik Maligniteler

Hematopoetik ve lenfoid sistemin malign karakterdeki neoplazileri, biyolojik ve klinik olarak oldukça heterojen bir hastalık topluluğudur. Hematolojik maligniteler morfolojik, immunofenotipik, genetik ve klinik farklılıkları gözeticilerle 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama 2008 de (**Tablo 1**) ve son olarak 2016 yılında güncellenmiştir (24).

Tablo 1. Hematolojik Malignitelerin Sınıflandırılması

1. Myeloid neoplaziler
 - Akut Myeloid Lösemi
 - Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar
 - Myelodisplastik Sendromlar
 - Myelodisplastik/ Myeloproliferatif Hastalıklar
2. Lenfoid Neoplaziler
 - Prekürsör Lenfoid Neoplaziler
 - * Prekürsör B Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
 - * Prekürsör T Lenfoblastik Lösemi/Lenfoma
 - Matür Lenfoid Neoplaziler
 - * Matür B hücreli Lösemi/Lenfoma
 - * Matür T/ NK hücreli Lösemi/Lenfoma
3. Şüpheli Seriyeye ait Akut Lösemiler
4. Eozinofili ve PDGFRA, PDGFRB veya FGFR1 Anomalisi ile Birlikte Olan Myeloid ve Lenfoid Neoplaziler
5. Hodgkin Lenfoma
6. Histiyositik ve Dendritik Hücre Neoplazileri
7. Posttransplant Lenfoproliferatif Hastalıklar

NK: Natural Killer, PDGFRA: Platelet Derived Growth Factor Receptor Alpha, PDGFRB: Platelet Derived Growth Factor Receptor Beta, FGFR1: Fibroblast Growth Factor Receptor 1

2.2.1. Myeloid Neoplaziler

2.2.1.1. Akut Myeloid Lösemi

Myeloid seriyeye ait öncül hücrelerin klonal çoğalması sonucunda oluşur. Erişkinlerde en sık görülen akut lösemi türüdür. Ortalama tanı yaşı 65'tir (25,26). Tanı için, günümüzde kullanılan WHO sınıflamasına göre, kemik iliği blast oranı yüzde 20 ve üzerinde olmalıdır. Moleküler olarak t (8;21) (q22; q22); RUNX1-RUNX1T1, t(16;16) (p13.1;q22), CBFMYH11, t(15;17) (q24.1;q21.1); PML-RARA varlığında blast oranı aranmadan tanı konulabilir (27). Bu genetik anomaliler AML için özgül olup, prognoz ve tedavi açısından değerlidir. Örneğin t (15;17) PML-RARA onkogeni, akut promyelositik lösemi için spesifik

olup, tedavisinde promyelositlerin farklılaşmasını sağlayan all transretinoic acid (ATRA) kullanılmaktadır. Kronik myeloproliferatif hastalıklar ve myelodisplastik sendromlar zaman içerisinde akut myeloid lösemiye transformasyon gösterebilmektedir. Benzen, alkilleyici kemoterapiler ve iyonize radyoaktiviteye maruziyet sonrası artmış sıklıkta bildirmiştir (28,29,30). Miyeloid hücre belirteçleri olan CD11b, CD13, CD15, CD33, CD117 ve sitoplazmik myeloperoksidaz akut miyeloid lösemnin immunfenotipik olarak tanımlanmasında kullanılabilir. Ek olarak CD14, CD64 ve CD163 monositik farklılaşmayı; CD41 ve CD61 megakaryositik farklılaşmayı, CD71 ve CD235a eritroid farklılaşmayı göstermede kullanılır. CD34 ise öncül hücrelerin belirlenmesinde kullanılır (31). Akut promyelositer lösemi diğer AML histolojik tiplerinden klinik ve biyolojik olarak farklıdır. Translokasyon (15;17) (q24.1; q21.1); PML-RARA onkogeni ile karakterizedir. Erken dönemde tanı konulup tedavi edilmemesi durumunda hastalar çoğu zaman eşlik eden koagülopati nedeniyle kaybedilir. Tanı anında hastaların çoğunluğunda dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) mevcuttur (32). Tanıda t (15;17) (q24.1; q21.1); PML-RARA gösterilmesi esastır. Ancak genetik analiz sonucu beklenilmeden tanıdan şüpheniildiğinde tedaviye başlanmalıdır. Morfolojik olarak promyelositler Auer cisimcikleri, granüler sitoplazmaları, iki loblu çekirdekleri ile ayrılırlar. İmmunfenotipik olarak APL CD13 ve CD33 pozitif, HLA-DR ve CD11b negatif, CD34 ve CD117'nin ise negatif veya zayıf pozitif olması ile tanınır. CD56, CD2 ve CD34 pozitifliği kötü prognostik belirteçtir (33). All-trans retinoic acid (ATRA) ve arsenic trioxide (ATO)'in dahi olduğu indüksiyon ve konsolidasyon rejimleri sayesinde uzun dönemli sağkalım hastaların çoğunluğunda mümkün hale gelmiştir.

2.2.1.2. Kronik Myeloproliferatif Hastalıklar

Myeloproliferatif hastalıklar (MPH); kemik iliğinde yer alan multipotent hematopoetik progenitor hücrenin klonal çoğalması ile kandaki bir ya da birden fazla olgun ve fonksiyonel elamanların kontrolsüz üretimi ile karakterizedir (34). MPH'lerin sınıflandırılması **Tablo 2'**de gösterilmiştir. Klasik ve atipik MPH olarak iki gruba ayrılırlar. Klasik MPH; Philadelphia (Ph) translokasyonu ve bcr-abl füzyon genine sahip kronik myeloid lösemi (KML) ve Ph negatif polisitemia vera (PV), esansiyel trombositemi (ET) ve idiyopatik myelofibrozisten (MF) oluşur. Atipik MPH'ler ise kronik myelomonositik

lösemi, juvenil myelomonositik lösemi, kronik nötrofilik lösemi, kronik bazofilik lösemi, kronik eozinofilik lösemi, hipereozinofilik sendrom, sistemik mastositoz ve sınıflandırılmamış MPH'den oluşur (35,36).

Tablo 2. Myeloproliferatif Hastalıkların Sınıflandırılması

Klasik Myeloproliferatif Hastalıklar

1. BCR-ABL pozitif
 - A. Kronik Myeloid Lösemi
2. BCR-ABL Negatif
 - A. Polisitemia Vera
 - B. Esansiyel Trombositemi
 - C. İdiyopatik Myelofibrozis

Atipik Myeloproliferatif Hastalıklar

1. Kronik Myelomonositik Lösemi
2. Juvenil Myelomonositik Lösemi
3. Kronik Nötrofilik Lösemi
4. Kronik Eozinofilik Lösemi
5. Hipereozinofilik Sendrom
6. Kronik Bazofilik Lösemi
7. Sistemik Mastositoz
8. Myelodisplazi/ Myeloproliferatif hastalık birlikteliği
9. Sınıflandırılmamış Myeloproliferatif Hastalık

Her bir klinik antite için geliştirilmiş tanı kriterleri ve tedavi algoritmaları mevcut olup prognozu AML ye göre daha iyidir.

Ph kromozomu t(9;22) gen ürünü PMR-RARA'nın özellikle KML de tanımlanması ve bu proteine yönelik geliştirilen tirozin kinaz inhibitörlerinin klinik kullanıma girmesi ile KML tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Benzer şekilde BCR-ABL negatif KMH'larda saptanan Janus kinaz (Jak)-2 yolağındaki bozukluklara yönelik geliştirilen Jak-2 inhibitörleri tedavide başarıyla kullanılmaktadır.

2.2.2. Lenfoid Neoplaziler

2.2.2.1. Prekürsör Lenfoid Neoplaziler

Prekürsör B ve T lenfoblastik lösemi (ALL)/ lenfoblastik lenfoma(LBL) B ve T hücre serisini oluşturacak lenfoblastlardan kaynaklanan neoplazilerdir. ALL'lerin %80-85'i ve LBL'lerin %10'u prekürsör B hücrelerinden, ALL'lerin % 15-20'si ve LBL'lerin %90'ı prekürsör T hücrelerinden kaynaklanır. ALL ve LBL birbirleri ile örtüşen klinik, patolojik, immünolojik, sitogenetik, moleküler özellikler içerirler ve aynı antitenin farklı klinik prezentasyonları olarak kabul edilirler. Bu nedenle WHO'nun 2001 yılı sınıflandırmasında ortak terminoloji ile ifade edilmişlerdir. ALL belirgin periferik kan, kemik iliği tutulumu ve splenomegali ile prezente olurken LBL kitle lezyonla ortaya çıkar. LBL'da başlangıçta splenomegali nadirdir, periferik kan, kemik iliği tutulumu ya yok ya da hafif derecededir (kemik iliğinde lenfoblastlar %25'den az) (37,38,39,40). B ve T hücreli ALL/LBL ayrımı immünohistokimya ya da akım sitometri yöntemleriyle yapılabilir. Her iki tip ALL/LBL de TdT olguların %95 den fazlasında pozitifdir (41). B-ALL/LBL olgularının %95'i CD19+, CD79a+, sitoplazmik ya da yüzey CD22 pozitifdir. %50 olguda CD20+ saptanır. T hücre "marker"ları negatiftir. T-ALL/LBL için sitoplazmik/yüzey CD3 ekspresyonu spesifiktir (39). Ayrıca T hücre belirteçleri olan CD1a, CD2, CD4, CD5, CD7 ve CD8 ise T-ALL hastalarında blastik klonun farklılaşma aşamasına göre pozitif saptanır. Profilaktik tedavilerin uygulanmaması durumunda hastaların çoğunluğunda santral sinir sistemi tutulumu gelişir.

2.2.2.2. Matür Lenfoid Neoplaziler

Matür lenfoid neoplaziler lenfoid hücrelerin farklılaşma aşamalarının ilerleyen dönemlerindeki duraksamalar sonucu ortaya çıkan çoğunlukla indolen seyir gösteren neoplazilerdir. Matür B hücreli ve matür T/NK hücreli lösemi/lenfoma olarak iki gruba ayrılır. Her bir hücre serisine ait genetik, immünohistokimyasal ve fenotipik özelliklerine göre çok miktarda klinik antite tanımlanmıştır.

En sık görülen matür B hücreli neoplaziler; kronik lenfositik lösemi/küçük lenfositik lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, foliküler lenfomadır. Matür T hücreli neoplaziler

nadiren görülür. Başlıca T hücreli neoplaziler; erişkin T hücreli lösemi/lenfoma, anaplastik large/null cell lenfoma, mikozis fungoides ve periferik T hücreli lenfomadır.

KLL Erişkin yaş grubunda en sık görülen lösemi türüdür (42). Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL) ile KLL WHO'ya göre aynı başlık altında değerlendirilmekte olup, bir hastalığın farklı dokuların tutulumuna göre adlandırılmasıdır (43). En sık görülen organ tutulumu lenf nodu olup bunu dalak, karaciğer ve cilt izler. Nadir görülen extrameduller tutulum bölgelerinden biri santral sinir sistemidir. Laboratuvarda lenfositoz (>5000/microL), anemi, trombositopeni, Coombs pozitifliği ve hipogammaglobulinemi sıklıkla izlenir. İmmunfenotipik malign klon sıklıkla yoğun CD5, CD19, CD23 ve düşük yoğunlukta CD20 ekspresyon ederler. CD10 ve siklin D1 negatiftir (44).

Diffüz büyük B hücreli lenfoma, non-Hodgkin lenfomalar içerisinde en sık görülen histolojik tiptir. Görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Agresif klinik seyirli lenfomalar içerisinde sınıflandırılır. Genellikle hızla büyüyen lenf nodunun ekzisyonu sonucu tanı konulur. Hastaların yüzde 40'ında ektranodal ektrameduller hastalık görülür (45). En sık tutulan ektranodal bölge gastrointestinal sistem ve özellikle midedir. Gen ekspresyon profil çalışmaları sonucunda hücresel köken açısından germinal merkez B hücreli, aktive(post-germinal merkez) B hücreli ve diğer iki alttipin genetik özelliklerini taşımayan üçüncü bir tür olmak üzere üç farklı tipi tanımlanmıştır. Bu grupların prognozları ve tedavide kullanılan kemoterapötiklere yanıtları birbirinden farklıdır (46,47). İmmunfenotipik olarak CD45 ve B hücre belirteçleri(CD19, CD20, CD22, CD79a) ifadesi tespit edilir. CD10 ve CD30 bir kısım hastada, CD5 ise nadiren pozitif saptanır. İmmunhistokimyasal olarak BCL-2, BCL-6, MUM1/IRF4 ifadesi izlenebilir(42). PET/BT hastalığın evrenlenmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde oldukça faydalıdır.

Foliküler lenfoma (FL), ikinci sıklıkta görülen bir non-Hodgkin lenfoma alt tipi olup batı dünyasında görülme sıklığı yüksektir ve 5-7/100.000 oranında tespit edilmektedir (48). Biyolojik olarak, tümör hücreleri normal germinal merkez B hücrelerinin malign karşılığıdır.

Genel olarak foliküler lenfoma indolent bir seyir izler ve çoğu hasta yaygın hastalık a rağmen asemptomatiktir. Hastaların büyük çoğunluğu ileri evrede (III ve IV) tanı alırlar.

Tanı için mutlaka eksizyonel lenf nodu biyopsisi tercih edilmelidir. Evrelemede revize edilmiş Ann Arbor sistemi kullanılır.

2.2.2.3. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin Lenfoma (HL) tüm lenfoma olgularının %14'ünü, tüm kanser olgularının %1'ini oluşturmaktadır. Ülkemizde sağlıklı bir kanser kayıt sistemi olmamakla birlikte HH'nin tüm kanser olgularının %1'ini ve tüm lenfoma olgularının %30'unu oluşturduğu tahmin edilmektedir (49,50). Her yaşta görülebilmekle birlikte 15- 34 yaş ve 60 yaş üzerinde daha sık olmak üzere bimodal yaş dağılımı göstermektedir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, sosyoekonomik durum, immüsupresyon, başta Epstein Barr virüsü (EBV) olmak üzere çok sayıda virüs yanısıra çevresel ve mesleki etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir (51).

HL'li hastaların yaklaşık %90'ında görülen ilk bulgu lenf bezlerinin büyümesidir (48,49). Hastaların %25-30'u B semptomları olarak adlandırılan ve kötü prognostik faktör olarak bilinen; ateş(>38°C), gece terlemesi, kilo kaybı(son 6 ay içinde kilosunun %10'undan fazlasının kaybı) şikayetleri ile başvurabilmektedir (52). İntratorasik hastalığı olanlarda öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve nadiren hemoptizi olabilir. Supraklavikular, infraklavikular veya göğüs ön duvarında kitle ile karşımıza çıkabileceği gibi vena kava superior sendromu veya plevral efüzyon ile de prezente olabilir. Beynin parankimal ya da meningeal tutulumu nadirdir (53). Kemik iliği tutulumu, yaygın hastalığı olan ve B semptomları bulunan kötü prognozlu histolojik alt gruplarda saptanır. Ender olarak kemik (genellikle osteolitik), böbrek ve akciğer parankim tutulumu da olabilir. Ancak Hodgkin lenfomada primer ektranodal hastalık çok nadirdir (54,55).

Tanı için eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile değerlendirme yapılır. HL tanısı, hastalık için karakteristik olan Reed-Sternberg hücreleri veya varyantlarının görülmesi ile konulmaktadır.

Son 20 yıl içindeki biyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda 2008 World Health Organization (WHO) sınıflamasında HL'nin iki tipten oluştuğu kabul edilmiştir. Bu iki tipin klinik özellikleri ve davranışları, immüfenotipleri, morfolojileri, neoplastik hücrelerin

immünglobulin transkripsiyonları ve hücrel zemindeki içerikleri farklılık gösterir (**Tablo 3**) (43).

Tablo 3. Hodgkin Lenfoma 2001/2008 World Health Organization sınıflaması

1. Klasik HL (KHL)

- a. Nodüler Sklerozan HL (NS-HL)
- b. Lenfosit Zengin HL (LZ-HL)
- c. Miks Hücreli HL (MH-HL)
- d. Lenfosit Fakir HL (LF-HL)

2. Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma endüstriyel ülkelerde HL'nin en sık görülen tipidir ve vakaların %60-80'ini oluşturur. Lenfosit zengin Hodgkin lenfoma klasik HL'nin %3-5'ini oluşturur. Az sayıda RS hücrelerinin eşlik ettiği küçük olgun lenfositlerden zengin bir tablo mevcut olup diffüz ya da nodüler patern gözlenebilir. Klinik yavaş seyirli ve uzun dönem prognoz iyidir (43). Miks hücreli Hodgkin lenfoma endüstriyel ülkelerde tüm HL'lerin %15-25'ini oluştururken gelişmekte olan ülkelerde vakaların %50 kadarını oluşturur. Klinik seyir nodüler lenfosit zengin tip ve nodüler sklerozan tip HL'ye göre daha agresiftir (56). Lenfosit fakir Hodgkin lenfoma KHL'nin nadir görülen alt tipi olup vakaların %5'ten daha azını oluşturur. Ortalama yaş 37'dir. Hastaların %70'i ileri evre hastalıkta tanı alır ve yaklaşık %80'inde B semptomları görülür. Nodüler lenfosit predominant HL, HL'nin %2-10'unu oluşturur. Olguların %75'i evre IA'dır ve organ tutulumu nadirdir. Karakteristik olarak Reed-Sternberg hücreleri sayıca azdır, benign olarak kabul edilen lenfosit ve/veya histiyositler baskındır. Histopatolojik ayırmda 'Patlamış mısır (popcorn) hücreleri' adı verilen ve nodüler lenfosit zengin tip HL için özgün olduğu düşünülen hücreler ile nodüler görünüm mevcuttur. Bu hücreler RS hücrelerden farklı immünfenotipik özelliklere sahip olup CD15 ve CD30 negatif iken CD19, CD20 yanısıra Bcl-6 pozitifdir (57). Hastalık genellikle yavaş seyirli ve ortalama yaşam süresi uzundur.

Hodgkin lenfomada prognoz ve tedavi seçimini etkileyen en önemli parametrelerden biri klinik evrelemedir. Evreleme Ann Arbor sınıflandırmasına göre yapılır.

2.2.2.4. Plazma Hücre Hastalıkları

Plazma hücre hastalıkları monoklonal bir B hücre serisinden oluşan birbiriyle ilişkili bir grup hastalıktır. Normal şartlarda antikor sekrete eden plazma hücre maturasyonu ve proliferasyonu, yüzey immünglobülinlerine spesifik antijen uyarısıyla gerçekleşir. Plazma hücre hastalıklarında bu sürecin kontrolü kaybolur (9). Artmış bu B hücre klonu spesifik bir immünglobülin, ağır zincir, hafif zincir sekrete ederken nadiren de biklonal sekresyon söz konusu olur. Aşırı üretilen immünglobülinler elektroforetik alanda sıklıkla gamma bölgesinde, daha az sıklıkta da beta 2 ve alfa 2 bölgesinde yoğunlaşırlar ve M komponenti denen sivri bir spike yaparlar. Plazma hücreli neoplaziler grubu, immünglobulin (Ig) sekrete eden, ağır zincir yapısında sınıf değişimi gösteren, maturasyon basamağının son aşamasındaki B hücrelerin (plazma hücreleri) klonal proliferasyonunu tanımlar. 2008 yılında son güncellemesi yayınlanan WHO klasifikasyonuna göre plazma hücreli neoplaziler 5 ana başlıkta toplanmıştır (58). Bunlar; Önemi belirsiz monoklonal gamopati (MGUS), Plazma hücreli myelom (PHM), Plazmasitom, Ig depo hastalıkları, POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin lesions) sendromudur. Bu beş tanımın dışında, Ig sekresyonuna neden olan plazma hücreleri ve lenfositlerden oluşan neoplaziler de vardır. Lenfoplazmasitik lenfoma, Waldenstörn makroglobulinemisi ve ağır zincir hastalıkları bu grubun en çok karşılaşılan örnekleridir. Klinik pratiğinde myelom tanımı, WHO sınıflamasındaki PHM'lar ile eş anlamlı olarak kullanılmakta ve MM ifadesi ise çoğunlukla PHM'ların semptomatik formuna karşılık olarak kullanılmaktadır. PHM'ların 3 varyantı daha bulunmaktadır. Bunlar Asemptomatik (smoldering) myelom, sekretuar olmayan myelom ve plazma hücreli lösemidir. PHM varyantlarından asemptomatik myelom tanı anında hastalıkla ilişkili organ veya doku hasarı içermeme, ama semptomatik myeloma dönüşme oranı yüksek bir özellik gösterirken, sekretuar olmayan myelomda ise immunfiksasyon elektroforezinde M komponenti saptanamamakta ancak biyopsi örneklerinden çalışılan immunohistokimyasal immunfenotiplemede neoplastik plazma hücrelerinde sitoplazmik M komponenti gösterilebilmektedir. Bir diğer varyant olan plazma hücreli lösemide ise periferik kan infiltrasyonu en önemli farklılığı oluşturmaktadır (59).

2.3. Adaptif İmmün Sistem

Adaptif immünite, yabancı bir antijen ya da patojene verilen antijen spesifik cevap ile karakterizedir. Anahtar özelliği, herhangi bir antijen ile temas sonrası (immünolojik priming) aynı antijenle tekrarlayan temaslar sonrası daha hızlı ve daha şiddetli immün cevaba sebep olmasıdır (immünolojik hafıza). Adaptif immün sistemin hücrel ve humoral immünite olmak üzere iki bileşeni mevcuttur. Hücrel immün sistemin efektör elemanları T lenfositler, humoral immün sistemin efektör elemanları B lenfositlerdir (9).

2.3.1. Hücrel immünite

Hücrel immünite T hücrelerinin spesifik antijenleri tanıdıktan sonra duyarlı hale gelmeleri ve daha sonra makrofaj fonksiyonunu düzenleyen sitokinleri salgılamaları ile gelişmektedir. CD 3 (cluster of differentiation 3) molekülü tüm periferik T lenfositlerinde vardır. CD4 T lenfositler periferik T lenfositlerinin %60'ını oluştururlar. CD4 T-lenfositler, antijen sunan hücrelerin üzerindeki MHC sınıf II molekülleri aracılığıyla fagozomlarda işlenen mikrobiyal antijenleri tanırlar. CD8 T lenfositler ise, antijen sunan hücrelerin üzerindeki MHC sınıf I molekülleri aracılığıyla sitozolda işlenen mikrobiyal antijenleri tanırlar ve periferik T lenfositlerin %30'unda mevcuttur. CD4 T lenfositler, immünitede esasen, efektör hücrelerin aktivasyonuna ve enfeksiyon bölgesine diğer hücrelerin gelişine neden olmaktadır. CD8 T-lenfositler ise hedef hücrelere doğrudan toksik etki göstermektedir (60). CD4 T-lenfositler, IL-12 etkisiyle Th1 yönünde farklılaşma göstermektedir. IL-4 ve IL-10 ise Tho hücrelerinin Th2 yönünde farklılaşmasına neden olmaktadır. Th1 lenfositler; IL-2 ve IFN- γ yaparlar iken Th2 lenfositler ise IL-4, IL-5 ve IL-10 sitokinlerini yaparlar. Th1/Th2 dengesi, tüberküloza karşı immünitede hassas bir denge oluşturur. Th1 yönünde farklılaşma koruyucu bir immünite oluştururken, Th2 yönünde farklılaşma, yetersiz immün yanıt gelişimine neden olur.

2.3.2. Humoral immünite

Yardımcı T lenfositleri tarafından salgılanan sitokinler B hücreleri üzerine etki ederler. IL2, B lenfosit proliferasyonuna, IL4 aktive B hücrelerinin büyümesine, IgG ve IgE salgılamasına, IL5 ise B hücrelerinden IgM ve IgA salgılamasına uyarıcı etki gösterir (61).

İmmünglobulinler, B lenfositler tarafından sentez edilen ve humoral bağışılıkta rol alan, belirli antijen veya haptentlerin determinant gruplarına karşı oluşmuş, protein yapısında maddelerdir.

2.3.3. İmmünglobülinler

Antijen uyarımından sonra B lenfositlerinin farklılaşması ile oluşan plazma hücrelerinin ürettiği bir antikor molekülü iki eş ağır (H) ve iki eş hafif (L) zincirden oluşur. Hafif ve ağır zincir terimleri bu zincirlerin mol ağırlıklarını göstermektedir.

Dört zincir “Y” biçimli antikor molekülünü oluşturacak şekilde bir araya gelir. Her bir zincir değişken (V) ve sabit (C) bölge içeren dört polipeptid zincirden oluşur. Ağır zincirin V bölgesi ve ilk C bölgesi ile bağlı tüm hafif zincir (tek V ve tek C) antijeni tanımak için gerekli antikor bölgesini oluşturur. Fab (fragment antigen binding, antijen bağlayan kısım) diye adlandırılır. Ağır zincirin kalan C bölgeleri, Fc (fragment crystalline, kristalize parça) diye adlandırılır.

Ağır zincirlerin mü (μ), delta (δ), gama (γ), epsilon (ϵ) ve alfa (α) şeklinde farklı oluşuna göre antikorlar (immünglobülinler, Ig) sırasıyla IgM, IgD, IgG, IgE ve IgA olarak ayrılırlar (62,63). IgA mukozal immünitede, IgE mast hücre aktivasyonunda (ani aşırı duyarlılık reaksiyonunda), IgG kompleman aktivasyonu ve opsonizasyonda, IgM kompleman aktivasyonunda rol alır (64,65,66,67,68).

IgG, normal insan serumundaki immünglobülinlerin %75'ini oluşturur. IgG molekülü “Y” harfi şeklinde, monomer yapıda ve 150 kD mol ağırlığındadır. Erişkinde serum konsantrasyonu 13.5 mg/ml'dir. IgG plasenta yoluyla anneden fetüse geçebilen tek Ig'dir. Hamileliğin üçüncü ve dördüncü ayında Ig G'ler anneden bebeğe geçmeye başlar ve bu geçiş doğuma kadar giderek artan oranlarda devam eder. Böylece bebek doğumdan sonraki ilk aylarda annenin dirençli olduğu enfeksiyonlara karşı korunmuş olur. Bebeğin kendi IgG sentezi ise doğumdan itibaren başlar ve iki yaşında erişkin düzeye ulaşır. IgG moleküllerinde antijenik ve menteşe bölgesinde iki ağır zincir arasındaki disülfid bağının sayısı açısından farklılık gösteren dört alt grup saptanmıştır. IgG₁'de 2, IgG₂'de 4, IgG₃'de 15 ve IgG₄'te 2 disülfid bağı bulunur. Tüm IgG'lerin %65'i IgG₁'dir. IgG₂ %23'ünü, IgG₃ %8'ini, Ig G₄ ise %4'ünü oluşturur. IgG, klasik yoldan komplemanı aktive eden iki Ig'den

biridir (diğeri IgM). Ig G uzun ömürlü bir antikor olup, özellikle sekonder bağışık yanıtta çok yüksek miktarlara ulaşır. Özellikle fagositik hücreler olmak üzere birçok hücrede IgG'yi Fc kısmından bağlayan yüzey reseptörleri bulunur. IgG'ler opsonizasyonla fagositozu çok güçlendirirler.

IgM, normal insan serumundaki immünglobülinlerin %10'unu oluşturur. En büyük Ig'dir ve makroglobülin de denir. Mol ağırlığı 900 kD olan ve beş temel birimden oluşan bir pentamerdir. Şekil olarak IgG molekülüne benzeyen beş tane monomerin disülfid bağlarıyla bağlanmasından oluşan yıldız şeklinde bir Ig'dir. IgM molekülünde ayrıca, beş tane monomeri birbirine bağlayan J bağlayıcı polipeptit bulunur. Erken primer immün yanıtın başlıca antikorudur. IgM'lerin %80'i dolaşımdadır. Dokulardaki yoğunluğu daha azdır. Enfeksiyon hastalıklarının akut döneminde IgM serum düzeyinde önemli artış görülür. Fakat, IgM kısa ömürlü bir antikor olduğundan, serum düzeyi kısa bir süre sonra azalarak, yerini uzun süre koruyucu etkinlik gösteren IgG sınıfı antikorlara bırakır. IgM molekülleri plasentadan geçemezler.

IgA, genel olarak yapısı IgG'ye benzer. Ancak IgA molekülleri hem IgG gibi monomer halde (bir temel birim), hem de iki veya daha fazla monomerin J bağlayıcı polipeptid zinciri ile bağlanması sonucu dimer (iki temel birimli) veya trimer (üç temel birimli) halde bulunabilmektedir (**Şekil 4**). Mol ağırlığı monomer için 160 kD, dimer için 400 kD'dir. IgA, insan serumundaki Ig'lerin %15'ini oluşturur. Erişkinde serum konsantrasyonu 3,5 mg/ml'dir. Serumdaki IgA'ların %80'i monomer yapıdadır. IgA salgılarda bulunan temel Ig'dir. Solunum, sindirim ve genital sistem salgıları ile gözyaşı, tükürük, kolostrum ve sütte IgA bulunur. Salgılardaki I A molekülleri çoğunlukla dimer, çok az da polimer yapıdadır. IgA, çeşitli mikroorganizmalar tarafından oluşturulan toksik veya litik enzimleri de etkisiz hale getirir. Bu özellikleri nedeniyle sIgA, vücut savunmasında çok önemli rolü olan bir Ig'dir. IgA'nın, antijenik farklılık gösteren ve Ig A₁ ve Ig A₂ olarak ifade edilen iki alt sınıfı bulunmuştur. IgA₁ serumdaki IgA'nın %90'ını, IgA₂ ise %10'unu oluşturur.

IgE Mol ağırlığı 190 kD olan monomer yapıda bir Ig'dir. (Normalde serumda çok az bulunur ve Ig'lerin %0.004'ünü oluşturur. Erişkinde serum konsantrasyonu 0.05 mg/ml'dir.

IgE, Fc parçası ile mast hücresi ve bazofil lökositlere bağlanabilme özelliğindedir ve bağlandığı zaman bu hücreleri duyarlı hale getirirler. IgE, helmint denilen parazitlere karşı aktif bağışıklıkla, astım, saman nezlesi, ürtiker gibi çabuk tipteki aşırı duyarlılık reaksiyonlarında önemlidir.

IgD, molekül ağırlığı 180 kD olan, monomer yapıda bir immünglobülinidir. Serumdaki immünglobülinlerin %0.2 kadarını oluşturur. Erişkin serumunda eser miktarda bulunur. Isı ve proteolitik enzimlerle kolayca parçalanır ve kısa ömürlüdür. IgD'nın antikor aktivitesi olduğu kanıtlanamamıştır ve asıl işlevinin ne olduğu da tam anlaşılamamıştır. IgD, IgM ile birlikte, B lenfositlerin yüzeylerinde bulunur. IgD muhtemelen B lenfositlerin farklılaşmasında rol oynar (69,70,71,72).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma ve Hastalar

Çalışmaya, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Nisan 2015 ile Ocak 2017 tarihleri arasında hematoloji ve dahiliye kliniklerinde yatan hematolojik maligniteli, fungal enfeksiyon delilleri olan (antibakteriyel antibiyoterapiye yanıt vermeyen ateş, galaktomannan pozitifliği, HRCT ve akciğer grafisinde nodüler, asinodüler nodüler infiltratlar ve buzlu cam opasiteler, kültür pozitifliği) ve olmayan hastalarda eş zamanlı; tam kan sayımı parametreleri (WBC, Nötrofil, Lenfosit) ile serum galaktomannan, IgG, IgA, IgM düzeyleri bakılan ve akciğer görüntülemeleri yapılan hastalar dahil edildi. Bakteriyel ve/veya viral enfeksiyon kanıtları olan hastalar (alınan kültürlerde bakteriyel üreme, antibakteriyel antibiyotiklere 72 saatte verilen klinik cevap, semptomatik tedaviye klinik yanıt) çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan (09/12/2016 tarih ve 893 dosya nolu) onay alındı. Hastaların tetkik sonuçları ile tanı, yaş ve cinsiyet bilgileri hastane bilgisayarındaki Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi üzerinden temin edildi. Rektospektif olarak dizayn edilen çalışmamıza 22 kişilik vaka ve 22 kişilik kontrol grubu oluşturularak toplamda 44 hasta alındı. Tam kan sayımı parametreleri (WBC, Nötrofil, Lenfosit) otomatize sistem ile serum IgG, IgA ve IgM düzeyleri nefelometrik yöntemle hastanemiz laboratuvarında bakılmaktayken galaktomannan düzeyleri hastanemizin anlaşmalı olduğu özel bir laboratuvarında ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbant Assay) yöntemiyle ölçülmüştü. Galaktomannan değeri <0,5 ng/L ise negatif, >0,5 mg/L ise pozitif kabul edildi.

3.2. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizlerde SPSS 22.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-Kare test, Ki-Kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalara ait demografik veriler **Tablo 4**'te verilmiştir. Buna göre yaş ortalamaları 48 ± 17 yıl olan 17 kadın, 27 erkek (E/K=1,58) toplam 44 kişi dahil edildi. Boy ortalamaları 167 ± 9 cm, ağırlık ortalamaları 69 ± 10 kg olarak saptandı. Hastalar BMI'larına (body mass index) göre değerlendirildiğinde %45,5'i (n=20) normal kilolu, %45,5'i (n=20) aşırı kilolu, %9,1'i (n=4) obezdi. AML, hasta gruplarında %47,7 (n=21) ile en sık tanı idi.

Tablo 4. Hastaların demografik verileri

	Min-Mak	Medyan	Ort.±s.s./n-%
Yaş	19 - 75	51	48 ± 17
Cinsiyet	Kadın		17 38.6%
	Erkek		27 61.4%
Boy	149 - 185	168	167 ± 9
Ağırlık	48 - 102	70	69 ± 10
BMI	18 - 34	25	25 ± 4
BMI	18-24		20 45.5%
	25-29		20 45.5%
	≥30		4 9.1%
Tanı	TH.Lİ LENFOMA		1 2.3%
	ALL		9 20.5%
	AML		21 47.7%
	BURKITT		2 4.5%
	DBBL		2 4.5%
	HAIRY CELL Lösemi		2 4.5%
	HODGKIN		2 4.5%
	KLL		1 2.3%
	MM		3 6.8%
	MSS Lenfoması		1 2.3%

Vaka grubu ve kontrol grubunda hastaların yaşları anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Vaka grubunda erkek hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubu ve kontrol grubunda hastaların boyları, ağırlıkları, BMI değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. Vaka ve kontrol gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Yaş		45.9 ± 17.5	46.5	49.2 ± 17.5	51.0	0.528 ^t
Cinsiyet	Kadın	12	54.5%	5	22.7%	0.030 ^{x²}
	Erkek	10	45.5%	17	77.3%	
Boy		163.5 ± 7.7	161.0	169.8 ± 9.8	170.0	0.051 ^t
Ağırlık		68.0 ± 10.5	69.0	70.9 ± 10.1	71.0	0.361 ^t
BMI		25.3 ± 3.5	25.8	25.2 ± 3.9	24.1	0.890 ^t
BMI	18-24	8.0	36.4%	12.0	54.5%	
	25-29	13.0	59.1%	7.0	31.8%	
	≥30	1.0	4.5%	3.0	13.6%	

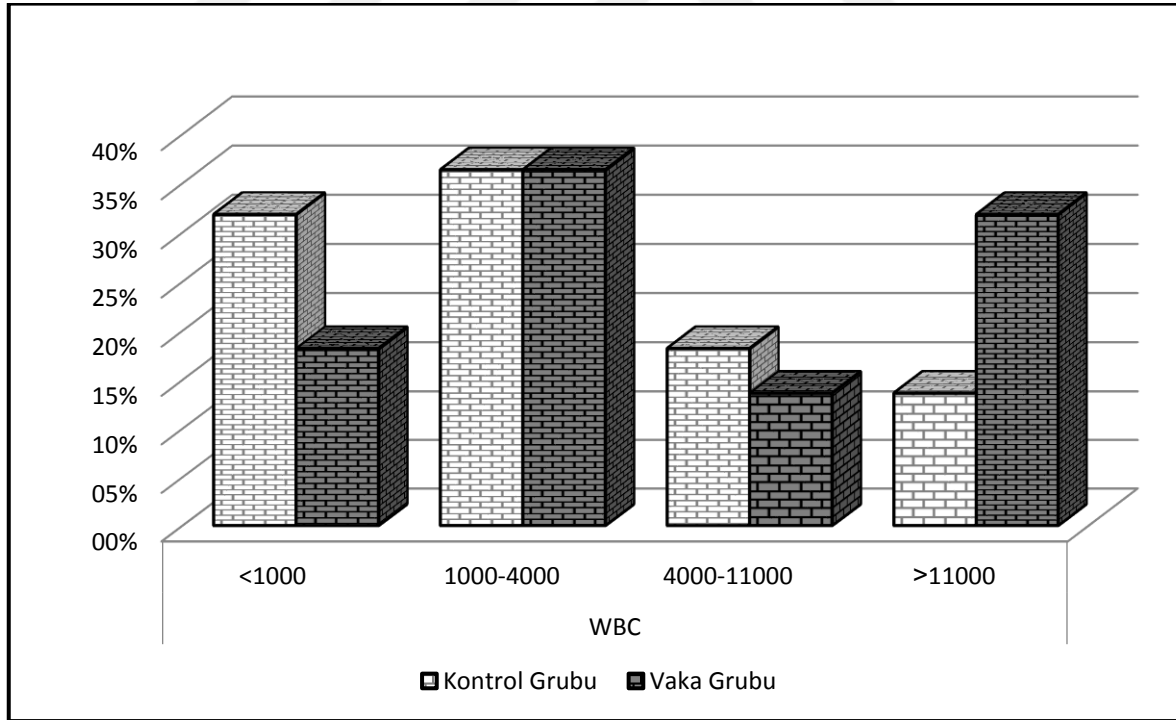
^t t test / ^{x²} Ki-kare test

Vaka grubu ve kontrol grubunda WBC değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6)

Tablo 6. Vaka ve Kontrol gruplarının WBC değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
WBC ($\times 10^3$)	3.9 ± 4.8	1.4	10 ± 15	3.4	0.057 ^m
WBC	<1000	7 31.8%	4 18.2%		
	1000-4000	8 36.4%	8 36.4%		
	4000-11000	4 18.2%	3 13.6%		
	>11000	3 13.6%	7 31.8%		

^m Mann-whitney u test



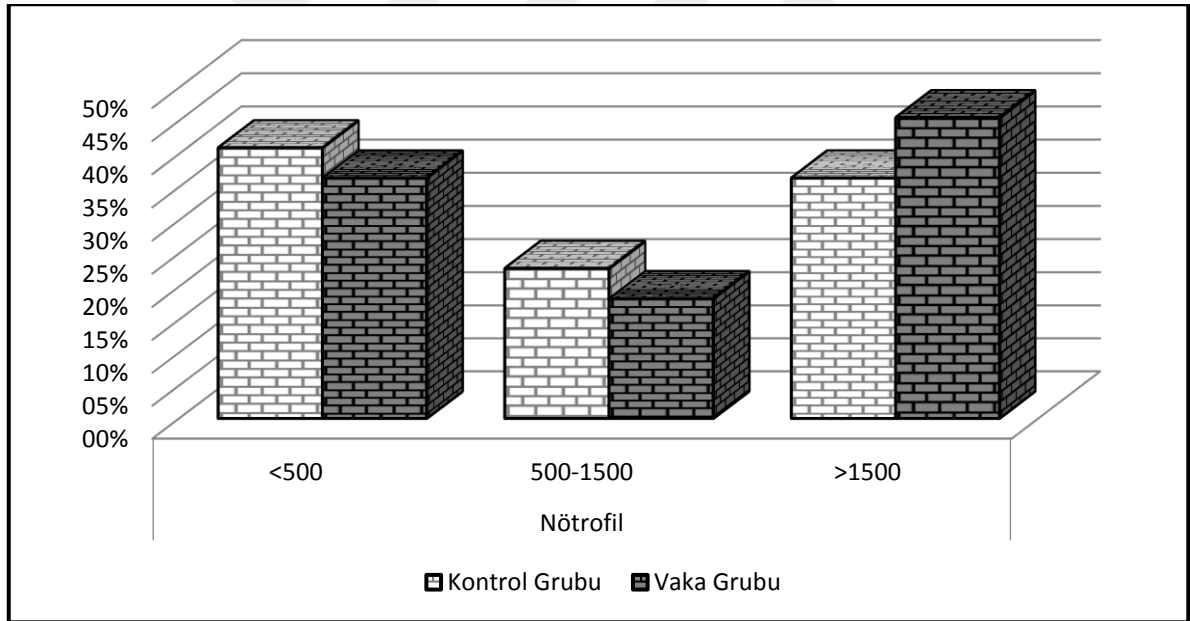
Şekil 1. Vaka ve Kontrol gruplarının WBC değerlerinin karşılaştırılması

Vaka grubu ve kontrol grubunda nötrofil değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 7)

Tablo 7. Vaka ve Kontrol gruplarının nötrofil değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Nötrofil ($\times 10^3$)	2.3 ± 3.7	0.7	4 ± 6	1.2	0.425 ^m
Nötrofil	<500	9 40.9%	8 36.4%		
	500-1500	5 22.7%	4 18.2%		
	>1500	8 36.4%	10 45.5%		

^m Mann-whitney u test



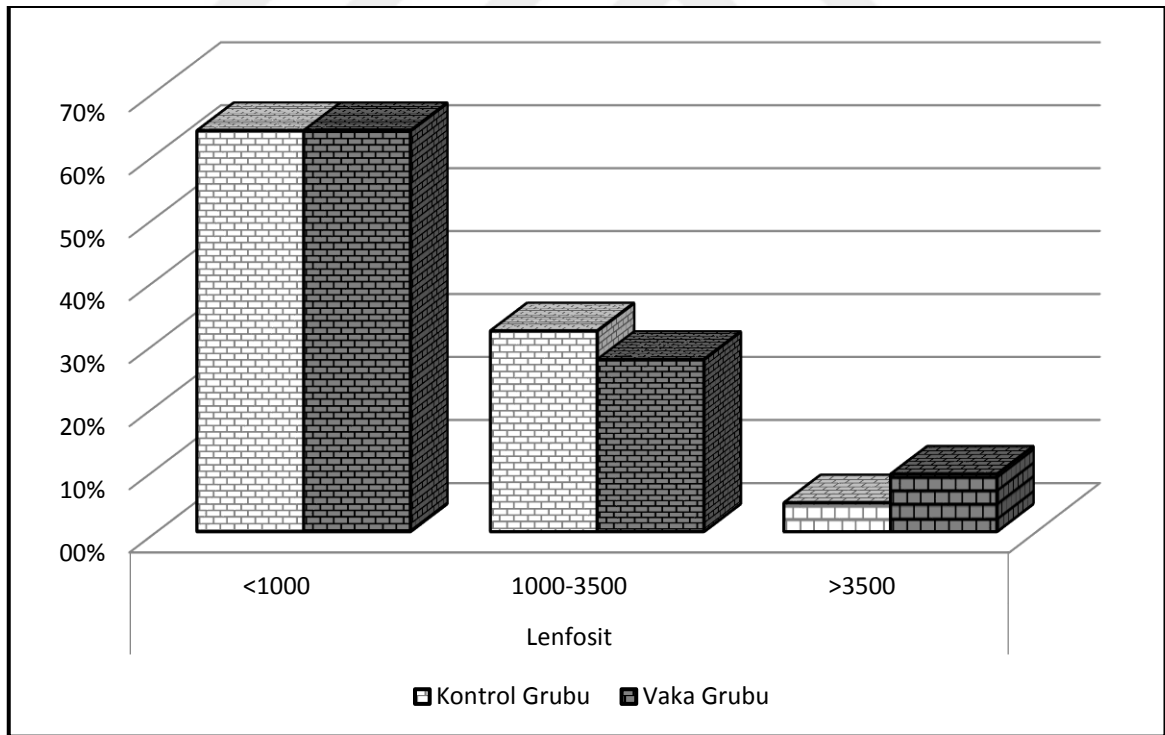
Şekil 2. Vaka ve kontrol gruplarının nötrofil değerlerinin karşılaştırılması

Vaka grubu ve kontrol grubunda lenfosit değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Vaka ve Kontrol gruplarının lenfosit düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Lenfosit ($\times 10^3$)	1.12 ± 1.67	0.74	4.05 ± 12.47	0.70	0.725 ^m
Lenfosit	<1000	14 63.6%	14 63.6%		
	1000-3500	7 31.8%	6 27.3%		
	>3500	1 4.5%	2 9.1%		

^m Mann-whitney u test



Şekil 3. Vaka ve kontrol gruplarının lenfosit düzeylerinin karşılaştırılması

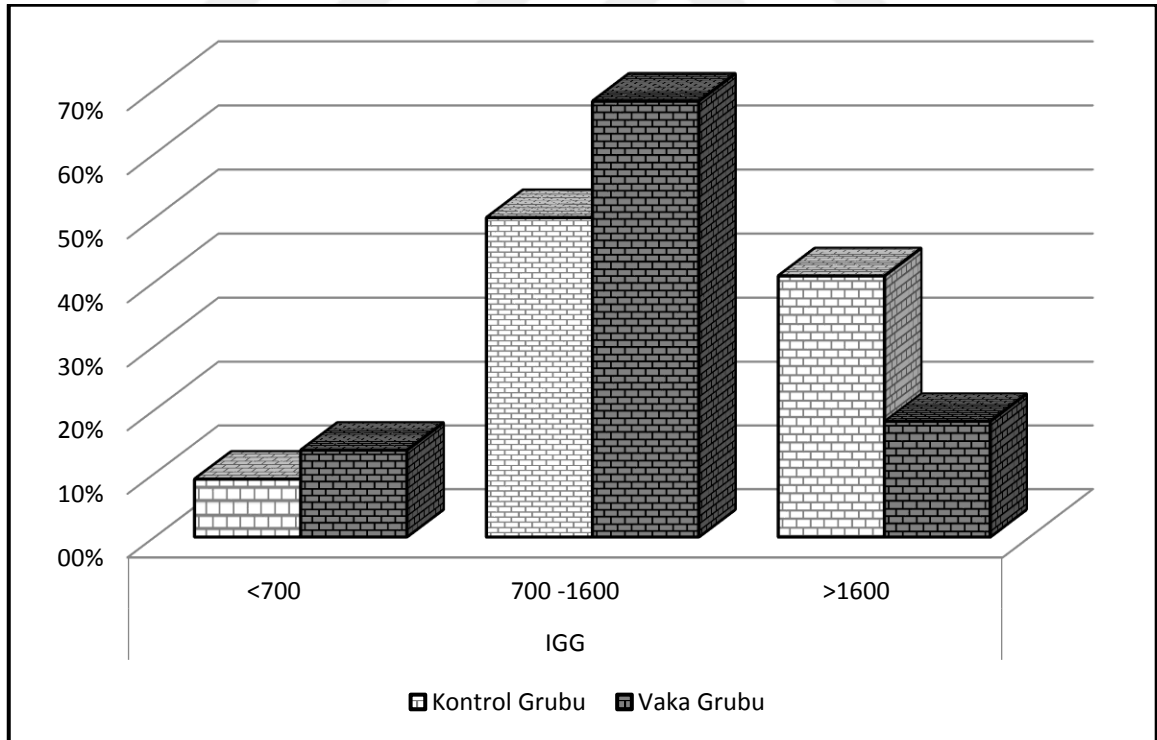
Vaka grubunda IgG değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşüktü.

(Tablo 9)

Tablo 9. Vaka ve Kontrol gruplarının IgG düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
IGG ($\times 10^3$)	1.68 ± 1.23	1.53	1.12 ± 0.53	0.95	0.044 ^m
IGG	<700	2 9.1%	3 13.6%		
	700 -1600	11 50.0%	15 68.2%		
	>1600	9 40.9%	4 18.2%		

^m Mann-whitney u test



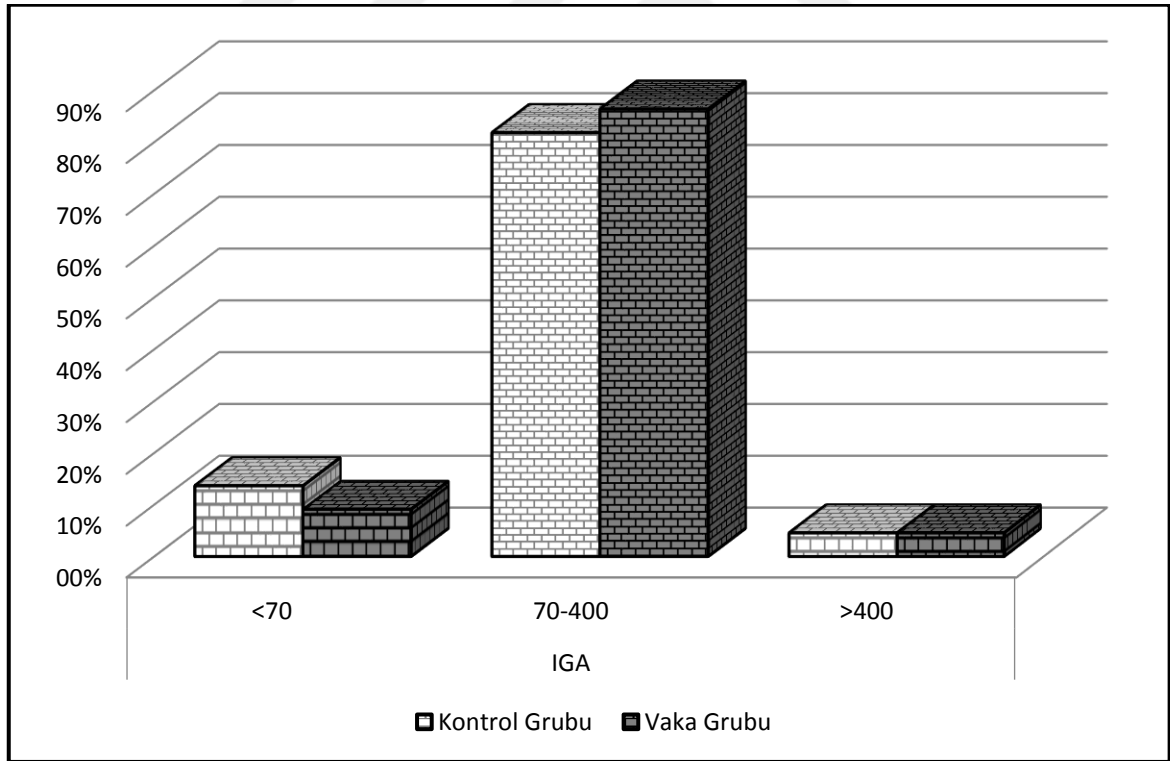
Şekil 4. Vaka ve Kontrol gruplarının IgG düzeylerinin karşılaştırılması

Vaka grubu ve kontrol grubunda IgA değeri anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10)

Tablo 10. Vaka ve Kontrol gruplarının IgA düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
IGA	210.2 ± 113.6	224.0	181.8 ± 101.8	149.0	0.411 ^m
	<70	3 13.6%	2 9.1%		
IGA	70-400	18 81.8%	19 86.4%		
	>400	1 4.5%	1 4.5%		

^m Mann-whitney u test



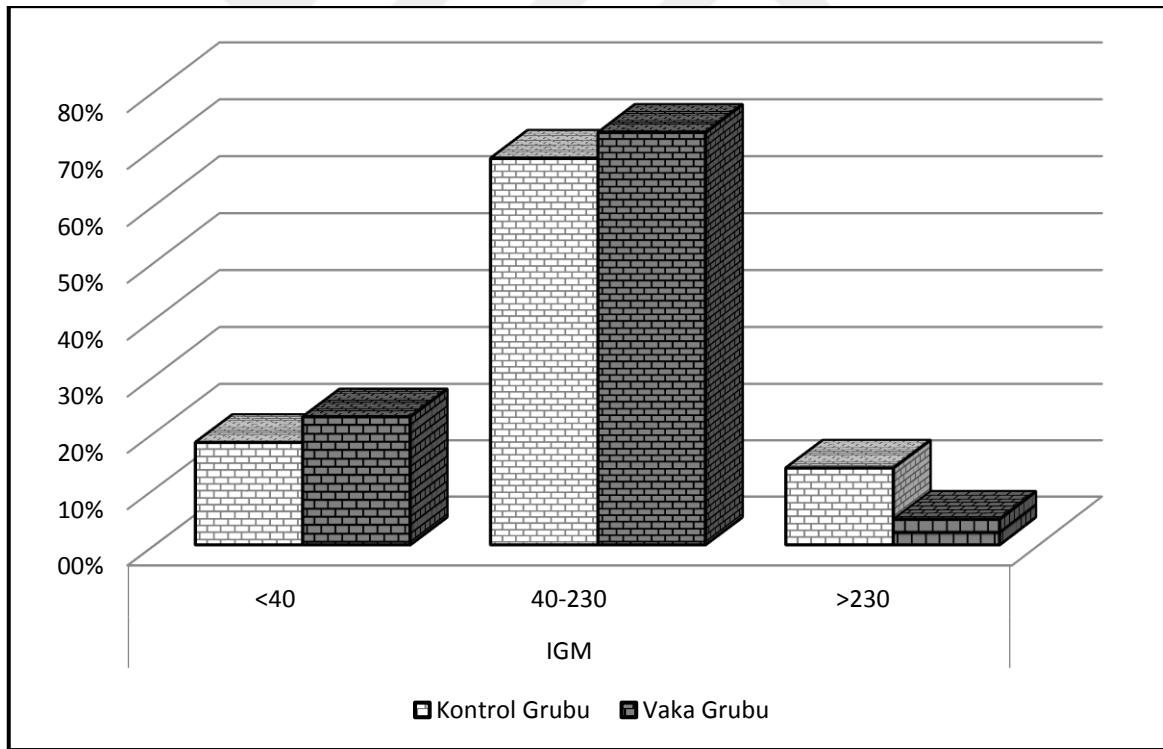
Şekil 5. Vaka ve Kontrol gruplarının IgA düzeylerinin karşılaştırılması

Vaka grubu ve kontrol grubunda IgM değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 11)

Tablo 11. Vaka ve Kontrol gruplarının Ig M düzeylerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
IGM	126.4 ± 96.5	106.0	83.1 ± 58.3	62.0	0.149 ^m
IGM	<40	4 18.2%	5 22.7%		
	40-230	15 68.2%	16 72.7%		
	>230	3 13.6%	1 4.5%		

^m Mann-whitney u test



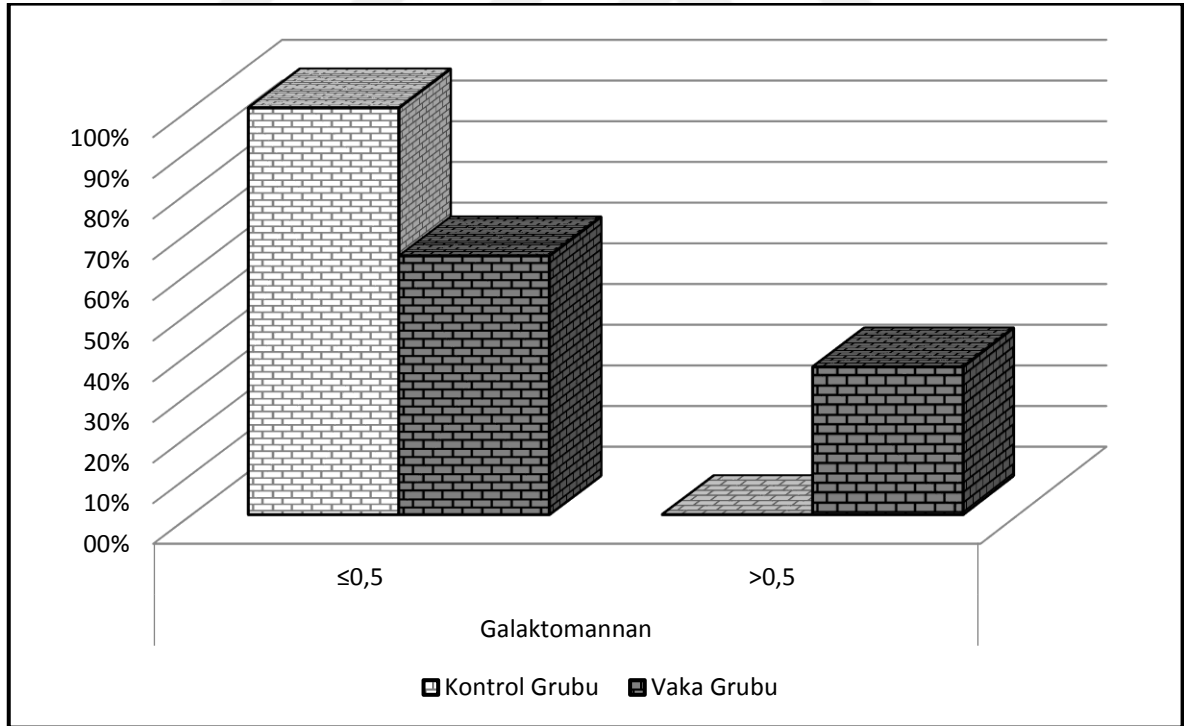
Şekil 6. Vaka ve Kontrol gruplarının Ig M düzeylerinin karşılaştırılması

Vaka grubunda Galaktomannan değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Vaka grubunda Galaktomannan değeri >0.5 olan hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 12)

Tablo 12. Vaka ve Kontrol gruplarının galaktomannan değerlerinin karşılaştırılması

		Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Galaktomannan		0.1 ± 0.1	0.1	1.2 ± 2.2	0.2	0.041 ^m
Galaktomannan	≤0,5	22	100.0%	14	63.6%	0.002 ^{x²}
	>0,5	0	0.0%	8	36.4%	

^m Mann-whitney u test / ^{x²} Ki-kare test



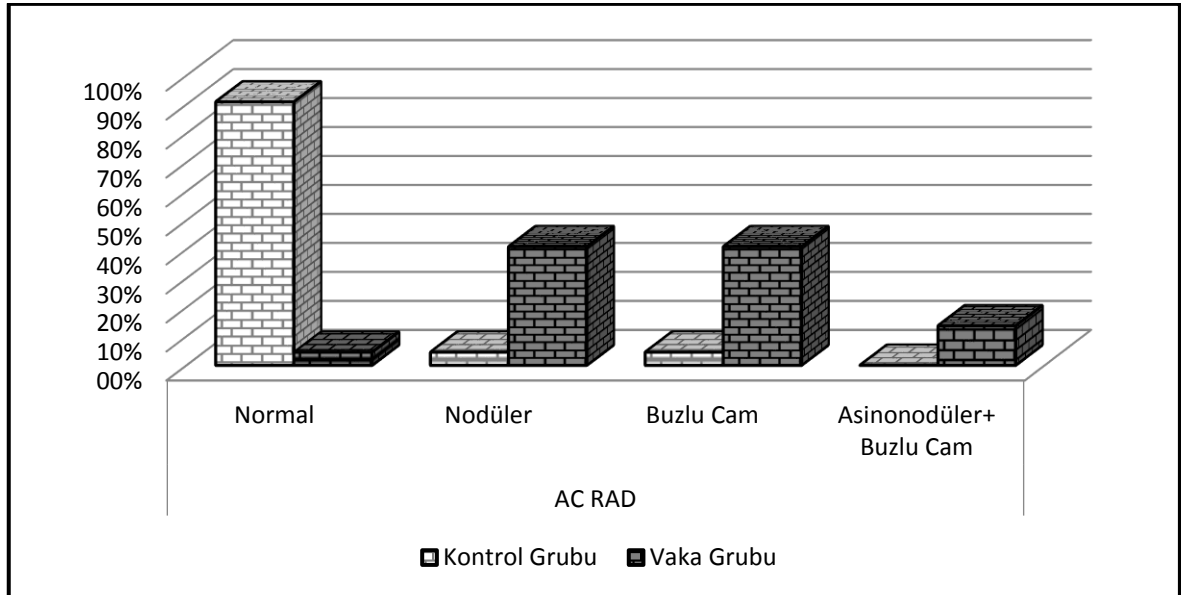
Şekil 7. Vaka ve Kontrol gruplarının galaktomannan değerlerinin karşılaştırılması

Vaka grubunun akciğer görüntülemelerinde anormal bulgu oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti (Tablo 13) Vaka grubunda %40,9 oranında (n=9) nodüler, %40,9 oranında (n=9)buzlu cam görünümü saptanırken asinonodüler görünüm ve buzlu cam lezyonları %13,6 (n=3) mevcuttu. Kontrol grubunda ise nodüler ve buzlu cam görünümü sırasıyla %4,5 (n=1), %4,5 (n=1), asinodüler ve buzlu cam lezyonuna sahip hasta yoktu.

Tablo 13. Vaka ve Kontrol gruplarının Akciğer Görüntülemelerinin karşılaştırılması

	Kontrol Grubu		Vaka Grubu		p
	n	%	n	%	
ACRAD					
Normal	20	90.9%	1	4.5%	0.000 ^{x²}
Nodüler	1	4.5%	9	40.9%	
Buzlu Cam	1	4.5%	9	40.9%	
Asinonodüler+ Buzlu Cam	0	0.0%	3	13.6%	

^{x²} Ki-kare test



Şekil 8. Vaka ve Kontrol gruplarının Akciğer Görüntülemelerinin karşılaştırılması

Tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubunun ayırımında yaşı, BMI değeri, WBC değeri, nötrofil değeri, lenfosit değeri, IgG değeri, IgA değeri, IgM değerinin anlamlı ($p > 0.05$) etkisi gözlenmemiştir. Tek değişkenli modelde vaka ve kontrol grubunun ayırımında cinsiyetin, galaktomannan değerinin, akciğer radyolojisinin sonucun anlamlı ($p < 0.05$) etkinliği gözlenmiştir. (**Tablo 14**)

Çok değişkenli indirgenmiş modelde galaktomannan değerinin ve akciğer radyoloji sonucun vaka grubunu ayırmada *anlamlı-bağımsız* etkinliği gözlenmiştir. (**Tablo 14**)

Tablo 14. Lojistik Regresyon Analizi ile değişkenlerin hastalığı tanımlamadaki etkinliği

	Tek Değişkenli Model			Çok Değişkenli Model		
	OR	% 95 GA	p	OR	% 95 GA	p
Yaş	1.0	1.0 - 1.0	0.518			
Cinsiyet	4.1	1.1 - 15.0	0.034			
BMI	1.0	0.8 - 1.2	0.887			
WBC	1.0	1.0 - 1.0	0.093			
Nötrofil	1.0	1.0 - 1.0	0.234			
Lenfosit	1.0	1.0 - 1.0	0.497			
IGG	1.0	1.0 - 1.0	0.076			
IGA	1.0	1.0 - 1.0	0.378			
IGM	1.0	1.0 - 1.0	0.094			
Galaktomannan	18.0	2.1 - >100	0.009	1.4	1.1 - >100	0.017
AC RAD	>100	17.6 - >100	0.000	7.2	1.6 - >100	0.000

Lojistik Regresyon

5. TARTIŞMA

Günümüzde, giderek artan hematolojik ve solid organ neoplazileri ve bunların daha etkili kemoterapötiklerle tedavisi, hematopoietik kök hücre nakli, otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroid, biyolojik ajanlar ve diğer immünsüpresifler gibi konak savunma mekanizmalarını etkileyen, durumlar fungal enfeksiyon sıklığında, mortalite ve morbiditesinde artışa neden olmuştur. Dolayısıyla son derece önemli olan bu hastalık grubunun erken tanısı ve uygun tedavisinin, hastanın sağ kalımına ve hayat kalitesinin artmasına etkisi oldukça büyüktür. Gerek hücresel, gerekse humoral immün sistemi baskılanmış bu hastalarda fungal enfeksiyona yatkınlığın bilinmesi ve bu konuda klinisyenin uyanık olması önemlidir. Biz de bu araştırmamızda hastada mevcut olan lökopeni, lenfopeni ve komplemanı fikse eden Ig alt gruplarının (IgG, IgA ve IgM) hastalık gelişimine katkısı ve olası predispozisyonunun belirlenmesini amaçladık.

Çalışmamızdaki en önemli bulgular; IgG seviyesinin, serum galaktomannan düzeylerinin ve akciğer görüntülemelerinin hastalığın gösterilmesi ve hastalığa yatkınlık ile pozitif korelasyonunun saptanmasıydı.

1990'lardan önce antikor aracılı immün yanıtın konakçının fungal enfeksiyonlara karşı savunmasında rolünün olmadığı düşünülüyordu (73,74). Bu durum, Dromer ve arkadaşlarının farelerde yaptığı *C. neoformansa* karşı gelişen monoklonal antikorun letal kriptokokkal enfeksiyon gelişimine karşı koruyucu olduğunun gösterilmesi ile değişmiştir (75). Aynı dönemde, Gigliotti ve Hughes tarafından her ne kadar o dönemde bir protozoon olduğu düşünülse de *P. jirovecii* enfeksiyonuna karşı gelişen monoklonal antikorun koruyucu olduğu belirtilmişti (76). Başka bir çalışmada hipogammaglobülineminin

dissemine kriptokokkal enfeksiyona neden olduğu gösterilmiştir (77). Marr ve arkadaşları IgG₂ eksikliği olan diğer yönlerden tamamen normal olan bir hastada *C. gattiye* bağlı menenjit geliştiğini bildirmişlerdir (78). Yine De Shaw ve Pirofski, HIV pozitif çocuk ve erişkinlere göre, HIV/AIDS negatif hastalarda düşük düzeyde kriptokokkal kapsüler poklisakkarit glukoronoksilomannana karşı spesifik IgG₂ olduğunu saptamışlardır (79). IgG₂, insandaki polisakkaritlere karşı gelişen IgG türü antikorların major alt grubunu oluşturur (80). Bizim çalışmamızda da literatürle paralel olarak vaka grubunda IgG değeri kontrol grubundan anlamlı ($p = 0,044$) olarak daha düşüktü (Bkz: **Tablo 9**). Böylece IgG düşüklüğü ve fungal enfeksiyon ilişkisi gösterilmiş oldu. IgG'nin plazmadaki en yüksek miktardaki antikor türü olduğu, kuvvetli bir opsonin olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla IgG düşüklüğü opsonizasyonda azalmaya ve bunun sonucunda fagositozun ve antikor bağımlı hücrel sitotoksitenin azalmasına neden olarak, gen ekspresyonunun modülasyonunu sağlayarak ve fungusların çoğalması için gerekli ortamdaki demirin serbestlenmesine neden olarak özellikle invazif fungal enfeksiyonun gelişimine katkı sağlamış olabilir.

Van Spriel ve arkadaşları tarafından tetraspanin protein (CD37) knock-out farelerle yapılan bir çalışmada artmış IgA düzeylerinin *C. albicansa* karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (81). Bizim çalışmamızda vaka grubunda kontrol grubuna göre IgA düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,411$) (Bkz: **Tablo 10**). Plazma IgA, tüm immünglobülinlerin %15'ini oluşturmaktadır. Gerek IgA düzeylerinin plazma konsantrasyonunun düşük olması, gerekse bizim çalışmamızdaki hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı sonuç saptayamamış olabiliriz.

Rapaka ve arkadaşları pnömosistisin β -glukan polisakkarit antijenik determinantına karşı gelişen IgM türü antikorların pnömosistise karşı doğal immüniteyi arttırdığını göstermişlerdir (82). Başka bir çalışmada 2010'da Subramaniam ve arkadaşları düşük IgM düzeylerinin *C. neoformans* enfeksiyonuna yatkınlık yarattığını ortaya koymuştur (83). Bizim çalışmamızda ise vaka ve kontrol grupları arasında IgM düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,149$) (Bkz: **Tablo 11**). IgA düzeylerinde olduğu gibi IgM düzeylerindeki anlamlı olmayan bulgular hasta sayımızın yetersiz olduğuna bağlanmıştır. Bununla birlikte aynı hasta grubunda bakılan bu üç antikor türünde yalnızca IgG

düzeyindeki anlamlı farklılık, IgG sensitivitesinin diğer antikor türlerine göre daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Bergeron ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hematolojik maligniteli hastaları akut lösemi ve akut lösemi dışı olarak gruplandırmışlar ve WBC>100 bin üzerinde olan hastaların solunum yollarındaki *Aspergillus* kolonizasyonunun WBC'si düşük olan gruba göre daha fazla olduğunu göstermişler (84). Bizim çalışmamızda vaka ve kontrol grupları arasında WBC değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,057$) (Bkz. **Tablo 6**). Bununla birlikte örneklem sayısının artması durumunda bulgularımızın anlamlı çıkmasını öngörmekteyiz. Burada vurgulanması gereken nokta vaka ve kontrol gruplarının ortalama WBC değerleridir. Kontrol grubunda ortalama WBC: $3,900/\text{mm}^3$ iken, vaka grubunda ortalama WBC: $10,000/\text{mm}^3$ olarak saptadık. Bu da Bergeron ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla paralel olarak lökositoz arttıkça fungal enfeksiyon riski artıyor şeklinde yorumlanabilir. Hematolojik maligniteli hastalardaki malign hücre klonu çoğunlukla disfonksiyonel olup kemik iliği ve diğer doku ve organları infiltre ettiği bilinmektedir. Artan bu disfonksiyonel ve malign hücre klonu kandaki fonksiyonel ve immün açıdan sağlıklı olan hücrelerle kıyaslandığında, kemik iliği ve diğer retiküloendotelial sistemde bulunan sağlıklı kök hücrelerin ekspansiyonunu inhibe ediyor ya da görece fazla olmaları nedeniyle sağlıklı hücreleri iş göremez hale getiriyor olabilir.

Coelho ve arkadaşları tarafından HIV ile enfekte hastalarla yapılan bir çalışmada yüksek lenfosit sayısının özefageal kandidiasis ve *P. jirovecii* pnömonisi gibi fırsatçı enfeksiyonlar için koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş (85). Başka bir çalışmada Jolink ve arkadaşları akciğer ve periferik kan kaynaklı *A. fumigatus* spesifik T lenfositleri *A. fumigatus* antijenleriyle stimüle etmişler ve akciğer kaynaklı lenfositler Th17, KOAH'lı ve sağlıklı insanların periferik kanlarından alınan lenfositlerin Th1 fenotipi gösterdiklerini saptamışlar (86). Yine Peng ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada allojenik hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında immün yapılanma döneminde azalmış Th17 düzeylerinin invazif fungal enfeksiyon sıklığında artışla birlikte olduğunu ortaya koymuşlar (87). Bizim çalışmamızda ise vaka ve kontrol grupları arasında lenfosit düzeyleriyle ilgili anlamlı fark saptamadık ($p=0,725$) (Bkz. **Tablo 8**).

Lenfosit düzeyleri alt gruplarında da anlamlı farklılık yoktu (Bkz. **Şekil 3**). Burada da çalışmaya katılan hasta sayısının yetersiz oluşu çalışmanın dezavantajı gibi görünmektedir. Ayrıca hastaların rutin profilaktik antifungal tedavi almaları, çalışmamızda da tartışılan Ig düzeyleri, çevresel şartların iyileştirilmesi gibi diğer faktörler, fungal enfeksiyonun gelişimini doğrudan ya da dolaylı olarak etkiliyor görünmektedir.

Lanternier ve arkadaşları, pediatrik hasta grubunda yaptıkları çalışmada kronik granulomatoz hastalık, lökosit adezyon defekti - 1, şiddetli konjenital nütropeni gibi nötrofillerin sayı ve fonksiyonlarının etkilendiği hastalarda invazif aspergillozis ve kandida enfeksiyonlarına yatkınlığın arttığını bildirmişler (88). Cumbo ve Segal nütropeni şiddeti ve süresinin invazif fungal enfeksiyonların (özellikle Aspergillus ve Candida) prognozunu etkilediğini belirtmişlerdir (89). Yine başka bir çalışmada Şahbudak ve arkadaşları ALL tanılı pediatrik hasta grubunda kemoterapinin indüksiyon fazında uzamış ve dein nütropenin invazif fungal enfeksiyon gelişiminin major nedeni olduğunu ortaya koymuşlardır (90). Bizim çalışmamızda ise hasta grupları arasında nötrofil değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,425$) (Bkz. **Tablo 7**). Hastalar nötrofil değerlerine göre gruplandırıldığında da anlamlı farklılık saptanmadı (Bkz. **Şekil 2**). Çalışmamızdaki lenfosit düzeylerine benzer şekilde; etkili profilaksi, çevre şartlarının iyileştirilmesi ve konağa ait diğer immün faktörler ile hasta sayısının yetersizliğinin sonuçları etkilediğini düşünüyoruz.

Galaktomannan, Aspergillus cinsi fungusların hücre duvarı komponenti olup üremeleri sırasında ortama salınır. İnvazif Aspergillozis tanısında bir çok araştırmacı tarafından kullanılmıştır. Hachem ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada galaktomannan düzeylerinin sensitivitesi non-A. fumigatus aspergillozis enfeksiyonlarında %49, A. fumigatus enfeksiyonlarında %13 ve diğer küf mantarı enfeksiyonlarında %6 olarak bulunmuş olup non-A. fumigatus enfeksiyonlarında A. fumigatus ve diğer fungal enfeksiyonlara göre sensitivitesinin anlamlı olarak ($p<0,0001$) yüksek olduğunu gösterilmiş (91). Başka bir çalışmada Yu ve arkadaşları galaktomannan ve bir diğer hücre duvar komponenti olan (1,3) beta-D-glukanın sırasıyla 0,5 pg/L ve 20×10^3 mg/L cut-off değerlerinde en iyi sensitivite ve spesifiteye sahip olduklarını belirtmiş (92). Bu çalışmada

galaktomannanın sensitivitesi %54,5, spesifitesi %77,9, pozitif prediktif değeri 20,7, negatif prediktif değeri 94,2 olarak bulunmuş.

Metan ve arkadaşlarının 15 hastalık bir seride aldıkları 135 kan örneğinde serum galaktomannan düzeylerinin cut-off değerini 0,7 pg/L almışlar ve piperasilin/tazobaktam ile etkileşmediğini göstermişler (93). Bizim çalışmamızda da vaka ve kontrol grupları arasında galaktomannan düzeyleri açısından anlamlı fark mevcuttu ($p = 0,041$) (Bkz. **Tablo 12**). Vaka grubunda Galaktomannan değeri >0.5 pg/L olan hasta oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti ($p = 0,002$) (Bkz. **Tablo 12**).

Hematolojik maligniteli, immünkompromize hastalarda görülen invazif fungal enfeksiyonlar sıklıkla üst ve alt solunum yollarında ortaya çıkar. Bu lezyonların tanınmasında ise sıklıkla HRCT kullanılmaktadır. Althoff ve arkadaşları, immünkompromize hastalarda pulmoner invazif aspergillozis ve kandidiazisin HRCT görüntülerini kıyaslamışlar ve en sık bulgu olarak nodül formasyonunu bulmuşlar (aspergillozisli hastaların %84'ünde, kandidiazisli hastaların %95'inde). Sentrilobler nodül en fazla aspergilloziste ve random nodüller kandidiziste bulunmuş. Aynı çalışmada halo görünümü, kavitasyon, buzlu cam opasiteleri gibi fungal enfeksiyonu düşündüren diğer bulgular her iki grupta da benzer sıklıkta görülmüş (94). Kulhman ve arkadaşlarının AML'li ve dokümente edilmiş fungal enfeksiyonu olan 9 hastayla yaptıkları bir çalışmada, tipik bilgisayarlı tomografi bulgusu olarak; biri dominant olmak üzere multipl inflamatuvar nodül ya da tek bir periferik kitle benzeri nodülü tarif etmişler. Hastalığın ilerleyen döneminde ise (sıklıkla kemoterapi sonrası recovery dönemi) kavitasyon ve hilal manzası ortaya çıktığı belirtmişler (95). Horger ve arkadaşlarının non-HIV ilişkili immünsüprese hastalarla yaptığı başka bir çalışmada en sık bulgu olarak <1 cm nodül formasyonunu (%43) tarif etmişler. Diğer bulgular ise büyük nodüller ve konsolidasyonlar, yamalı=segmental infiltratlar ve daha az sıklıkta peribronşial \pm tomurcuklanan ağaç manzarası olarak rapor etmişler. Vakaların %24'ünde ise bu bunların kombinasyonu şeklinde lezyonlar saptamışlar Ayrıca hiçbir HRCT bulgusunun prognozu kestiremeyeceğini ifade etmişler (96). Bizim çalışmamızda da HRCT de nodüler, asino-nodüler ve buzlu cam lezyonlarını pulmoner fungal enfeksiyon bulgusu olarak kabul ettik. Sonuçta vaka grubunun HRCT'lerinde

anormal bulgu oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti ($p=0,000$) (Bkz. **Tablo 13**).

Olası fungal enfeksiyonun ayırımında kullanılan galaktomannan değerleri ve HRCT bulgularını da değerlendirdiğimiz çalışmamızda; çok değişkenli lojistik regresyon analizinde literatürle paralel olarak galaktomannanın 1,4 kat ($p=0,017$), HRCT'nin ise 7,2 kat ($p=0,00$) risk artışına sebep olduğunu ve vaka grubunu ayırmada anlamlı-bağımsız etkinliği olduğunu saptadık. İnvazif fungal enfeksiyonların tanısında altın standart halen invaze edilen dokunun histopatolojik tanısı olsa da bu tür invazif tanı yöntemleri yaygın olarak kullanılmamaktadır. Sonuç olarak tanıda galaktomannan gibi serum markerlarının kullanımı ve HRCT de fungal enfeksiyonu düşündürülen lezyonların tanınması kullanışlı ve etkin gözükmektedir.

Bunların yanında çalışmamızın dezavantajları ve kısıtlılıkları mevcuttu. Bunlar; hastaların çalışmaya dahil olduğu sırada yeni tanı almış, indüksiyon tedavisini henüz almış ya da konsolidasyon tedavileri sırasında gibi farklı evrelerde oluşu; kemoterapi öncesi veya sonrası; hastalarda değerlendirilen WBC, nötrofil ve lenfositlerin ve MM'deki Ig'lerin yapı ve fonksiyonlarındaki bozuklukların göz önüne alınmaması; hemogram parametrelerinin sayımında kullanılan otomatize sistemden kaynaklanan hatalar, hastaların HRCT bulguları ve galaktomannan değerlerinin fungal enfeksiyona ait altın standart testlerle (dokunun histopatolojik incelemesi, kültürde üreme) konfirme edilmemesi sayılabilir. Yine de çalışmamızın, hastaya global olarak bakıldığında klinisyene bir fikir vermesi açısından önemli olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızdaki en önemli bulgular;

1. Hematolojik maligniteli hastalarda serum IgG düzeylerinin hastalık gelişimiyle ilişkisinin saptanması
2. HRCT’de tipik bulgular ve artmış galaktomannan düzeylerinin fungal enfeksiyon risk artışının hesaplanmasıydı.

Bu çalışmayla IgG düzeyleri azaldıkça invazif fungal enfeksiyon gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir.

Ayrıca cut-off değeri 0,5 ng/L alındığında artmış galaktomannan düzeylerinin 1,4 kat risk artışı ile birlikte olduğu ve tipik HRCT bulgularının 7,2 kat risk artışına neden olduğu gösterildi.

Bununla birlikte daha fazla hasta sayısı ile, hematolojik malignitelerin spesifik alt tipleriyle ve altta yatan hastalığın tedavisinin belirli bir döneminde yapılacak prospektif randomize kontrollü çalışmalarla daha kesin sonuçlar elde edebileceğini düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Maschmeyer G, Haas A, The epidemiology and treatment of infections in cancer patients. *International Journal of Antimicrobial Agents* 31 (2008)193-197.
2. McNeil MM, Nash SL, HajjehRA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. *Lin Infect Dis* 2011;33:641-7.
3. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32:358-66
4. Link H, Böhme A, Cornely OA, et al. Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutopenic patients-guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). *Ann Hematol* 2033;82 (Suppl 2):S105-S117.
5. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of funfal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91:1068-75.
6. Maschmeyer G, Beinert T, Buschheidt D, et al. Diagnosis and antimicrobial therapy of pulmonary infiltrates in febrile neutropenic patients- guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003;82:S118-26.

7. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am J Med* 1998;104:238-45.
8. Akan ÖA, Akova M. Fast Emerging Problems: Fungal Infections. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007;3(46):26-30
9. Kasper DL, Fauci AS, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 19th ed. USA: McGraw Hill Education; 2015.
10. Colombo AL, Guimaraes T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med*. 2014;40:1489–98. doi: 10.1007/s00134-014-3400-y.
11. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M et al. Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010) *Intensive Care Med*. 2014;40:1303–12. doi: 10.1007/s00134-014-3408-3.
12. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62:e1–50. doi: 10.1093/cid/civ1194.
13. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol*. 2013;51:4167–72. doi: 10.1128/JCM.01998-13.
14. Morace G, Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:950–6.

15. Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, Kibbler CC, et al. British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:461–74. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70006-X.
16. Kantarcıoğlu AS, Yucel A. Virulence factors of *Cryptococcus neoformans*. *Cerrahpaşa J Med* 2003; 34: 42-50
17. Buchanan KL. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? *Emerging Infect Dis* 1998; 4: 16-22
18. Aoki S, Ito-Kuwa S, Nakamura K, Kato J, Ninomiya K, Vidotto V. Extracellular proteolytic activity of *Cryptococcus neoformans*. *Mycopathologia* 1994; 128: 143-150.
19. Köse ř, Gül S, Akkoçlu G, Türken M, İnci R, Rinoserebral Mukormikoz: Olgu Sunumu. *Klimik Dergisi* 2011; 24(3): 191-4.
20. Ener B. Mukormikoz etkenleri. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1828-33.
21. Bottone EJ, Weitzman I, Hanna BA. *Rhizopus rhizopodiformis*: emerging etiological agent of mucormycosis. *J Clin Microbiol*. 1979; 9(4): 530-7.
22. Sugar AM. Agent of mucormycosis and related species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2685-95.
23. Shi BY, Lan L, Guo H, Tan YF. Concomitant diabetic ketoacidosis and rhinocerebral mucormycosis: report of a case. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117(7): 1113-5.
24. World Health Organization (WHO). *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon; 2008.

25. Dinçyürek HD. Hematolojik malignansilerde merkezi sinir sistemi tutulumunun akım sitometrik yöntemle incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi, 2015.
26. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):1029.
27. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
28. Brandt L, Nilsson PG, Mitelman F. Occupational exposure to petroleum products in men with acute non-lymphocytic leukaemia. Br Med J. 1978 Mar 4;1(6112):553.
29. Ishimaru T, Otake M, Ischimaru M. Dose-response relationship of neutrons and gamma rays to leukemia incidence among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki by type of leukemia, 1950--1971. Radiat Res. 1979 Feb;77(2):377-94.
30. Le Beau MM, Albain KS, Larson RA, Vardiman JW, Davis EM, Blough RR at al. Clinical and cytogenetic correlations in 63 patients with therapy-related myelodysplastic syndromes and acute nonlymphocytic leukemia: further evidence for characteristic abnormalities of chromosomes no. 5 and 7. J Clin Oncol. 1986 Mar;4(3):325-4.
31. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. Blood. 2008 Apr 15;111(8):3941-67.
32. Warrell RP Jr, de Thé H, Wang ZY, Degos L. Acute promyelocytic leukemia. N Engl J Med 1993 Jul 15;329(3):177-89.
33. Xu F, Yin CX, Wang CL, Jiang XJ, Jiang L, Wang ZX at al. Immunophenotypes and immune markers associated with acute promyelocytic leukemia prognosis. Dis Markers. 2014; 2014:421906.

34. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.
35. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organisation classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100:2292-2302.
36. Tefferi A, Gilliland DG: Classification of myeloproliferative disorders: from Dameshek towards a semi-molecular system. *Best Pract Res Clin Haematol. Inpress.*2006;19:535-569.
37. Borowitz MJ, DiGiuseppe. Acute lymphoblastic leukemia. In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology*. Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins: 2001: 1643-1666.
38. Brunning RD, Borowitz M, Matutes E, et al. Precursor B lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma& Precursor T lymphoblastic leukemia/ lymphoblastic lymphoma. In Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, ed. *Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue*. Lyon IARC press: 2001: 111-117.
39. Knowles DM. Lymphoblastic lymphoma. In: Knowles DM, ed. *Neoplastic Hematopathology Philadelphia*. Lippincott Williams&Wilkins: 2001: 915-952.
40. Lin P, Jones D, Dorfman DM, Medeiros LJ. Precursor B-cell lymphoblastic lymphoma: A predominantly extranodal tumor with low propensity for leukemic involvement. *Am J Surg Pathol* 24:1480, 2000.
41. KaleemZ, Crawford E, Pathan MH, et al. Flow cytometric analysis of acute leukemias: Diagnostic utility and critical analysis of data. *Arch Pathol Lab Med* 127:42, 2003.
42. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 JanFeb;65(1):5-29.

43. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008.
44. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Döhner H at al; International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood* 2008 Jun 15;111(12):5446-56.
45. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation--a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol* 2004 Jan;124(2):151-9.
46. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A at al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*. 2000 Feb 3;403(6769):503-11.
47. Shipp MA, Ross KN, Tamayo P, Weng AP, Kutok JL, Aguiar RC at al. Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*. 2002 Jan;8(1):68-74.
48. Dreyling, M., et al., Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2014. 25 Suppl 3: p. iii76-82.
49. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No. 5, version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
50. Schnitzer B. Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(4):747-68.

51. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H, et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1466–74.
52. Munker R, Hiller E, Glass J, Paquette R. *Modern Hematology, Biology and Clinical Management*. Second Edition. 2007:s242.
53. Bjerrum OW, Hansen OE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in Hodgkin's disease. *Scand J Haemetol*. 1985;34:442.
54. Rosen PJ, Lavey Rs, Haskell CM. Hodgkin's Disease In: Haskell CM (ed). *Cancer Treatment*. 4.th ed. Philadelphia. W.B. Saunder Company. 1995; 951-79.
55. Bernhards J, Fischer R, Hubner K. Histopatological classification of Hodgkin's Lymphoma. Results from the reference pathology of the German Hodgkin's trial. *Annals of Oncology* 1992; 3(4): 31-3.
56. Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Seligsohn U, Kaushansky K, Prachal. *Classification of malignant Lymphoid Disorder*. Williams Hematology seventh edition. 2006;1466-67.
57. Pinkus GS, Said JW. Hodgkin's disease, lymphocyte predominance type, nodular further evidence for a B cell derivation. L&H variants of Reed-Sternberg cells express L26, a pan B cell marker. *Am J Pathol* 1988;133:211-7.
58. McKenna RW, Kyle RA, Kuehl WM, et al. Plasma cell neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, France: IARC; 2008:200-213.
59. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri at al.. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic Proc* 2003;78:21-33.

60. Barnes, PF, Abrams, J.S., Lu, S., Sieling, P.A., Rea, T.H., Modlin, R.L. Patterns of cytokine production by mycobacterium reactive human T cell clones. *Infect Immunol.* 1993; 61:197-203.
61. Mısırlıgil, Z. Tüberküloz immünolojisi. Kocabaş, A. (Ed.) Tüberküloz kliniği ve kontrolü. Çukurova Üniversitesi Basımevi, Adana, 1991, 73-78.
62. Cheney JE, Collins CH. Formaldehyde disinfection in laboratories: limitations and hazards. *Br J Biomed Sci* 1995;52:195-201.
63. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Formaldehyde. Atlanta, 1999.
64. Abbas AK, Lichtman HA. Temel İmmüloji. Camcıoğlu Y, Deniz G (Çeviren) s.1-289, İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık, 2007.
65. Gülmezoğlu E. İmmünoloji. 1. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 1994:41-289.
66. Kılıçturgay K. İmmünoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1997:22-128.
67. Levinson W, Jawetz E. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Dündar İH, Erken E, Memişoğlu HR, Özcan K, Özgünen T, Yarkın F, Kılıç (Çeviren) s 2-372, İstanbul, Barış Kitabevi, 1997.
68. Kouskoff V, Lacaud G, Pape K, Retter M, Nemazee D. B cell receptor expression level determines the fate of developing B lymphocytes: receptor editing versus selection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:7435-7439.
69. Gülmezoğlu E. İmmünoloji. 1. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık, 1994:41-289.
70. Kılıçturgay K. İmmünoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 1997:22-128.

71. Levinson W, Jawetz E. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji. Dündar İH, Erken E, Memişoğlu HR, Özcan K, Özgünen T, Yarkın F, Kılıç (Çeviren) s 2-372, İstanbul, Barış Kitabevi, 1997.
72. Abbas AK, Cellular and Molecular Immunology. 2. Baskı, Philadelphia: W.B Saunders Company, 1994:1-3
73. Immunoglobulins in defense, pathogenesis and therapy of fungal diseases, Cell Host Microbe. 2012 May 17;11(5): 447–456.
74. Casadevall A. Antibody immunity and invasive fungal infections. Infect Immun. 1995;63:4211–4218.
75. Dromer F, Salamero J, Contrepois A, Carbon C, Yeni P. Production, characterization, and antibody specificity of a mouse monoclonal antibody reactive with *Cryptococcus neoformans* capsular polysaccharide. Infect Immun. 1987b;55:742–748.
76. Gigliotti F, Hughes WT. Passive immunoprophylaxis with specific monoclonal antibodies confers partial protection against *Pneumocystis carinii* pneumonitis in animal models. J Clin Invest. 1988;81:1666–1668.
77. Gupta S, Ellis M, Cesario T, Ruhling M, Vayuvegula B. Disseminated cryptococcal infection in a patient with hypogammaglobulinemia and normal T-cell function. Am J Med. 1987;82:129–131.
78. Marr KA, Datta K, Pirofski LA, Barnes R. *Cryptococcus gattii* Infection in Healthy Hosts: A Sentinel for Subclinical Immunodeficiency? Clin Infect Dis. 2012;54:153–154.
79. DeShaw M, Pirofski LA. Antibodies to the *Cryptococcus neoformans* capsular glucuronoxylomannan are ubiquitous in serum from HIV+ and HIV– individuals. Clin Exp Immunol. 1995;99:425–432.

80. Pirofski L. Polysaccharides, mimotopes and vaccines for fungal and encapsulated pathogens. *Trends Microbiol.* 2001;9:445–451.
81. Van Spriel AB, Sofi M, Gartlan KH, van der Schaaf A, Verschueren I, Torensma R at al. The tetraspanin protein CD37 regulates IgA responses and anti-fungal immunity. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000338.
82. Rapaka RR, Ricks DM, Alcorn JF, Chen K, Khader SA, Zheng M at al. Conserved natural IgM antibodies mediate innate and adaptive immunity against the opportunistic fungus *Pneumocystis murina*. *J Exp Med.* 2010;207:2907–2919.
83. Subramaniam KS, Datta K, Quintero E, Manix C, Marks MS, Pirofski LA. The absence of serum IgM enhances the susceptibility of mice to pulmonary challenge with *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol.* 2010b;184:5755–5767.
84. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, de Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E at 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 Feb 23;119(8):1831-7; quiz 1956. doi: 10.1182/blood-2011-04-351601. Epub 2011 Oct 18.
85. Coelho LE, Cardoso SW, Amancio RT, Moreira RI, Ribeiro SR, Coelho AB at al. Predictors of opportunistic illnesses incidence in post combination antiretroviral therapy era in an urban cohort from Rio de Janeiro, Brazil. *BMC Infect Dis.* 2016 Mar 22;16:134. doi: 10.1186/s12879-016-1462-x.
86. Jolink H, de Boer R, Hombrink P, Jonkers RE, van Dissel JT, Falkenburg JH at al. Pulmonary immune responses against *Aspergillus fumigatus* are characterized by high frequencies of IL-17 producing T-cells. *J Infect.* 2017 Jan;74(1):81-88. doi: 10.1016/j.jinf.2016.10.010. Epub 2016 Nov 9.

87. Peng XG, Dong Y, Zhang TT, Wang K, Ma YJ. Immune Reconstitution of CD4+T Cells after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and its Correlation with Invasive Fungal Infection in Patients with Hematological Malignancies, *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(8):3137-40.
88. Lanternier F, Cypowyj S, Picard C, Bustamante J, Lortholary O, Casanova JL et al. Primary immunodeficiencies underlying fungal infections. *Curr Opin Pediatr*. 2013 Dec;25(6):736-47. doi: 10.1097/MOP.0000000000000031.
89. Cumbo TA, Segal BH. Prevention, diagnosis, and treatment of invasive fungal infections in patients with cancer and neutropenia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2004 Sep;2(5):455-69.
90. Sahbudak Bal Z, Yilmaz Karapinar D, Karadas N, Sen S, Onder Sivis Z, Akinci AB. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: results from an university hospital, 2005-2013. *Mycoses*. 2015 Apr;58(4):225-32. doi: 10.1111/myc.12303. Epub 2015 Feb 27.
91. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol*. 2009 Jan;47(1):129-33. doi: 10.1128/JCM.00506-08. Epub 2008 Nov 12.
92. Yu J, Li RY, Gao LJ, Lu QY, Wang XH. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3)beta-D-glucan assay in invasive fungal infection. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2010 Feb 9;90(6):371-4.
93. Metan G, Ağkuş C, Buldu H, Koç AN. The interaction between piperacillin/tazobactam and assays for *Aspergillus* galactomannan and 1,3-beta-D-glucan in patients without risk factors for invasive fungal infections. *Infection*. 2010 Jun;38(3):217-21. doi: 10.1007/s15010-010-0003-6. Epub 2010 Mar 17.

94. Althoff Souza C, Müller NL, Marchiori E, Escuissato DL, Franquet T. Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients: a comparative study of the high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging*. 2006 Aug;21(3):184-9.
95. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology*. 1985 Dec;157(3):611-4.
96. Horger M, Hebart H, Einsele H, Lengerke C, Claussen CD, Vonthein R et al. Initial CT manifestations of invasive pulmonary aspergillosis in 45 non-HIV immunocompromised patients: association with patient outcome?, *Eur J Radiol*. 2005 Sep;55(3):437-44. Epub 2005 Jan 28.