

765376

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YÜKSEK RİSKLİ HEMATOLOJİK MALİGNANSİLERDE SERUM
GALAKTOMANNAN ANTİJEN POZİTİFLİĞİNİN KLİNİK
KORELASYONU**

**Dr. Mine DURUSU TANRİÖVER
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANİŞMANI
Prof. Dr. Ömrüm UZUN**

**ANKARA
2005**

TEŞEKKÜR

Yazar, çalışma sırasında hasta izlemindeki ve serum örneklemektedeki yardımlarından dolayı Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı servislerinde görev yapmış olan tüm asistan, intörn doktor ve hemşirelere teşekkür eder.

Sayın Uzm. Hem. Nimet Şimşek örnekleri laboratuvara ulaşırma aşamasında emek vermiş ve Sayın Belgin Altun serum örneklerinin hazırlanması ve yöntemin uygulanması aşamasını titizlikle gerçekleştirmiştir. Yazar, Klinik Patoloji laboratuvarı çalışanlarına da katkılarından dolayı teşekkür eder.

Bu çalışma TÜBİTAK SBAG-2484 sayılı proje kapsamında yapılmıştır.

ÖZET

Durusu Tanrıöver M. Yüksek riskli hematolojik malignansilerde serum galaktomannan antijen pozitifliğinin klinik korelasyonu. Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2005. *Aspergillus* infeksiyonları altta yatan ciddi hastalığı ve immün baskılanması olan hastalara bakım veren hekimler için tam bir tanı ve tedavi ikilemi oluşturmaktadır. Bu çalışmada Hacettepe Hastanesi İç Hastalıkları Servislerinde yatan ve invaziv aspergilozis yönünden yüksek riskli hematolojik malignansisi olan hastalarda seri serum galaktomannan (GM) düzeyi ölçümleri ile *Aspergillus* infeksiyonları arasında klinik korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Ekim 2001 ve Ağustos 2003 tarihleri arasında servislerde yatan fungal infeksiyon açısından yüksek risk taşıyan hastaların yattıkları günden başlayarak günlük hasta ziyaretleri ile klinik izlemeleri, kültür üremeleri, görüntüleme tetkiklerinin sonuçları hastaların eksitus veya taburcu olmalarına veya hastanın çalışmadan kendi isteğiyle çıkışmasına kadar kaydedildi. Araştırma kriterlerine uygun olan 45 hastanın 58 epizodu süresince haftada iki gün alınan kan örneklerinden çalışma sonunda GM düzeyleri ölçüldü. Hastalar kanıtlanmış, düşük ve yüksek olasılıklı IA'sı (invaziv aspergilozis) olanlar ve IA'sı olmayanlar olarak ayrıldı. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı IA'sı olanların tümünde klinik olarak da fungal infeksiyon düşünürken, düşük olasılıklı IA'ların %81.3'ünde ve IA olmayanlarında %18.9'unda klinik olarak akciğerde fungal infeksiyondan şüphelenilmiş olduğu görüldü. GM pozitifliğinin eşik değerinin üretici firma önerisi doğrultusunda 1.5 kabul edilmesiyle duyarlılık %42.9 ve özgüllük %64.9 olarak hesaplandı. Eşik değerinin 1.0'a indirilmesiyle duyarlılık %80.9'a çıkarken özgüllük %35.1'e geriledi. Ardisık iki pozitif değer aranması koşulu ile 1.5, 1.0, 0.7 ve 0.5 eşik değerleri temel alınarak duyarlılıklar sırasıyla %33.3, %52.4, %71.4 ve %80.9; özgüllükler ise %78.4, %70.1, %54.1 ve %37.8 olarak bulundu. Tanıyı ve preemptif tedaviyi yönlendirecek, tedaviye cevabının izlenmesine yardımcı olacak ve gereksiz ampirik tedaviyi azaltacak bir klinik belirteç olarak serum GM antijen ölçümleri umut vericidir.

Anahtar Kelimeler: *Aspergillus*, galaktomannan, preemptif tedavi

ABSTRACT

Durusu Tanrıöver M. Clinical correlation of serum galactomannan antigen positivity in patients with high-risk hematological malignancies. Hacettepe University, Department of Medicine, Speciality Thesis, Ankara, 2005. *Aspergillus* infections constitute a great diagnostic and therapeutic dilemma for doctors who care for patients with severe underlying diseases and immunosuppression. In this study, the clinical correlation between *Aspergillus* infections and serial serum galactomannan (GM) level measurements in patients at high risk for invasive aspergillosis who were admitted to Hacettepe University Medical wards between October 2001 and August 2003 was investigated. The clinical course, culture growths, results of the imaging studies of patients were recorded with daily visits until exitus or discharge or patient's will to quit the study, starting from the day they were admitted. GM levels were measured at the end of the study in the blood specimens that were drawn twice a week in 58 episodes of 45 patients who were eligible for the study. They were classified as proven, probable, possible invasive aspergillosis (IA) or those without IA. Invasive fungal infection was suspected on clinical grounds in all patients with proven and probable IA, and in 81.3% of possible IA and 18.9% of those with no IA. When the cut-off value for positivity was accepted 1.5 as proposed by the manufacturer, the sensitivity was found to be 42.9% and the specificity 64.9%. As the cut-off value was lowered to 1.0, the sensitivity rose to 80.9% but the specificity declined to 35.1%. When sequential positivity were required with the cut-off values of 1.5, 1.0, 0.7 and 0.5, the sensitivities were 33.3%, 52.4%, 71.4% and 80.9%, and the specificities were 78.4%, 70.1%, 54.1% and 37.8%, respectively. In conclusion, serum GM antigen measurements are promising as a clinical marker that will guide diagnosis and preemptive therapy, help monitor the response to therapy and lower unnecessary empirical use of antifungal therapy

Key Words: *Aspergillus*, galactomannan, preemptive therapy

Supported by: TÜBİTAK SBAG-2484

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	<i>iii</i>
ÖZET.....	<i>iv</i>
ABSTRACT	<i>v</i>
İÇİNDEKİLER	<i>vi</i>
KISALTMALAR	<i>viii</i>
ŞEKİLLER	<i>ix</i>
TABLOLAR	<i>x</i>
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Aspergillus İnfeksiyonları	2
2.2. Aspergillus Türlerinin Özellikleri	2
2.3. Aspergillus Türlerinin Yol Açıtı Hastalıklar	3
2.4. İnvaziv Aspergilozis İçin Risk Faktörleri	5
2.4.1. Aspergillus'a ait Virülans Faktörleri	5
2.4.2. Hastaya ait Risk Faktörleri	5
2.4.3. Çevre Faktörleri ve Aspergillus İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi	7
2.5. İnvaziv Pulmoner Aspergilozis Patogenezi	8
2.6. Aspergillus İnfeksiyonlarında Klinik Tablolar	8
2.6.1. Aspergillom	9
2.6.2. Rinosinüzit	9
2.6.3. Hava Yolu Aspergilozisi	11
2.6.4. İnvaziv Pulmoner Aspergilozis	12
2.6.5. Plevral Aspergilozis	13
2.6.6. Serebral Aspergilozis	13
2.6.7. Dissemine Hastalık	13
2.6.8. Kutanöz Aspergilozis	14
2.7. Nötropenik Konakta İnvaziv Aspergilozisin Klinik Tanımı	14
2.8. İnvaziv Aspergillus İnfeksiyonlarında Mortalite	15
2.9. İnvaziv Aspergillus İnfeksiyonlarının Ekonomik Yükü	17

2.10. İnvaziv Aspergillus İnfeksiyonlarında Tanı	18
2.10.1. Radyolojik Tanı	18
2.10.2. Mikrobiyolojik Tanı	20
2.10.3. Serolojik Tanı	21
2.10.4. Galaktomannan Antijeninin İnvaziv Aspergiloziste Kullanımı.....	22
2.10.5. Galaktomannan Antijeninin Saptanması İçin Kullanılan Yöntemler..	23
2.10.6. Moleküler Tanı	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar	31
3.2. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR.....	37
4.1. Hastaların Özellikleri	37
4.2. Belirti ve Bulgular	39
4.3. Olgularda Saptanan İnfeksiyonlar	40
4.4. Nötropenik Ateş Atakları	41
4.5. Antibiyotik ve Kortikosteroid Kullanımı.....	42
4.6. Tüm İnfeksiyonlardaki Etken Mikroorganizmalar.....	42
4.7. Görüntüleme Bulguları	43
4.8. İzlem	45
4.9. Serum Galaktomannan Düzeyinin Değerlendirilmesi	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	62
EK 1: Bilgilendirilmiş Onay Formu	
EK 2: Hasta İzlem Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABPA	Allerjik bronkopulmoner aspergilozis
AİDS	Acquired immune deficiency syndrome
ALL	Akut lenfoblastik lösemi
AML	Akut myeloblastik lösemi
ASYİ	Alt solunum yolu infeksiyonu
BAL	Bronko-alveolar lavaj
BOS	Beyin omurilik sıvısı
BT	Bilgisayarlı tomografi
CMV	Cytomegalovirus
CD	Cluster of differentiation
DM	Diabetes mellitus
EIA	Enzyme immuno assay
ELISA	Enzyme linked immuno sorbant assay
EORTC	European Organisation of Research and Treatment of Cancer
FDA	Food and Drug Administration
GM	Galaktomannan
GVHH	Graft versus host hastalığı
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human leukocyte antigen
HRCT	High resolution computed tomography
İA	İnvaziv aspergilozis
İFİ	İnvaziv fungal infeksiyon
İL	İnterlökin
İPA	İnvaziv pulmoner aspergilozis
KML	Kronik myelositer lösemi
MDS	Myelodisplastik sendrom
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MSG	Mycosis Study Group
NHL	Non-Hodgkin lenfoma
NIAID	National Institute of Allergic and Infectious Diseases
NPA	Nötropenik ateş
PİP-TAZ	Piperasillin-tazobaktam

PCP	Pneumocystis jiroveci pnömonisi
PCR	Polymerase chain reaction
PMN	Polimorfonükleer lökosit
RAEB	Refractory anemia excess blast
SD	Standart deviasyon
USG	Ultrasonografi
yT	Yardımcı T hücreleri



ŞEKİLLER

Sekil	Sayfa
2.1. Bir AML hastasının akciğer grafisinde sol alt lobda perferik yerleşimli infiltrat.	12
2.2. Dokuda <i>Aspergillus</i> hifleri.	19
2.3. İPA'da "halo" işaret (solda), "hava-hilal" işaret (sağda).	20
2.4. Sandviç ELISA teknigiyle GM antijen saptanması A) Plaktaki antikorlarla serum GM antijeni birleşir. B) Peroksidaz işaretli antikorlarla plağa sabitlenmiş antikor-antijen kompleksi bağlanır. C) Yıkama sonrası serbest GM antijenleri ortamdan uzaklaştırılır ve kromojen eklenir. D) Kromojen ve peroksidaz reaksiyona girdikten sonra spektrofotometrik olarak değerlendirilir.	24
2.5. Ticari <i>Aspergillus galaktomannan</i> enzim immüno assay (EIA) kiti.	25
4.1. Çalışma dışı bırakılan hastalar.	37
4.2. Kanıtlanmış sinopulmoner aspergilozu olan olgunun serum GM düzeylerinin seyri.	46
4.3. İA düşünülmeyen bir olgunun serum GM düzeylerinin seyri	47

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. İFİ tanımlamaları	15
3.1. EORTC- MSG invaziv fungal infeksiyon tanı kriterleri (2002).	33
3.2. Epidemiyolojik tanımlamalar.	36
4.1. Hasta özelliklerı.	38
4.2. Olasılık gruplarına göre İA'lı hastaların özellikleri (yatış bazında).	39
4.3. Belirti ve bulguların görülmeye sıklığı.	40
4.4. Olgularda gelişen infeksiyonlar.	41
4.5. Kültür üremeleri.	43
4.6. Görüntüleme tetkiklerindeki bulgular.	45
4.7. Kanıtlanmış ve yüksek riskli İA epizodlarının izlemeleri.	46
4.8. Kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı İA olgularının özellikleri.	48
4.9. GM serum düzeyi ölçüm sonuçları (kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı İA epizodları hasta kabul edildiğinde).	49
4.10. GM serum düzeyi ölçüm sonuçları (kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA epizodları hasta kabul edildiğinde).	50
5.1 Galaktomannan düzey ölçümlerini etkileyen faktörler.	54
5.2. Literatürde GM ELISA yönteminin duyarlılık ve özgürlüğü.	56

1. GİRİŞ

Fungal infeksiyonlar, özellikle de *Aspergillus* infeksiyonları, altta yatan ciddi hastalıkları ve immün baskılanması olan hastalara bakım veren hekimler için bir tanı ve tedavi ikilemi oluşturmaktadır. Bu hastalarda tanışsal tetkikler altta yatan hastalık, genel durum bozukluğu ve kanama diyatezi nedeniyle çoğunlukla yapılamamakta, antifungal tedavinin kime ve ne zaman başlanacağı ise hekimleri tam bir karar çıkmazına sokmaktadır. Tanı ve tedaviyi yönlendirecek “mükemmel” bir belirteç arayışı içerisinde *Aspergillus*'un bir duvar bileşeni olan galaktomannan (GM) molekülünün infeksiyon sırasında kana salındığı ve serum düzeyinin infeksiyon göstergesi olabileceği anlaşılmıştır. Bu çalışmada Hacettepe Hastanesi İç Hastalıkları Servislerinde yatan invaziv aspergillosis (IA) yönünden yüksek riskli hematolojik malignansisi olan hastalarda yatışları boyunca seri serum GM düzeyi ölçümleri ile *Aspergillus* infeksiyonları arasında klinik korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Aspergillus* İnfeksiyonları

Aspergillus ilk olarak 1729'da Micheli tarafından tanımlanmış, ancak insanlardaki ilk olgular 19. yüzyılın ortalarında fark edilmiştir (1). Bundan yaklaşık 100 yıl sonra, ilk kez 1953'te insanda fırsatçı bir infeksiyon olarak tanımlanan İA insidansı yıllar içinde giderek artmıştır (2). Almanya'dan 1996 yılında yayınlanan bir çalışmada 1978-92 yılları arasında İA olgularında 14 kat artış olduğu ve tüm otopsilerin %4'ünde İA görüldüğü bildirilmiştir (3). İA olgularındaki bu dramatik artışın nedenleri arasında kanser hastalarına daha güçlü kemoterapi rejimleri verilmesi ve bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması, daha çok sayıda organ ve kök hücre transplantasyonu yapılmasıyla immün sistemi baskılanmış popülasyonun artması ve graft versus host hastalığı (GVHH) görülmesi, HIV/AIDS olgularındaki artış, otoimmün hastalıklarda yoğun immün baskılıyıcı tedavi sayılabilir (4,5,6). Bunun yanı sıra, başta bilgisayarlı tomografi (BT) olmak üzere tanı tekniklerinin gelişmesiyle İA tanısının daha çok konulması da rol oynamıştır. Azol profilaksi ile yüksek risk grubunda *Candida* infeksiyonlarının büyük oranda önlenmesi, fungal infeksiyonlar arasında İA'nın ön plana çıkmasına yol açmıştır (7).

2.2. *Aspergillus* Türlerinin Özellikleri

Aspergillus, 2-4 µm genişliğinde, sık septali, hifleri 45°lik açılarla dallanan bir küf mantarıdır. İA'ya yol açan türlerin görülmeye siklikları ve mikrobiyolojik özellikleri aşağıda belirtilmiştir (8):

- *Aspergillus fumigatus* (%85-90)
- *Aspergillus flavus* (%5-10)
- *Aspergillus niger* (%2)
- *Aspergillus terreus* (%2)
- *Aspergillus nidulans* (<%1)

Aspergillus türlerinin bir çoğu aseksüel olarak sporlarla çoğalır. Patojen türler kolay ve hızlıca rutin bakteriyolojik ve mikolojik ortamlarda üreyebilir ancak mikolojik besiyerlerinde üremeleri daha kolaydır. Genellikle 36-90 saatte küçük, tüylü, beyaz koloniler görünür hale gelir. Kültür 30-37°C'de tutulursa 36-48 saat sonra sporulasyon olur. Daha nadir rastlanan türlerde sporulasyon ve buna bağlı olarak mantarın tanınması gecikebilir. Sporlanma patates-dektroz agarda

indüklenebilir. Bir çok *Aspergillus* türü 37°C'de üreyemez, buna karşılık in vitro şartlarda *A. fumigatus*'un konidyaları 37°C'de 5-14 saatte çoğalır. Yirmidört saatte kadar hif uzaması olur ve fungal kitle logaritmik olarak artar, sonrasında platoya ulaşır. En hızlı büyüyen tür *A. fumigatus*'tur. In vitro ortamda saatte 1-2 cm hızla hif uzaması olur. Dallanma erken dönemde başlar ve in vitro sallamayla küçük toplar oluşur. Statik kültürde tipik bir miçel kümesi meydana gelir. *A. fumigatus*'un izolatları düşük oksijen basınçlarında (%0.1 O₂) ve nadiren anaerobik olarak üreyebilir. En sık rastlanan *Aspergillus* türleri mikroskopik olarak ve koloni rengine göre tanınabilir. Dokuda en iyi olarak gümüş boyalığıyla görülür, hemotoksilen-eozin boyasıyla görülemeyebilir. Hızlı ilerleyen hastalıkta hifler değişik genişlikte olabilir. Akciğer ve sinüs gibi hava içeren organlar dışında dokuda sporulasyon olmadığından dokuörneğinde histopatolojik olarak diğer mantarlardan ayrılması mümkün olmayabilir. Czapek-Dox ve malt ekstresi gibi özel ortamlarda tanımlama gerekebilir. Azol direncini araştırmak için agar dilüsyon ve mikrotitre metodları kullanılabilir. *A. fumigatus*'un itrakonazole karşı in vivo ve in vitro direnci korelasyon gösterir ancak, amfoterisin B direnci açısından in vitro direnç her zaman klinik direnç ile korele değildir. İstisna olarak, *A. terreus* amfoterisin B'ye karşı hem in vitro ortamda dirençlidir hem de klinik olarak tedaviye yanıtı ve prognozu kötüdür (9).

2.3. *Aspergillus* Türlerinin Yol Açıtı Hastalıklar

Eskiden “aspergillozis” terimi, *Aspergillus* ile oluşmuş herhangi bir hastalığı veya kolonizasyonu tanımlamak için kullanılmıştı, ancak günümüzde invaziv veya alerjik hastalıkları belirtmek için kullanılmaktadır. Akciğer veya sinüs kavitelerinde oluşan mantar topları “aspergillom” olarak adlandırılır. Birden fazla organ tutulumu var ise dissemine aspergillozis söz konusudur.

Aspergillus türlerinin normal ve immün baskılanmış konakta yol açtığı hastalıklar aşağıda sıralanmıştır (10):

1. Normal konakta

A. Alerjik aspergillozis

- a. Alerjik bronkopulmoner aspergillozis (ABPA)
- b. Alerjik *Aspergillus* sinüziti/riniti/astma
- c. Eksternal allerjik alveolitis / hipersensitivite pnömonisi

- B. Yüzeyel veya invaziv olmayan infeksiyon
- Pulmoner aspergillom
 - Sinüs aspergillomu
- C. İnvaziv infeksiyon
- Otomikoz
 - Onikomikoz
 - Kutanöz aspergilozis
2. Doku zedelenmesi, cerrahi ve yabancı cisim ilişkili
- Keratit ve/veya endoftalmmit
 - Kutanöz veya yumuşak doku infeksiyonu (örn; yanık)
 - Cerrahi alan infeksiyonu (örn; protez kapak endokarditi, karaciğer transplantasyonu sonrası yara infeksiyonu, subdural ampiyem)
 - Yabancı cisimle ilişkili infeksiyon (örn; kateter, vasküler greft)
 - Aspergillom
 - Osteomyelit
 - Ampiyem/plevral aspergilozis
 - Peritonit
3. Özellikle immün sistemi baskılanmış hastada
- Primer kutanöz aspergilozis veya mukoza aspergilozisi
 - Sinoorbital aspergilozis
 - Pulmoner aspergilozis
 - Akut invaziv
 - Kronik nekrotizan
 - İnvaziv *Aspergillus* trakeobronşiti
 - Dissemine aspergilozis
 - Santral sinir sistemi aspergilozisi
 - Gastrointestinal enfarkt

2.4. İnvaziv Aspergillozis için Risk Faktörleri

2.4.1. *Aspergillus*'a ait Virülans Faktörleri

İnsanlar, çoğu patojen olan değişik mantar türleriyle her gün karşılaşıyor olmalarına rağmen nadiren mantar infeksiyonu geliştirirler. Hastaya ait risk faktörlerinin yanında mantarın virülans faktörleri de infeksiyon gelişmesinde rol oynar. *Aspergillus* türlerinde çeşitli virülans faktörleri söz konusudur (11):

- **Toksinler:** *A. flavus* ve *A. fumigatus*'un hücre duvarında yer alan glikoproteinler endotoksin benzeri aktivite gösterir. *Aspergillus* infeksiyonlarında izlenen kanama ve nekrozdan bu toksinler sorumlu olabilir. *Aspergillus* türlerinin salgıladığı metabolitler ve toksinler (örn; aflotoksin, okratoksin A, fumagillin, gliotoksin) de dolaylı olarak toksisiteye yol açabilir.
- **Enzimler:** *A. fumigatus* tarafından salınan elastazın fare modellerinde invaziv pulmoner aspergillozis (IPA) patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir. *A. flavus* metalloproteinaz yapısında elastaz ve proteinazlar salgılar. *Aspergillus* infeksiyonu sırasında salınan proteazlar pulmoner epitelin dökülmESİne ve proinflamatuar sitokinlerin salınmasına yol açabilir.
- **Demir metabolizması:** Demir, *Aspergillus* türleri için gerekli bir mikro besindir. Diğer bazı fungus türlerinde olduğu gibi *Aspergillus* türleri de demire karşı yüksek afinite gösteren sideroforlar salgılayarak demiri transferrinden ve depolandığı dokulardan ayırip bağlar. Demir yükü fazla olan kişilerde fungal infeksiyonlara yatkınlık görülmesi, demirin *Aspergillus*'un virülansında rol oynayabileceğini göstermektedir.

Genel olarak İA'ya en sık yol açan tür *A. fumigatus*'tur. *A. fumigatus*'a patojenliğini veren özellikler aşağıda sıralanmıştır (8):

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

2.4.2. Hastaya ait Risk Faktörleri

Aspergillus infeksiyonlarına karşı immün sistemin kullandığı savunma mekanizmaları çeşitlidir (8). Bunların başında ;

- Makrofajların konidya ve sporları fagosite etmesi,
- Polimorfonükleer lökositlerin (PMN) hifleri öldürmesi,

- Hiflerin ekstraselüler ortamda öldürülmesi,
- Özellikle kronik hastalıkta T hücre fonksiyonu gelir.

İA'da en önemli savunma mekanizması nötrofil fonksiyonu ve oksidatif öldürülmedir. Bu nedenle, PMN disfonksiyonu olan AIDS ve kronik granüloomatöz hastalık gibi hastalıklarda İA insidansı artmıştır. Son zamanlarda T hücrelerin *Aspergillus*'a karşı immün yanıtaki rolleri de belirginleşmeye başlamıştır. Nötrofillerin uyarısıyla oluşan yardımcı T (yT) hücre yanıtı, özellikle yT-1 tip cevap fagositik aktiviteyi artırarak fungal infeksiyonun sınırlanmasına yardımcı olur. Bunun yanında yT-2 aktivitesi, özellikle IL-4 ve IL-10 aracılığıyla, makrofaj ve nötrofil aktivitesini baskıluyarak invazyonun ilerlemesine yol açabilir. Bu nedenle dokudaki yT-1 hücre/ yT-2 hücre oranı *Aspergillus* infeksiyonunun прогнозunu değiştirebilir (12).

Hastanın kortikosteroid kullanımı İA açısından önemli bir risk faktörüdür. Kortikosteroidlerin *Aspergillus*'un büyümeyi *in vitro* şartlarda %30-40 hızlandırdığı gösterilmiştir (13). Bunun yanında kortikosteroidler, makrofajların ve nötrofillerin antifungal aktivitelerini bozar (14).

Değişik hasta gruplarında İA insidansı değişiktir ve nötropeninin süresi ile doğru orantılı olarak artar (15,16). Hematolojik malignansilere veya aplastik anemiye bağlı uzamış nötropenisi olan, allojeneik kök hücre transplantasyonu veya akciğer transplantasyonu yapılmış olanlar, AIDS ve kronik granüloomatöz hastlığı olanlar, yanık hastaları, uzun süreli kortikosteroid kullananlar yüksek risk grubunda yer alır. Her geçen gün immün baskıluyıcı tedavi uygulamasının artmasıyla otoimmün hastlığı, multipl myelomu olan hastalarda da İA görülmeye başlanmıştır (12).

Yeni tanı almış ve ilk kez relaps olmuş 54 akut myeloid lösemi hastasının dahil edildiği bir çalışmada 67 remisyon indüksiyon periyodu izlenmiştir (17). Yüksek antrasiklin dozu, uzun kemoterapi süresi ve kemik iliği hipoplazisi dönemi, invaziv fungal infeksiyon (IFI) gelişme riskini anlamlı derecede arttırmıştır. Sürveyans kültürlerinde izole edilen tür sayısı ve kolonize bölge sayısı arttıkça IFI de artmıştır.

Allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalar, İA açısından yüksek risk altındadır ve bu hasta grubunda insidans artmaktadır. Hazırlayıcı rejimlerin daha yoğun immün baskınlamaya ve daha derin nötropeni dönemlerine yol açması, hastaların *Aspergillus* ile daha fazla kolonize olması, erken dönemde komplikasyonların azaltılmasıyla geç dönemde ulaşan hasta sayısının artması ve İA

tanısının daha kolay ve erken konulması, CD34 seleksiyonu insidans artışından sorumlu tutulmaktadır (14,18). Aktif akut veya kronik GVHH ve kortikosteroid tedavisi bu hastaların İA riskini daha da artırmaktadır, GVHH'nin oluşturduğu riskin kortikosteroidden bağımsız olduğu düşünülmektedir. İA, alojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası erken (ortalama 16.gün) ve geç dönemlerde (ortalama 60-100.gün) olmak üzere iki zirve yapar (14,19,20). Geç dönem infeksiyon genellikle taburculuk sonrası ortaya çıktıığı için risk faktörlerinin çalışılması ve önlenmesi güçtür. Erken dönemdeki infeksiyonda relaps olmuş hematolojik malignansı, HLA uyumsuz verici, yaz mevsimi ve laminar hava akımı olmayan şartlarda yapılmış transplantasyon anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır (19).

Otolog kök hücre nakli alıcılarında İA insidansı düşüktür. Otolog transplantasyon yapılan ve İA gelişen hastaların %86'sı nötropenik dönemlerinde tanı alırken, alojeneik transplantasyon yapılan hastalarda engraftman sonrasında CMV infeksiyonuna bağlı immün baskılanma dönemlerinde ve kronik GVHH'de İA riski daha yüksektir (19,20).

2.4.3. Çevre Faktörleri ve *Aspergillus* İnfeksiyonlarının Epidemiyolojisi

Aspergillus, insanın yaşam ortamında bulunur. Primer ekolojik nişi, dekompoze olan sebze ve tarlalarıdır. Saman yığınlarında spor yoğunluğu $10^6/\text{mm}^3$ 'ün üzerindedir. Hastane ortamında İA için en önemli çevresel risk faktörü havadaki spor yoğunluğudur ve İA gelişimi ile korele olduğu bulunmuştur (21). Spor yoğunluğu mevsimsel olarak değiştiği gibi, kontamine havalandırma sistemleri ve hastane inşaatı sonucu da havadaki spor sayısı artar. İA genellikle nozokomiyal infeksiyon olarak kabul edilir, ancak özellikle alojeneik kök hücre transplantasyonu sonrası geç dönemde, GVHH'ye bağlı olarak gelişen İA olgularında tanı genellikle hastane dışında konur ve bu hastalarda infeksiyonun kaynağı tartışımalıdır (19). İA'nın inkübasyon periyodu bilinmediği için bu hastaların infeksiyonu nereden aldıkları saptanamaz. Epidemiler sırasında genellikle havadan ve kontamine olduğu düşünülen yüzeylerden örnekler alınır, ancak kısa süreli spor yayılımına yol açan kontaminasyon kaynakları bilinmemektedir, bu da infeksiyon kontrolünü zorlaştırmaktadır (12).

Moleküler tiplendirme ile *Aspergillus* türlerinin tüm dünyaya yayıldığı görülmektedir. Aynı kişide birden fazla genotip olabilir, ama İA'lı olgularda çoğunlukla tek genotip saptanır. *A. fumigatus*'un genetik tiplendirmesi, bu

organizmanın genetik çeşitliliğinin fazla olduğunu ve teorik olarak tüm tiplerinin patojen olduğunu ortaya koymakla birlikte, genotip ile patojenite arasında bir bağlantı henüz gösterilmiş değildir (12).

İnfeksiyon kaynağının ve mikroorganizmanın giriş yerinin her zaman bilinmemesi, *Aspergillus* suşlarının genetik çeşitliliğinin fazla olması ve patojenite ile korelasyonunun sağlanamamış olması, çevrede aynı anda bir çok tipin bulunabilmesi ve bir hastanın birden fazla genotiple infekte olabilmesi nedeniyle İA'ların epidemiyolojisini çalışmak zordur (12).

2.5. İnvaziv Pulmoner Aspergilozisin Patogenezi

Aspergillus infeksiyonu için gerekli olan inokulum büyüklüğü belli değildir, ama immün sistemi baskılanmışlarda daha düşük olduğuna inanılmaktadır. *Aspergillus* sporlarının alınmasından İA infeksiyonuna kadar geçen süre 36 saat ile 3 ay arasındadır. Nötropenik hastalarda belirti ve bulgular 12. günden sonra ortaya çıkar (16).

Aspergillus, damarlara olan affinitesi sonucu doku düzeyinde patolojilere yol açar. İA'da *Aspergillus*'un en sık giriş yeri akciğerlerdir ve genellikle anjioinvaziv form görülür. Immün baskılanmış hastada, büyük çoğunlukla damar invazyonu ve beraberindeki nekrotizan inflamasyon sonucunda enfarkt, nekroz, ödem ve kanama ile giden akut İA tablosu ortaya çıkar. Hifler radyal olarak dallanan kümeler oluşturur. Kronik İA'da ise nekrotizan granülomatöz (zaman zaman kazeifikasyon içeren) pnömoni ve alveolar konsolidasyon görülür, hifler granülomlar içinde izlenebilir. Bronkopulmoner aspergilozisin en sık görülen formları eksudatif bronşiolit ve kronik eozinofilik pnömonidir. Bronşiektazik kavitelerin fibröz duvarları invaze olabilir, kavite veya ektatik bronşlarda yerleşen *Aspergillus* etrafında fibröz bir reaksiyon oluşturarak aspergillom oluşumuna yol açabilir.

2.6. *Aspergillus* İnfeksiyonlarında Klinik Tablolar

Aspergillus, hem sağlıklı hem immün sistemi baskılanmış hastalarda bir çok değişik hastalık tablosuna yol açabilir (28). Bu bölümde immün baskılanmış hastalarda daha sık görülen klinik tablolardan bahsedilecektir.

2.6.1. Aspergillom

Tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmoz, bülloz amfizem ve *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) gibi hastalıkların oluşturduğu kavitelere yerleşen *Aspergillus* hifleri tarafından oluşturulur. En sık tüberküloz ile ilişkilidir, Adrizzo-Harris ve arkadaşlarının yaptığı 25 hastalık bir çalışmada, aspergillom olgularının %72'sinin tüberküloz kavitelerinde yerlesiği gösterilmiştir (22). İki santimetreden büyük çaplı tüberküloz kavitelerinde aspergillom oluşma riski %15-25'tir. İmmün sistem bozukluğu olmayan hastalarda aspergillom iyi tanımlanmıştır, ancak immün baskılanmış hastalardaki veriler yeterli tanımlama yapacak derecede değildir. İmmün baskılanma durumunda aspergillom, invaziv hastalığa ilerleyebilir. HIV ile infekte hastalarda aspergillom gelişimi nadir değildir, özellikle PCP sonrası oluşan kavitelerde yerleşim bildirilmiştir. Ayrıca CD4+T hücre sayısı $100/\text{mm}^3$ 'ün altında olanlarda aspergillom tedaviye daha dirençli bulunmuştur (22). Periferal yerleşimli aspergillomlarda plevral kalınlaşma izlenir (23). Olguların çoğu asemptomatiktir ancak hemoptizi, öksürük, hırıltılı solunum, kilo kaybı, parmaklarda çomaklaşma gibi belirti ve bulgular görülebilir. Masif hemoptizi, vertebra ve plevraya yayılım ciddi komplikasyonlardır. Maksiller ve etmoid sinüs kavitelerine yerleşerek mukoza invazyonu yapmadan da aspergillomlar oluşabilir.

2.6.2. Rinosinüzit

Aspergillus rinosinüziti İPA'nın öncülü olabileceği veya İPA'ya eşlik edebileceği için önemlidir. Benign, noninvaziv bir formdan agresif olarak invazyon gösteren forma uzanan bir klinik spektrumda bulunabilir (24). En sık maksiller sinüsler tutulur. Diabetes mellitus (DM) gibi orta dereceli immün baskılanması olan ve immün baskılanması olmayan hastalarda doku invazyonu ve kemik destrüksiyonu ile giden agresif form görülebilir; orbita, büyük arterler ve beyne uzanım gösterebilir. Buna karşılık, ilk olarak 1980'de McGill ve arkadaşlarının tanımladığı fulminan *Aspergillus* sinüziti nötrofil fonksiyon bozukluğu veya nötropenisi olan hastalarda oldukça agresif seyreder (25). Geçirilmiş rinosinüzit bundan sonraki ataklara zemin hazırlar.

Aspergillus rinosinüzitinin klinik belirti ve bulguları:

- Nötropenik hastada odağı bulunamayan uzamış ateş,
- Epistaksis, burun tikanıklığı, burun akıntısı gibi lokal belirti veya bulgular (sinüzite ait belirti ve bulgu olmayabilir),

- Lokal ağrı, konjesyon ve rinore gibi tipik sinüzit belirti ve bulguları,
- Burun ve maksiller sinüs bölgesinde eritem, ödem, ülserasyon gibi deri bulguları,
- Kafa içi yayılıma, özellikle orbital tutuluma ve kavernöz sinüs trombozuna işaret eden bulgular,
- Sert damak ve dışetinde ülserasyona, hızlı bir şekilde destrüksiyona yol açan lezyonlar.

Hastalık haftalarca sessiz seyredebilir, hastanın antifungal tedavi alıyor olması, *Aspergillus* rinosinüziti gelişemeyeceği anlamına gelmez. İnfeksiyonun yayılmasını değerlendirirken sinüslerin anatomik yakınlıklarının farkında olmak gereklidir.

Fizik incelemede dikkat edilmesi gereken noktalar:

- Eritem, ödem, renk değişikliği açısından yüzün incelenmesi,
- Proptoz, kemozis, okulomotor parezi, azalmış görme keskinliği ve retinal engorjman açısından göz muayenesi,
- Sinüslerde hassasiyet açısından palpasyon,
- Özellikle sert damak lezyonları açısından ağız muayenesi,
- Rinoskopi ile burun mukozasının özellikle kanlanması azalmış, duyarsız alanlarının dikkatle incelenmesi gereklidir, çünkü bu bölgeler krut, ülser veya eskarın öncülü olabilir.

Şüpheli bölgelerden hastanın klinik durumu uygunsa örnek alınmalıdır. Düz sinüs grafisinde mukozal kalınlaşma veya sinüste opaklaşma görülebilir. Hava sıvı seviyeleri nadirdir. BT ve MRG ise hastlığın hem lokal hem de orbita, kavernöz sinüs ve beyin gibi komşu dokulara yayılmasını görmek açısından gereklidir. Tedavi planının çizilmesi ve прогнозun belirlenmesi için görüntüleme teknikleri önemlidir, ancak mukormikozis ve tümör gibi kitlelerden ayrılmazı için patolojik inceleme yapılmalıdır.

Kronik invaziv rinosinüzit sessiz ilerleyen bir granülomatöz hastalık olarak veya daha invaziv bir formda görülebilir (26). Granülomatöz form sıkılıkla *A. flavus*'a bağlıdır ve immün baskılanması olmayan, kurak bölgelerde yaşayan kişilerde görülür. Histopatolojik incelemede çok çekirdekli dev hücreler izlenir. Diabetik hastalarda daha sık görülen agresif form ise genellikle *A. fumigatus* ile gelişir ve etmoid sinüsten orbitaya yayılabilir.

2.6.3. Havayolu Aspergillozisi

İmmun baskılanmış hastalarda İA'nın anjioinvaziv formunun yanında daha nadir görülür ve *Aspergillus*'un esas olarak havayollarını invaze etmesi ile gelişir (27). Bunun yanında AIDS ve akciğer transplantasyonu yapılmış hastalarda belirgin immün baskılanma olmadan da ortaya çıkabilir. Hafif trakeobronşitten ülseratif ve psödomembranöz trakeobronşite kadar değişen derecelerde klinik tablolar görülebilir. Larinks aspergillozisi ve epiglotit çok nadirdir (28). Hastaların %80'inde belirti ve bulgu vardır. Sıklıkla öksürük, ateş ve dispne; daha nadir olmak üzere göğüs ağrısı ve hemoptizi görülebilir. Direkt akciğer grafisi başlangıçta normaldir, ancak ilerleyen hastalıkta konsolidasyon görülür. BT'de peribronşial konsolidasyon, sentrilobüler nodüller, lober konsolidasyon, buzlu cam dansitesi izlenebilir (27). Havayolu aspergillozisinin patolojik olarak kanıtlanmış olduğu 9 hastalık bir seride, en sık bulgu olarak peribronşial konsolidasyon görülmüş, bunun yanında akciğer parankiminde nodülarite izlenen 6 hastada bu görünümelerin normal havayollarını çevreleyen kanama veya organize olan pnömoniye bağlı olduğu anlaşılmıştır (27). Bu seride, buzlu cam dansitesi olan 2 hastada daha sonra aynı bölgelerde bronşiektazi gelişmiştir. Kesin tanı histopatolojik olarak bazal membranın derinine ilerlemiş mikroorganizmaların görülmesiyle konulur, bu sayede kolonizasyon ve İA ayrimı da yapılır. Kıkıldak genellikle hifler tarafından invaze edilmiş ve nekrotiktir. Tedavi edilmezse trachea ve bronşlar perfore olabilir ve disseminasyon gerçekleşir.

2.6.4. İnvaziv Pulmoner Aspergillozis

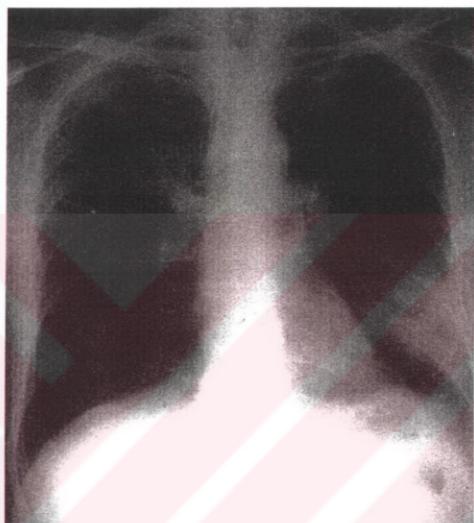
IPA, İA'lı olgularda %80-90 oranında görülür. Akciğer, çoğunlukla fungal patojenin giriş yolu olduğundan dolayı primer invaziv hastalığın en sık tutulum yeridir (23).

Akut IPA

Akut IPA'lı olguların %25-30'unda başlangıçta belirti yoktur (28). En erken belirti çoğu zaman kuru öksürük ve düşük dereceli ateşdir. Plöretik veya özgül olmayan göğüs ağrısı sıktır. Plevral frotman ve pnömotoraks nötropenik hastalarda nadiren ilk bulgu olarak görülebilir. Dispne ve hipoksi yaygın hastalığı olanlarda belirgindir, pulmoner tromboemboliyi taklit edebilir.

Akciğer grafisi bulguları değişkendir (23); konsolidasyon görülebileceği gibi kavitasyon ve tabanı plevraya oturmuş kama şeklindeki infiltrasyon pnömonik

konsolidasyondan ayırt edilmesine yardımcı olabilir (Şekil 2.1). Alveolar konsolidasyonlar zaman içerisinde nodüler gölgeler oluşturabilir ve nodüller belirgin hale gelebilir. BT'de nadiren diğer küfler ve *Pseudomonas aeruginosa* benzer görünümlere yol açabilir. BT bulgularından daha ileride ayrıntılı olarak bahsedilmiştir.



Şekil 2.1. Bir AML hastasının akciğer grafisinde sol alt lobda periferik yerleşimli infiltrat.

Kronik İPA

Altta yatan AIDS, kronik granülomatoz hastalık, alkolizm, DM, kronik kortikosteroid tedavisi, akciğer kanserine yönelik radyoterapi gibi nedenler olabileceği gibi, nadiren immün baskılanması olmayan kişilerde de görülebilir. Belirti ve bulgular akut forma göre daha belirgindir, ancak daha yavaş ilerler (1 ay-2 yıl). Kronik, balgamlı öksürük ve hemoptizi sıkıtr, beraberinde kilo kaybı, ateş, halsizlik görülebilir (26). Özellikle kronik granülomatöz hastalıkta komşu dokulara yayılım olabilir.

Direkt akciğer grafisinde kavitasyonu çevreleyen konsolidasyon görülebilir ve bu nedenle aspergillomdan ve akciğer tümörlerinden ayrılması gereklidir. Özellikle akciğerin üst loblarını etkilemesi, kavitasyon'a yol açması ve kronik bir seyr

göstermesi nedeniyle tüberküloz ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Histopatoloji ve kültür ile tanı doğrulanır. Akciğer biyopsisinde granülomlar, nekroz ve nadir hifler görülür (26). AIDS’lı hastalar dışında oldukça yüksek *Aspergillus* antikorları tespit edilebilir.

2.6.5. Plevral Aspergilozis

Olguların çoğu pulmoner aspergilloma ilişkilidir. Akciğer dokusundan doğrudan veya bronkoplevral fistül yoluyla yayılım olabilir. İmmün baskılanması olan hastalarda nadirdir, plevra biyopsisi tanı için gereklidir (28).

2.6.6. Serebral Aspergilozis

İA’ların %10-20’sinde dissemine hastalığın en kötü sonucu olarak beyin tutulumu görülebilir (23). Ciddi immün baskılanması olanlarda mortalitesi yüksek (%95-100) ve antemortem tanı koymak zor olduğundan прогноз kötüdür (28). Çok nadir olarak, beyin cerrahisi sonrası immün baskılanması olmayan hastalarda da görülebilir. Tek veya birden çok beyin absesi, epidural abse, menenjit veya subaraknoid kanama şeklinde kendini gösterir (23). Abseler, hematojen yayılım sonucu damarların tikanması ve sonunda da enfarkt gelişmesiyle oluşur. Kurtulanlarda nörolojik sekel gelişebilir.

Belirtiler immün baskılanması olanlarda mental durum değişiklikleri ve nöbetler şeklinde, immün baskılanması olmayanlarda ise fokal nörolojik semptomlar ve başağrısı şeklinde ortaya çıkar. BT’de etrafında kontrast tutulumu gösterebilen enfarktlar veya abse ve ödem görülebilir. BOS’ta *Aspergillus* antijeni saptanabilir.

2.6.7. Dissemine Hastalık

İA sonucu ölen hastaların büyük bir çognun otoskoplerinde dissemine hastalık bulguları görülür (29). Antemortem olarak serebral veya kutanöz aspergilozis yok ise dissemine hastalığı göstermek zordur. Geç dönemlerde sarılık ve dissemine intravasküler koagülasyona ait bulgular izlenir. Bunların yanında dissemine hastalık kalp kapağı aspergilozisi, perikardit, myokard ve gastrointestinal sistem tutulumu, osteomyelit ve renal pelvis infeksiyonu şeklinde görülebilir. Perikardit, akciğerden doğrudan yayılımla oluşabilir veya myokard absesinin patlaması veya nadiren hematojen yayılım sonucu ortaya çıkar (28). Belirti, bulgu ve EKG değişiklikleri genellikle bulunmaz. Perikardiyal sıvıda *Aspergillus* antijeni saptanabilir. Hastaların 1/3’ünde kardiak tamponad gelişir (23). Endokardit, hem doğal hem de protez kapağı

tutabilir ve vejetasyonlar yüksek emboli riski taşırlar (23). Hepatosplenik aspergilozis çok nadiren antemortem tanı alır. Hastaların karaciğer enzimleri her zaman yüksektir, tek veya birden çok lezyon izlenebilir. Gastrointestinal sistem tutulumu karın ağrısı, ileus gibi bulgularla karşımıza çıkabilir, ülseratif lezyonlar perforasyon veya enfarkta yol açabilir. Dissemine hastalıkta GIS'in giriş yolu mu yoksa ikincil olarak tutulmuş bir bölge mi olduğu tartışmalıdır.

2.6.8. Kutanöz Aspergilozis

Kutanöz infeksiyon, büyük çoğunlukla primer İPA'nın hematojen yayılımı sonucu ortaya çıkar. Lezyonlar tek veya birden çok olabilir, genellikle ekstremitelerde yerlesir. Eritematöz papüller şeklinde ortaya çıkar, ardından püstüler hale gelir ve çevresi kabarık ortası ülsere, üstü siyah eskarla kaplı tipik lezyonlar oluşur. Primer invaziv infeksiyon, kateter ve yapışkan deri bakım ürünleriyle ilişkili olarak görülebileceği gibi, cerrahi yara veya yanık infeksiyonu olarak da karşımıza çıkabilir. Yanık hastalarında belirgin ateş, yanık yarasının karakterinde değişme, derinliğinin ilerlemesi şeklinde kendini gösterebilir (28). Tanı amaçlı biyopsi almadan önce bölgenin alkol ile temizlenmesi, bakteriyel ve havadan gelen sporlar ile olan kontaminasyonu azaltır (30) .

2.7. Nötropenik Konakta İnvaziv Aspergilozisin Klinik Tanımı

İFI tanısında halen belirsizlikler ve zorluklar mevcuttur. Hastalık tanımlarındaki belirsizlikler bir ilaçın tedavi etkinliğinin araştırılmasını ve değişik merkezlerden yapılan çalışmaların beraber değerlendirilmesini olanaksız kılmaktadır. İFI'ler ve dolayısıyla invaziv *Aspergillus* infeksiyonlarıyla ilgili tanımlara bir standart getirmek amacıyla Avrupa Kanser Tedavi ve Araştırma Birliği (EORTC) ve Ulusal Allerji ve İnfeksiyon Hastalıkları Enstitülerinin (NIAID) Mantar İnfeksiyonları Çalışma grubunun (MSG) oluşturduğu İFI Grubu, 2002 yılında uluslararası bir uzlaşma bildirisini yayımlamıştır (31). Konak faktörleri, klinik belirti ve bulgular ile mikolojik çalışma sonuçları kriter olarak alınarak tanımlamalar yapılmıştır (Tablo 2.1). Fungal infeksiyonlar kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı İFI tanımlamaları altında sınıflandırılarak bundan sonra yapılacak klinik çalışmalarda benzer gruplar oluşturulması amaçlanmıştır. Ancak bu tanımlar, rutin klinik pratikte antifungal tedavi başlanması kriter olarak kabul edilmemektedir. Kanıtlanmış infeksiyon kategorisinin tanı kriterleri, doku biyopsisi veya iğne

aspirasyonunda fungusun histopatolojik veya sitopatolojik olarak gösterilmesi veya infeksiyon olduğu düşünülen steril bir bölgeden alınan kültürde üreme olmasıdır. İA'da kültür duyarlılığının düşük olması ve kontaminasyon veya kolonizasyon sonucu kültürlerin pozitifleşebilmesi nedeniyle kanıtlanmış İA tanımı için histopatolojik veya mikroskopik incelemenin kültür ile doğrulanması koşulu aranmamıştır.

Tablo 2.1. İFI tanımlamaları

Kanıtlanmış İFI	İnfekte dokunun histopatolojik incelemesinde pozitiflik ve/veya Aynı örnekten pozitif kültür
Yüksek olasılıklı İFI	IFI için konak faktörü ve Mikrobiyolojik kriter ve 1 majör veya 2 minör klinik kriter
Düşük olasılıklı İFI	IFI için konak faktörü ve Mikrobiyolojik kriter ve/veya 1 majör veya 2 minör klinik kriter

2.8. Invaziv *Aspergillus* İnfeksiyonlarında Mortalite

Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen, aspergillosis halen mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Özellikle genel durumu kötü, trombositopenik hastada kesin tanının antemortem olarak konulması zor olduğu için mortaliteyle ilişkili daha doğru bilgiler otopsi çalışmalarından gelmektedir. Almanya'da transplantasyon için referans olan bir üniversitesi hastanesinde 1993-1996 yılları arasında yapılan 1187 otopsinin incelemesinde tüm ölümlerin %4'ünde (n=48) esas ölüm nedeni olarak İA saptanmıştır (29). Bu olguların %8'inde primer immün baskılanma bulunmazken, %15'inde akciğer tutulumu olmadan dissemine ve izole serebral aspergillosis görülmüş, %38 olguda akciğer dışında yayılım olmamasına rağmen aspergillosis ölümle sonuçlanmıştır. Bu bulgular aspergillosisin akciğer tutulumu olmadan da dissemine olabileceğini ve bu olgularda antemortem tanı koymayan güçlüğünden dolayı *Aspergillus* infeksiyonlarına bağlı ölümlerin klinikte tahmin edilenden daha da

fazla olabileceğini düşündürmektedir. Denning, 1972-1995 yılları arasındaki 1223 İA olgusunu gözden geçirmiş ve serebral, pulmoner ve sinus aspergillozisi için olgu-ölüm hızlarını sırasıyla %99, %86 ve %66 olarak saptamıştır (6). Aspergillozisin tuttuğu organ kadar hasta popülasyonunun da mortaliteyi etkilediği görülmüştür. Kök hücre transplantasyonu yapılmış olanlarda ortalama mortalite %90 iken, lösemi, kemoterapiye bağlı nötropeni ve aplastik anemilerde ortalama mortalite %77'dir. Bu çalışmayı güncelleştirmek amacıyla yapılmış 1995 sonrası 1941 hastanın incelendiği bir başka çalışmada olgu-ölüm hızları tüm hastalarda %58, serebral veya dissemine hastalıkta %88.1, kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalarda %86.7, HIV/AIDS'li hastalarda %85.7, lösemi ve lenfomalarda %49.3 bulunmuştur (4).

Bu verilerden İA'ya bağlı toplam mortalitenin yıllar içerisinde azalmış olmakla beraber halen yüksek olduğu, kök hücre transplantasyonu alıcıları gibi bazı hasta gruplarında ve serebral tutulum gibi dissemine hastalıkta halen hastaların %90'ının kaybedildiği görülmektedir.

İA'da mortaliteyle ilişkili bazı kötü prognostik faktörler belirlenmiştir (6):

- Lösemi relapsı,
- Devam eden nötropeni,
- Immün baskılanmanın azaltılamaması,
- Yaygın pulmoner hastalık,
- Majör hemoptizi,
- Gecikmiş tedavi,
- Düşük doz amfoterisin B,
- Düşük veya saptanamayan itrakonazol seviyesi,
- İlkinci nötropeni epizodu sırasında profilaksi yapılmaması,
- Histolojik olarak gösterilmiş anjioinvazyon.

Altta yatan hastalığın kontrolünün İA'nın tedavisinde önemli bir rol oynadığı kesindir, ancak bu konuda kontrollü randomize çalışmalar yoktur. Guiot ve arkadaşlarının retrospektif çalışmasında, hematolojik malignansı olan hastalarda altta yatan hastalığın remisyonda olmamasının mortaliteyi anlamlı ölçüde artırdığı bulunmuştur (18). İA'lı olgularda yoğun kemoterapiye devam edilmesinin sağkalımı artıracagını savunan küçük seriler halinde çalışmalar vardır (32). Buna karşılık, kök hücre transplantasyonu sonrası hasta tam hematolojik remisyonda iken İA'da ilerleme olduğunu bildiren olgular da yayınlanmıştır (33). İA'lı hastalarda kemoterapi verilip verilmemesi tam bir ikilem oluşturmaktadır.

Erken dönemde uygun antifungal tedavinin başlanması, ilk tedavi etkili olmazsa zaman geçirmeden tedavinin değiştirilmesi prognozu olumlu etkilemektedir. Tedavi süresi arttıkça tedaviye yanıt veren hasta sayısı da artmaktadır. Tedavi verilen hasta popülasyonu da tedavi yanıtını değiştiren bir faktördür. Kök hücre transplantasyonu yapılmış, 14 gün ve daha uzun süre antifungal tedavi alan hastalarda tedaviye yanıt oranı %33 iken, bu oran lösemi ve aplastik anemili hastalarda %54, solid organ (kalp, böbrek) transplantasyonu yapılmış hastalarda %83'tür (6).

2.9. İnvaziv *Aspergillus* İnfeksiyonlarının Ekonomik Yükü

Geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen ateşi devam eden ve ateş odağı bulunamayan hastalarda 5.-7. günden itibaren empirik antifungal tedavi günümüzde yaygın kabul gören bir yaklaşımındır (34). Empirik antifungal tedavi bazı hastaları hem gereksiz yere amfoterisin B gibi yan etki profili yüksek bir ilacın riski altına sokmakta hem de hastalık maliyetini artırmaktadır. Hastane yatışının uzaması, antifungal tedavi ve komplikasyonları, ekonomik açıdan ek yük getirmektedir. Amerika Birleşik Devletleri 1996 verilerine göre IA'nın hasta başı maliyeti 65.000 \$'dır.

Aspergillus infeksiyonu riski yüksek hasta popülasyonunun da artmasıyla hem ilaca hem de yan etkilere ikincil olarak artan maliyet, preemptif tedaviyi gündeme getirmiştir. Preemptif tedavi, bir takım laboratuvar testleri kullanarak yüksek riskli hasta topluluğunu belirlemeyi ve empirik tedaviyi bu yüksek riskli topluluğa yöneltmeyi öngörür. Empirik tedaviye göre daha "kuvvetli" bir yaklaşımındır (35). Sadece yüksek riskli hastaları seçerek gereksiz empirik tedaviden kaçınmayı, bununla beraber hastalığı önlemek için de zamanlama açısından en iyi etkiyi göstermeyi hedefler. Preemptif tedavinin başarılı olması için, yüksek riskli hastaları tedavinin etkili olabileceği en erken dönemde saptamayı sağlayan duyarlılığı ve özgüllüğünü yüksek bir tanısal yöntem olmalıdır (36).

Öte yandan, erken tanı için kullanılan yöntemlerin hasta izlemine ek bir maliyet getirdiği kuşkusuzdur. ELISA ile galaktomannan (GM) antijeni saptanması, toraks BT ve ¹¹¹In-işaretli IgG kullanımının empirik tedaviyi yönlendirdiği bir karar analizi modelinde, bu alternatif karar yolu ile klinik belirti, bulgu ve konvansiyonel radyografiye dayanan empirik antifungal tedavi kullanımının maliyetleri karşılaştırılmıştır (37). Alternatif karar yolu ile gereksiz tedavinin 14 kat

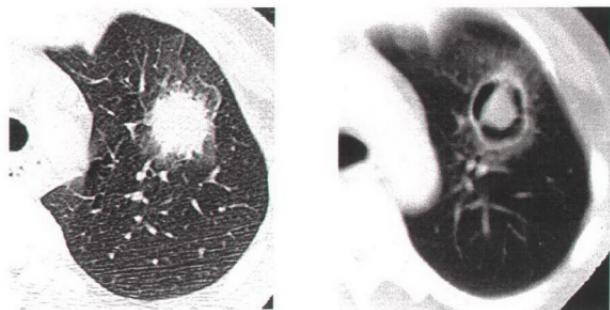
azaltılabileceği ve gerektiği halde tedavinin verilmeme riskinin çok düşük olacağı hesaplanmıştır. Hastaların sadece amfoterisin B deoksikolat ile tedavi edilmesi halinde maliyetin daha düşük olacağı, ama yan etki gibi nedenlerle hastaların %5.3'ünden fazlasının liposomal amfoterisin B ile tedavi edilmesi durumunda ise alternatif yolun daha düşük maliyetli olacağı saptanmıştır. Bu bulgular göz önüne alındığında, preemptif tedavi kararı verilmesi için yeni tanı yöntemlerinin, diğer potansiyel yararlarının yanı sıra, maliyeti azaltacağı söylenebilir. Antibiyotik tedavisi altında ateşi devam eden nötropenik hastalarda, yakın bir gelecekte empirik tedavi değil, preemptif tedavinin ağırlık kazanacağına inanılmaktadır.

2.10. İnvaziv *Aspergillus* İnfeksiyonlarında Tanı

2.10.1. Radyolojik Tanı

İA'larda fungusun giriş yeri genellikle akciğer olmasına karşın akciğer grafisi yeterli bilgi vermez ve çoğu zaman normal olabilir. Akciğer, sinüs ve beyinde İA'dan şüpheleniliyorsa, tanının düşünüldüğü andan itibaren 24 saat içinde yapılan BT veya MRG ile görüntülenmesi, tanı için geçen zamanı 6 günden bir güne indirebilir (30).

İPA'nın tanısında, özellikle de erken dönemde, şüphesiz ki radyolojik tetkiklerin önemi fazladır. Özellikle yüksek çözünürlüklü BT (HRCT), akciğerdeki *Aspergillus* infeksiyonunun erken dönem bulgularının görüntülenmesinde değerlidir. Anjioinvaziv hastalıkta orta veya geniş çaplı arterlerin fungal hif tıkaçları ile tikanması sonucunda kanamalı, infekte enfarktlar gelişir. Bunun sonucunda, İPA'nın göstergesi olarak kabul edilen iki radyolojik işaret ortaya çıkar: "halo" işaretti ve "hava-hilal" işaretti. "Halo" işaretti nodüler bir infiltrasyon ve çevresinde buzlu cam dansitesinden oluşur. İPA'nın erken bulgusu olarak nötropenik dönemde %95-96 oranında görülür (38,39). Ortadaki infiltrasyon santral fungal nodülün, çevredekiler halo da kanama ve koagülasyon nekrozunun göstergeleridir. Nekroz ilerleyip kavitasyona giderken nodülün kontrakte olmasıyla "hava-hilal" işaretti oluşur. Nötropeniden çıkan hastada İPA'nın geç dönem işaretti olarak görülen "hava-hilal" işaretti, İPA için özgül olmamakla beraber, özellikle hematolojik malignansili hastalarda büyük olasılıkla fungal infeksiyonun göstergesidir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. İPA'da “halo” işaretü (solda), “hava-hilal” işaretü (sağda).

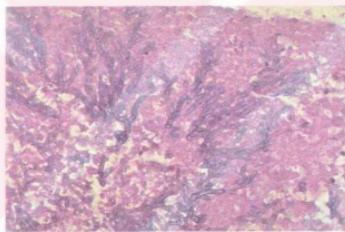
İPA'da pulmoner tromboemboliye benzeyen bir patogenez sonucu tabanı plevraya oturmuş kama şeklinde konsolidasyonlar izlenebilir (39). Daha nadir olarak mantar damarları invaze etmeden havayolunu tutabilir. Bazal membranın derinlerine kadar ilerleyen infeksiyon sonucunda sentrilobüler nodüller, konsolidasyonlar (lober, segmental, subsegmental, peribronşial), buzlu cam dansiteleri görülebilir (27).

İPA'da BT'nin tanısal değeri, 25 hematolojik malignansılı hastada incelenmiştir (38). İPA şüphesi üzerine toraks BT çekilen 24 hastada ilk BT'de tipik “halo” işaretü ve 1 hastada tanıdan 12 gün sonra çekilen ilk BT'de “hava-hilal” işaretü gösteren kaviter lezyonlar görülmüştür. Bu hastalar 0., 3., 7. ve 14. günlerde çekilen seri BT'ler ile izlenmiş ve “halo” işaretinin insidansının sırasıyla %100, %68, %22 ve %19 olduğu bulunmuştur. Bunu yanında “hava-hilal” işaretü 3., 7. ve 14. günlerde sırasıyla %8, %28 ve %63 oranında izlenmiş ve nötrofil sayılarındaki artışla korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular, İPA'nın erken tanısında “halo” işaretinin pozitif prediktif değerinin neredeyse %100 olduğunu ancak bu işaretin İPA'nın erken döneminde ortaya çıkması ve ömrünün kısa olmasından dolayı (<5 gün) sadece tanıdan şüphelenildiği dönemde BT çekilmesi durumunda tanıya faydalı olabileceğini göstermektedir. “Hava-hilal” işaretü ise geç bir bulgu olduğu için İPA'nın erken tanısında değeri yoktur. Sonuç olarak, İPA'nın gelişimi 3 haftalık bir süreç olarak değerlendirilebilir. İlk haftada “halo” işaretü erken tanıya olanak sağlar, ikinci hafta özgül olmayan bulgularla (örn; konsolidasyon) sessiz geçer, üçüncü haftada ise “hava-hilal” işaretü ile tanı geç olarak doğrulanır (38). BT ile ölçülen fungal lezyon hacimlerinin ilk haftada 3-4 kat arttığı ve bundan sonra nispeten stabil kaldığı görülmüştür. Başlangıçta fungal yükteki bu hızlı artış antifungal tedavinin ilk haftada neden başarısız olduğunu açıklayabilir.

Seri BT'ler ile hastanın izlenmesi ve mümkün olursa erken dönemde cerrahi tedavi ile kombine edilmesi İPA'lı olgularda прогнозu iyileştirmektedir (38).

2.10.2. Mikrobiyolojik Tanı

Taze yaymanın doğrudan incelemesinde potasyum hidroksit tek başına veya kalkuflor beyaz ile beraber kullanılabilir (30). Doku örneklerinde ise Gomori metanamin gümüş boyası en iyi görüntülemeyi sağlar. Periyodik asit Schiff boyası septal hifleri gösterebilir. Hematoksiilen-eozin ile canlı doku bazofilik, ölü doku eozinofilik olarak izlenebilir, ancak güvenilir değildir. Akut İA'da tipik hyalin septal hifler paralel veya radyal olarak uzanım gösterebilir. Aspergillomda ise genellikle birbirinin içine girmiş hifler görülür. Kronik formlarda hifler tipik yapılarını kaybederek şişer ve septaları belirsizleşebilir. *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri benzer mikroskopik görünümündedir ve ayırcı tanıda akılda tutulmalıdır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Dokuda *Aspergillus* hifleri

Mikrobiyolojik tanı için örnek alınan bölge, kültürün duyarlılık ve özgüllüğünü belirleyen faktörlerdendir. Hastanın trombositopenisi, hipoksemisi ve kritik durumu nedeniyle invaziv işlemler genellikle yapılamaz ve bu da antemortem tanı konulmasını zorlaştırtır (40).

Kan, BOS ve kemik iliği örneklerinden yapılan kültürlerde *Aspergillus* nadiren ürer. *Aspergillus* türleri anjioinvaziv olmalarına rağmen tüm İA olgularının %10'undan az bir bölümünde kan kültürü üremesi mevcuttur (41). Biyopsi, transtrakeal aspirasyon ve balgam örnekleri kullanılabilir, ancak muköz membran ve deriden alınan yasmalar uygun değildir. Steril olmayan bir bölgeden alınan kültürde üreyen izolatın etken olup olmadığını belirlemek her zaman mümkün olmaz. Lösemi, kök hücre transplantasyonu alıcıları gibi ciddi immün baskılanması olan yüksek riskli hastalardan alınan örneklerdeki üremeler %80-90 oranında invaziv hastalık

göstergesidir (30). Biyopsi ile alınan kültürlerdeki üreme daha değerlidir, histopatolojik olarak doğrulanabilir. İA'da kan kültürünün yararı çok sınırlıdır. Örnekler optimal olarak 28-30°C'de besiyerlerine ekilmelidir. Vücut ısısında veya yakınında (35-37°C) üreyen türlerin patojen olma olasılığı daha yüksektir. Kültür üremeleri her ne kadar kontaminasyon sonucu olabilir de, hasta ve risk faktörleri de göz önüne alınarak mutlaka kolonizasyon ve invaziv hastalık açısından değerlendirilmelidir.

2.10.3. Serolojik Tanı

Antikorlar

Aspergillom ve ABPA olgularında serumda IgG tipinde presipite edici antikorlar saptanabilir (23). ABPA olgularında tanıya yardımcı olarak *Aspergillus*抗jeni ile pozitif deri reaksiyonu, IgE düzeylerinde artış ve özgül IgE molekülleri bulunabilir. Aspergillosis olgularında oluşan antikorlar saflaştırılmış veya rekombinant抗jenler kullanılarak saptanır. Antijenlerin hazırlanmasındaki değişkenlikler ve diğer抗jenlerle rastlanan çapraz reaksiyonlar nedeniyle henüz standart bir抗jen yoktur. Antikor pozitifliği aspergillom ve ABPA olgularında yol gösterici olmasına rağmen, İA'nın görüldüğü immün baskılanmış hastalarda antikor yanıtı oluşmayabileceğinden negatif sonuç tanının dışlanması güvenilir bir göstergesi değildir. Öte yandan, *Aspergillus* türlerinin doğada sık bulunmasından dolayı bazal bir antikor pozitifliği olabilir. Değişik fungus ve bakterilerle olan çapraz reaksiyonlar da yalancı pozitifliğe yol açabilir.

Moleküler biyoloji teknikleri ile rekombinant *A. fumigatus*抗jenlerinin ve bunları kullanan ELISA yöntemlerinin geliştirilmesi ile antikorların daha seçici kantitasyonu mümkün olabilecektir.

Antijenler

Fungal infeksiyonların tanısında dayanıklı olmaları ve örneklerin işlenmesi sırasında bozulmamaları nedeniyle karbonhidrat抗jenler kullanılır.

Glukan

(1→3)-β-D-glukan *Zygomycetes* ve *Cryptococcus neoformans* dışındaki fungusların hücre duvarında bulunan ve atnalı yengecinin koagülasyon yolunda G protein aktive etmesi ile ölçülen bir polisakkartittir. *Aspergillus* ve *Candida* gibi sık görülen patojenler bu yöntemle pozitif sonuç verir. Hematolojik malignansılı

hastalarda yapılan bir çalışmada duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %90 ve %100 olarak bildirilmiştir (42).

Galaktomannan

Aspergillus'un hücre duvarına özgü bir polisakkarittir. Yapısı, α -mannoz rezidülerinden oluşan bir temel zincir ve kısa $\beta(1,5)$ -galaktofuranoz rezidülerinden oluşan yan zincirlerden oluşmaktadır (43). GM antijenin *Aspergillus* infeksiyonunun ve doku invazyonunun göstergesi olabilecek bir parametre olduğunun anlaşılmasıından bu yana enzim immunoassay, radyoimmunoassay ve lateks agglütinasyon gibi değişik yöntemler denenmiştir. Bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde GM antijeninin tespit edildiği ilk çalışma 1982 yılında Andrews ve Weiner tarafından yayınlanmıştır (44). Bu çalışmada özgüllük %91 olarak saptanmış ve GM antijen ölçümlerinin gelecekte yol gösterici olacağı düşünülmüştür.

2.10.4. Galaktomannan Antijeninin İnvaziv Aspergiloziste Kullanımı

Tanışal her teste olduğu gibi, GM antijen saptanmasını klinik pratikte kullanmadan önce bir takım sorular yanıtlanmalıdır (45):

- Serum ne sıklıkla örneklenmeli?
- Hastalığın değişik formları ve evrelerinde test ne kadar duyarlıdır?
 - Diğer tanışal işlemler sonuç vermeden önce test tanıya yardımcı olacak mı?
 - Altta yatan hastalıklar testin duyarlığını etkiliyor mu?
 - Kolonizasyon ayırt edilebilir mi?
 - Test prognозу belirlemeye kullanılabilir mi?
 - Tedaviye cevabı ve tekrarlayan infeksiyonu belirleyebilir mi?
 - Örneğin otolizi, dondurulması veya ısıtmasından etkilenir mi?
 - Test mikroorganizmanın türüne özgü mü?
 - Yalancı pozitif sonuç mümkün mü? Mümkünse hangi durumlarda?

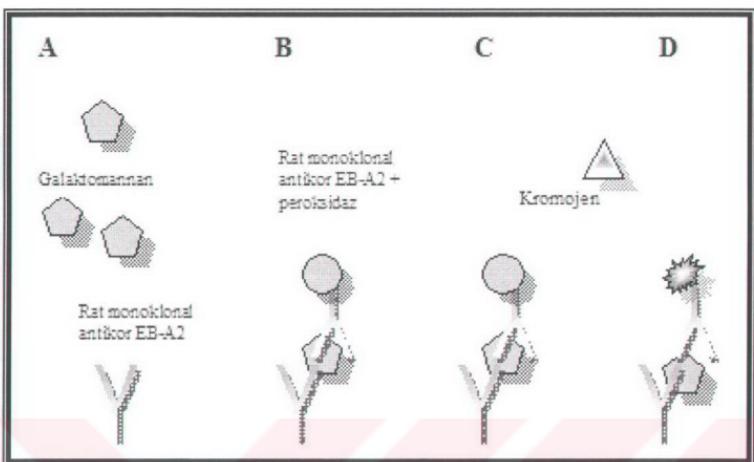
Bu soruların yanıtları verildikçe GM'nin İA'daki tanışal ve tedaviyi yönlendirmedeki etkinliği ve güvenilirliği de artacaktır. Klinik çalışmalarında bu soruların işliğinde hasta popülasyonu seçilmekte ve GM ölçümleri için ömekleme yapılmaktadır. Aspergilozis geliştiren hastaların %90'ını sitotoksik kemoterapi veya

kortikosteroid alan, kök hücre veya solid organ transplantasyonu yapılmış, AIDS veya uzamiş nötropeni olan hastalar oluşturur (30). Bu hasta gruplarında elde edilen bir kültür üremesinin kolonizasyondan öte invaziv hastalık göstergesi olma olasılığı immün sistemi baskılanmamış bir insana göre çok daha yüksektir. On günden uzun süreli nötropeni olan akut lösemili ve myeloablatif allogeneik kök hücre transplantasyonu yapılmış hastalar en yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Otolog kök hücre transplantasyonu alıcıları, lenfoma ve solid tümörlü hastalardaki nötropeni günümüzde derin ve uzun değildir, bu nedenle İFİ açısından düşük riskli kabul edilir (46). Bu bilgiler doğrultusunda, fungal infeksiyonların erken tanısı için geliştirilen testler için risk faktörleri göz önüne alınarak hasta seçimi yapılmalıdır. Hastalığın insidansı, tarama testlerinde pozitif ve negatif prediktif değerleri belirleyici çok önemli bir faktördür. Düşük riskli hasta popülasyonlarında tanısal testlerin kullanılması özgüllüğü azaltarak yalancı pozitifliğin artmasına yol açacaktır. Fungal infeksiyonların görülmeye sıklığı arttıkça kullanılan testin pozitif ve negatif prediktif değeri de artar. Bu nedenle risk faktörleri ve hastaların en yüksek risk taşıdığı dönemler belirlenmelidir. Sonuçta, GM ölçümünün yapıldığı klinik çalışmalara dahil edilen hasta popülasyonu İA açısından yüksek riskli olmalı ve örneklemeler uygun aralıklarla yapılmalıdır (40).

GM testi, hastaların riskinin en yüksek olduğu dönemde prospektif olarak seri örneklemelerde çalışıldığı zaman tanısal olarak kullanılabilir. Antifungal tedaviye yanıtın belirlenmesi için tedavi boyunca örneklemeye devam edildiğinde tedaviye yanıtın monitorizasyonunda yardımcı bir test haline gelir.

2.10.5 Galaktomannan Antijeninin Saptanması İçin Kullanılan Yöntemler

GM antijeninin saptanması, sıçanlarda GM'ye karşı geliştirilmiş antikorlar sayesinde mümkün olmuştur. Bu antikorların hem tutucu hem de işaretleyici olarak kullanılması ile testlerin GM'yi yakalama eşikleri düşürülmüştür (47) (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Sandviç ELISA teknigiyle GM antijen saptanması A) Plaktaki antikorlarla serum GM antijeni birleşir. B) Peroksidaz işaretli antikorlarla plağa sabitlenmiş antikor-antijen kompleksi bağlanır. C) Yıkama sonrası serbest GM antijenleri ortamdan uzaklaştırılır ve kromojen eklenir. D) Kromojen ve peroksidaz reaksiyonu girdikten sonra spektrofotometrik olarak değerlendirilir. (Çizim: Müge Durusu)

Lateks Aglütinasyonu

GM'ye karşı oluşturulan monoklonal EB-A2 antikoru, lateks aglütinasyonu ile serumda GM saptanması için kullanılmıştır. Duyarlılığı %70 ve özgüllüğü %86 dolaylarında bildirilmiştir (48).

ELISA

Lateks aglütinasyonunda olduğu gibi monoklonal anti-galaktomannan antikoru EB-A2, *Aspergillus* GM'sinin (1→5)- β -D-galaktofuranosid yan zincirini tanır. Bir GM molekülünde bir çok (1→5)- β -D-galaktofuranosid epitopu olmasından yola çıkarak, monoklonal EB-A2 antikorunun hem yakalayıcı hem de peroksidaz ile işaretleyici olarak iki taraflı kullanıldığı sandviç ELISA yöntemi (Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Fransa) geliştirilmiştir (49) (Şekil 2.5.). Bu yöntemle GM saptanma eşiği 1.0 ng/mL^{-1} , e kadar düşürülmüş, lateks aglütinasyonuna göre serum GM seviyeleri 10-15 kat daha duyarlı olarak ölçülebilmiştir. Lateks aglütinasyonu ile karşılaştırıldığında yüksek duyarlılığının yanında, özellikle ardı ardına iki pozitiflik kriter alındığında özgüllüğü de yüksektir

(48). Seri örneklemelerde lateks agglutinasyona göre 5 gün kadar daha erken tanı koydurucu olabilir (48). Ancak duyarlılıktaki artışla beraber yalancı pozitiflik de artmaktadır.



Şekil 2.5. Ticari *Aspergillus* galaktomannan enzim immüno assay (EIA) kiti.

ELISA ile GM ölçümlerinde, özellikle optik dansite sonuçları sayısal olarak değerlendirildiğinde değişkenlikler görülebilir. Aynı laboratuvara örneklerin değişik zamanlardaki ölçümlerinde belirgin olarak farklı değerler elde edilebilir; bu testin tekrarlanabilirliği %85 olarak bulunmuştur (50,51).

Değişik çalışmalarında Platelia testinin duyarlılık ve özgüllüğünün değişken bulunması hasta popülasyonlarının, serum örnekme sikliğının değişik olmasına bağlıdır. Maertens ve arkadaşlarının 71'inde kanıtlanmış İA olan 186 hastada seri GM ölçümleri yaptığı bir çalışmada duyarlılık %92.6, özgüllük %95.4 olarak bulunmuştur (52). Hastaların 2/3'ünde her hangi bir klinik ya da radyolojik bulgu ortaya çıkmadan önce GM pozitifleşmiş, %72 hastada ise empirik antifungal tedavi başlanmadan önce pozitif GM düzeyleri saptanmıştır. Aynı grubun bir başka çalışmasında da duyarlılık %89.7, özgüllük %98.1 olarak bulunmuştur (53).

Allojeneik kök hücre transplantasyonu yapılmış 215 hastanın 2 yıllık izlemeleri boyunca elde edilen serum örneklerinde EIA ve lateks agglutinasyonu ile çalışılan GM düzeyleri karşılaştırılmıştır (54). EIA'in duyarlılığı %82.5, özgüllüğü %98.7 olarak bulunmuş, tek yalancı pozitiflik kandidemisi olan bir olguda

izlenmiştir. Lateks aglütinasyon testinde özgüllük %100 iken duyarlılık, kanıtlanmış aspergillozisi olanlarda %16, olası aspergillozisi olanlarda %47'dir.

Yüksek riskli 61 hastadan alınan 532 serumörneğinde GM düzeyi lateks aglütinasyonu ile çalışıldığında duyarlılık %70, özgüllük %86, ELISA ile çalışıldığında ise duyarlılık %90, özgüllük %71 olarak saptanmıştır (48). Arka arkaya iki ELISA pozitifliği kriter olarak alındığında özgüllük %84'e yükselmiştir. GM pozitifliği ELISA ile ortalama olarak 5 gün daha erken saptanmıştır.

GM yalancı pozitifliği teknik hatalara bağlı olabileceği gibi kontaminasyon sonrası çapraz reaksiyonla da görülebilir. GM, hastane yemeklerinde, konserve sebzelerde, tahillarda, makarnada saptanmıştır (9). Yiyecekleri kontamine eden küfler, ısıya dayanıklı polisakkaritleri sayesinde yemeklerle alınır. Özellikle sitotoksik kemoterapi sonrası mukozit gelişen hastalarda, yüksek proteinli besinler alanlarda ve çocuklarda daha sıkılıkla olmak üzere GM barsaklardan transloke olabilir. Prematür bebeklerde de yalancı pozitiflik siktir (55). Diğer fungal patojenlerle çapraz reaksiyon *Penicillium* türleri dışında kanıtlamış değildir (56). Penisilin türevleri gibi fungal kökenli antibiyotiklerle de yalancı pozitiflikler bildirilmiştir, piperasillin bunlardan birisidir (9,57,58,59). Amoksisilin-klavulonik asit ile oluşan GM yalancı pozitifliği ile ilgili olgular bildirilmiştir (60). Sandviç ELISA tekniğiyle yalancı pozitiflik yaklaşık %8 dolayındadır (48,49,52).

Antifungal tedavi ile fungal üreme azaldıkça, GM salınımı ve serum GM düzeyinde azalma görülebilir. Bunun yanında aspergillozisin tutulum alanı ve genişliği de önemlidir; anjioinvazyonu sınırlı olan, lokalize (abse gibi), GM salınımı düşük ve anti-galaktomannan antikor düzeyleri yüksek olan hastalarda GM yalancı negatif olabilir.

Platelia testinin eşik ("cut-off") değerleri tartışma konusudur. Üretici firma 1.5 ve üstündeki oranların pozitif olarak kabul edilmesini önermektedir. Ancak bu değerin duyarlılığı azalttığını tartışan ve pozitiflik noktasının 1.0, 0.8 ve hatta 0.7'ye (50,51,53,61) çekilmesi gerektiğini, bunun özgüllüğü etkilemediğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Yakın zamanda Amerika Birleşik Devletlerinde Platelia testi 0.5 eşik değeri için FDA onayı almıştır (62). Bunun yanında eşik değer ne olursa olsun artan antijen titreleri ve ardı ardına pozitiflikler klinik açıdan anlamlıdır.

Galaktomannanemi geçcidir, bu nedenle seri örneklemelerle pozitif değerlerin yakalanması daha kolaydır. Arka arkaya iki örnekte pozitiflik saptanması

testin özgüllük ve pozitif prediktif değerini artırırken duyarlılıkta minimal bir azalmaya yol açar (53).

İA'da tedavinin optimal süresi bilinmemektedir. Altta yatan hastalığın durumu, tedaviye yanıt ve en önemli immün baskılanmanın devam edip etmemesiyle doğrudan ilişkilidir. Klinik ve radyolojik olarak iyileşme olduktan sonra dahi rezidü hastalığın tedavisi için antifungallere devam edilebilir (23). İA'da kültür her zaman tanı ve tedaviyi yönlendiremeyeceği için tedavinin kesilmesinde de yön gösterici olamaz. Immün baskılanmanın ortadan kalkması tedavinin güvenle kesilmesi için mutlaka gereklidir. Anlaşılacağı üzere tedavinin kesilme kararı zor bir karardır; tedaviyi erken dönemde sonlandırmak hastalığın tam iyileşmemesine veya tekrarlamasına yol açabileceği gibi, gereksiz olarak uzatılması da hastayı yan etki ve maliyet yükünün altına sokar. Bu nedenle GM antijen düzeyi ölçümlü ve PCR ile fungal DNA saptanması gibi yeni yöntemlerle hastalığın ve tedaviye yanıtın izlemi yapılabilir, ve tedavinin güvenle kesilmesi mümkün olabilir. GM ELISA'nın özgüllüğü *Aspergillus* PCR ile artırılabilir (63). Pozitif ve özellikle de negatif prediktif değerinin yüksek olması nedeniyle ateşi devam eden ve GM düzeyleri sürekli olarak negatif gelen hastalarda ateş nedeni olarak başka bir etiyoloji düşünülmeli, kontrol edilmiş pozitif sonuçlarda aspergillosisin diğer belirti ve bulguları olmasa da antifungal tedavinin başlanması veya mevcut tedavinin değiştirilmesi planlanmalıdır (52,53).

İA'nın tanısında konvansiyonel yöntemlerin yeterli duyarlılıkta olmaması, doku örneklemesi ve kültürün çoğunlukla yapılamaması, bronkoskopi ve BAL'ın ise hastalığın geç dönemlerinde yapılması nedeniyle tedaviyi yönlendirmede rolleri kısıtlıdır. Hastanın fungal infeksiyon açısından riskinin belirlenmesi bu infeksiyonların erken ele alınmasında büyük öneme sahiptir. Geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen ateş devam eden hastalarda empirik antifungal tedavi yaklaşımı bilinmektedir. Ancak yan etki ve maliyet faktörleri göz önüne alındığında esas gerekli olan preemptif tedavidir. Bu tedavi yaklaşımında İA için yüksek riskli hasta grubunun yeni geliştirilen hızlı, duyarlı ve özgüllüğü yüksek tekniklerle taranması ve antifungal tedaviden yarar görme olasılığı yüksek hastaların erken dönemde etkili dozlarda antifungallerle tedavi edilmesi esastır (64). GM düzeyinin monitorizasyonu, bu hasta grubunun belirlenmesinde bir yöntem olarak umut vericidir.

Seri GM örneklemesi прогнозun ve tedaviye yanıtın gösterilmesi açısından da değerlidir. Yüksek devam eden veya yükselen GM düzeyleri saptanan hastaların ölüm oranlarının daha yüksek olduğu, buna karşı kan antijen düzeyi düşen hastalarda прогнозun daha iyi olduğu bilinmektedir (49,51,53,65). Kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı İA için antifungal tedavi alan 37 allojeneik kök hücre alıcısının GM düzeylerinin seri ölçümler ile izlendiği bir çalışmada, bazal GM düzeyleri anlamlı olarak farklı olmamasına rağmen tedaviye yanıtı olmayan grubun izleminde belirgin olarak artmıştır (66). Özellikle ilk haftada bazal değerin 1.0 değer üzerine çıkan GM düzeyinin allojeneik kök hücre alıcılarında antifungal tedavi başarısızlığının göstergesi olduğu ileri sürülmüştür.

2.10.6. Moleküller Tanı

İA olgularındaki yüksek mortalite nedeniyle daha gelişmiş, özgül, duyarlı ve tekrarlanabilir tanışal testler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Böylece hastalara erken tanı konularak uygun tedavi başlanabilecek ve bir yandan da infeksiyonu olmayan hastaların gereksiz yere empirik tedavi alması önlenebilecektir. PCR teknikleri bu savdan yola çıkılarak klinik uygulamaya girmiştir, ancak standart bir yöntem tanımlanmamış olmasından dolayı bu testlerin tekrarlanabilirliği ve karşılaştırılması zordur. Başlangıçta tek bir cins veya türü hedef alan primerler kullanılırken günümüzde panfungal PCR ile 18s ribozomal DNA gibi tüm funguslarda korunmuş bir gen sekansı hedeflenmekte; ayrıca hasta serumundaki fungal etkenler belirlenip tür düzeyinde tanımlanabilmektedir (40). Konvansiyonel PCR 10 fg *Aspergillus* DNA'sını tespit edecek kadar duyarlıdır ancak kantitatif bilgi vermez (67). Gerçek zamanlı PCR yönteminde floresan ile işaretlenen amplikonlar eş zamanlı olarak kantitasyona olanak sağlamaktadır (68). Kantitasyon, floresan sinyalinin bazal sinyali geçtiği eşik değerine göre yapılmaktadır. Sekansa özgü hibridizasyon problemleri ile floresan rezonans enerji transfer sistemi kullanılarak PCR ile özgüllük artırmaktadır.

Kan, idrar, BAL, BOS ve doku örnekleri gibi değişik örneklerde PCR ile *Aspergillus* DNA'sı saptanabilir. *Aspergillus* DNA'sı, çiplak DNA şeklinde olabileceği gibi nötrofil ve eritrositlere bağlı veya fagositik hücrelerin içinde dolaşabilir (26). Fungal DNA'nın hangi formda salındığı ve kanda dolaştığı tam olarak bilindiği zaman ideal örnek hazırlanabilecek ve PCR tekniklerinin geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

Pulmoner aspergillozisin değişik tiplerinin tanımlanmasında PCR'ın kullanılabilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada en yüksek PCR pozitifliği İPA'sı olan hastalarda saptanırken en düşük pozitiflik pulmoner aspergillom olgularında izlenmiştir (67). Bu bilgilerden yola çıkarak, PCR pozitifliğinin *Aspergillus*'un invazyon derecesiyle bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Ancak aynı çalışmada antifungal tedavi başlandıktan kısa bir süre sonra klinik yanıtla orantılı olmayan bir şekilde PCR'ın negatifleştiği görülmüştür. Gerçek zamanlı PCR kullanılan başka bir çalışmada ise antifungal tedavi *Aspergillus* DNA düzeylerini etkilememiştir (69). Bu nedenle PCR'ın tedaviye yanıtın monitorizasyonunda kullanılması yanlış sonuçlar doğurabilir.

Gerçek zamanlı PCR teknikleri sayesinde 13.2 fg *A. fumigatus* genom DNA'sı veya 1-5 CFU/ml saptanabilir. Gerçek zamanlı PCR'ın İPA tanısındaki değerinin araştırıldığı ilk çalışmada PCR, GM ELISA ve plazma (1→3)- β -D-glukan ölçümleri karşılaştırılmıştır (69). Duyarlılıklar sırasıyla %79, %58, %67; özgüllükler ise %92, %97 ve %84 olarak bulunmuştur. Gerçek zamanlı PCR'ın pozitif ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %79 ve %92 olarak saptanmıştır. Gerçek zamanlı PCR ile *Aspergillus* DNA'sının kantitasyonu mümkün olduğundan geçici *Aspergillus* antijenemisi ile gerçek İA'nın ayrimı mümkün olabilir. *A. fumigatus*'a özgü mitokondrial sitokrom b geninden oluşturulan primer ve hibridizasyon problemlerinin kullanıldığı bir çalışmada gerçek zamanlı bir yöntem olan LightCycler PCR ile konvansiyonel PCR karşılaştırılmıştır (68). LightCycler PCR ile daha düşük duyarlılık izlenmesine rağmen *A. fumigatus* ve *A. clavatus*'a karşı özgül olmasından dolayı, bu tekniğin *Aspergillus* infeksiyonunun erken tanısından öte klinik örneklerde fungal yükün kantitasyonu için kullanılması önerilmiştir.

Fungusun ortama büyük miktarlarda antijen saldığı durumlarda GM antijeninin PCR ile DNA tespitinden daha yüksek oranlarda saptandığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu gibi durumlarda GM antijeni ile PCR'ın beraber pozitifliği İA tanısının güvenilirliğinin artırlabilir (70).

Konvansiyonel PCR ile GM ELISA testlerinin *Aspergillus* infeksiyonlarının alt gruplarında karşılaştırıldığı bir çalışmada ise İPA'lı hastaların tümünde (n=4) hem PCR hem de ELISA pozitif sonuç verirken aspergillom, *Aspergillus* pyotoraks ve ABPA'da PCR'ın GM ELISA'dan üstün pozitifliği görülmüştür (71).

İA büyük çoğunlukla primer bir akciğer infeksiyonu olarak geliştiği için bronkoalveolar lavaj örneklerinde *Aspergillus* DNA tespitinin hem hızlı hem de

düşük fungal yükü tespit edebildiği için duyarlı bir yöntem olacağının düşünülmüştür. Ancak bronkoalveolar lavaj örneklerinden kompetetif PCR ile *Aspergillus* türlerinin çalışıldığı bir araştırmada aspergilozisi olmayan hastaların %25'inde pozitif sonuçlar elde edilmiş, bu nedenle BAL örneklerinde *Aspergillus* PCR'ın prediktif değerinin düşük olduğu kanısına varılmıştır (72). İA için yüksek risk grubundaki 67 immün baskılanmış hastanın BAL örneklerinden *Aspergillus* DNA'sının iki aşamalı PCR ile çalışıldığı bir başka çalışmada ise pozitif prediktif değer % 76.5, negatif prediktif değer %100 ve yalancı pozitiflik ise %15.1 olarak bulunmuştur (73). Yalancı pozitiflikler klinik olarak saptanamayan geçici fungemi veya kolonizasyona bağlı olabileceği gibi, örneklerin hazırlanması sırasında oluşan kontaminasyon sonucu da olabilir.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grubu ve Tanımlamalar

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları servislerine yatan, 16 yaş ve üstünde, fungal infeksiyon açısından yüksek risk taşıyan hematolojik malignansı olan hastalar bu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlanırken Hacettepe Üniversitesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun onayı alındı (Onay tarihi ve numarası: 12.07.2001, HEK 01/30-4).

Akut myeloblastik (AML) ve akut lenfoblastik lösemi (ALL), blastik transformasyon gösteren kronik myelositer lösemi (KML-b), yüksek riskli myelodisplastik sendrom (RAEB, RAEBt, sAML) ve yüksek dereceli non-Hodgkin lenfoma (NHL) İA açısından yüksek riskli hematolojik malignansiler olarak kabul edildi. Ekim 2001 ve Ağustos 2003 tarihleri arasında servislere yatışı yapılmış olan hastalardan bilgilendirilmiş onayı alınan hastalar hastaneye yattıkları günden başlayarak izleme alındı (Ek 1). Demografik özellikleri, yattıkları servisler ve servis hareketleri kaydedildi. Altta yatan hastalıkları ve İFİ için risk faktörü olan kemoterapi, kortikosteroid, antimikrobiyallerin ve total parenteral nutrisyonun son 30 gün içindeki kullanımı, son 1 yıl içinde kök hücre nakli varlığı sorgulandı (Ek 2). Yattıkları süre boyunca günlük hasta ziyaretleri ile hastaların vital bulguları, varolan veya yeni gelişen belirtileri, klinik ve laboratuvar bulguları, almakta oldukları kemoterapötik, antimikrobiyal ajanlar ve büyümeye faktörleri izlendi (Ek 2). Kültür üremeleri, görüntüleme tetkiklerinin sonuçları kaydedildi. İA gelişen hastaların tedaviye yanıtları izlendi. Hastaların izlemi eksitus veya taburcu olmalarına veya hastanın çalışmadan kendi isteğiyle çıkışmasına kadar sürdürdü. İnvaziv fungal infeksiyonların yüksek riskli hematolojik malignansili hasta grubunda %15 oranında olduğu göz önüne alınarak yapılan hesaplamalar sonucunda en az 57 hastanın değerlendirmeye alınabilir olması gereği saptandı.

Hastalar, tümü yatışlarının bir yanında servis doktorları tarafından İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'ne danişıldı. Yattıkları servisin İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi konsültan öğretim üyesinin görüşleri doğrultusunda izlenen hastaların tedavilerinde herhangi bir değişiklik yapılmadı, konsültanın görüşlerini etkileyebilecek herhangi bir müdahalede bulunulmadı.

Hastaların yatışları süresince haftada iki gün kan örnekleri alınması hedeflendi, ancak venöz giriş yollarında sorun olan veya hastanın kan alınmasını istemediği günlerde örnekleme yapılamadı. Alınan kan örneklerinin serumları ayrılarak GM düzeylerinin çalışılması için -70°C 'de donduruldu.

Toplanan serum örnekleri sandviç ELISA teknigi (Platelia[®] *Aspergillus*; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, Fransa) ile çalışıldı. Bu amaçla, ependorf tübe 300 ul serum eklendikten sonra üzerine 100 ul %4'lük EDTA treatment solüsyonu konuldu. Üç dakika 100°C 'de inkübe edildikten sonra 10 dakika 10000 rpm'de santrifüj edildi. Süpernatan başka bir tüpe alınarak işleme hazır hale getirildi. Monoklonal anti-GM EB-A2 antikoru ile kaplı ELISA plağının çukurlarına, 50 ul serum (süpernatan) eklendi. Peroksidaz işaretli konjugat bulunan reaksiyon karışımından 50 ul çukurlara eklendikten sonra 90 dakika 37°C 'de inkübasyona bırakıldı. Otomasyon sistemiyle 5 kez yıkama yapıldı. Plakların içine 200 ul kromojen-substrat solüsyonu eklendikten sonra 30 dakika karanlıkta oda ısında bekletildi. Son olarak 100 ul stop buffer eklendikten sonra sonuçlar 450/620 nm'de spektrofotometrik olarak okundu. Pozitif ve negatif kontroller kullanılarak serum örneğinin optik dansitesi kontrol örneğinin optik dansitesine bölünerek indeks değeri hesaplandı.

İA tanımlamaları yapılırken Tablo 2.1'de belirtilen EORTC-MSG kriterlerine bağlı kalındı. Mikrobiyolojik, radyolojik ve klinik kriterler gözden geçirilerek hastalar kanıtlanmış, düşük ve yüksek olasılıklı İA'sı olanlar ve İA'sı olmayanlar olarak ayrıldı. Histolojik olarak doku invazyonunun kanıtlandığı tek bir olgu kanıtlanmış İA olarak kabul edildi. Yüksek olasılıklı İA için bir mikrobiyolojik kriter ve 1 majör veya 2 minör klinik kriter arandı. Sadece 1 majör veya 2 minör kriteri olanlar ise düşük olasılıklı İA olarak kabul edildi. EORTC-MSG kriterleri arasında 2 ve üstünde serum GM pozitifliği de bir mikrobiyolojik kriter olarak kabul edilmesine rağmen, bu çalışmanın amacı GM düzey ölçümünün doğruluğunu saptamak olduğu için kriterlere dahil edilmedi (Tablo 3.1.).

Tablo 3.1. EORTC- MSG İnvaziv Fungal İnfeksiyon Tanı Kriterleri (2002)

KANITLANMIŞ İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYONLAR

<i>Derin Doku İnfeksiyonları</i>	
Küfler* Doku hasarı kanitıyla (mikroskopik olarak veya görüntülemede) birlikte igne aspirasyonu veya biyopsi örneğinde hif veya sferül (maya formu olmayan filamentöz mantarlar) saptanması. VEYA İdrar ve müköz membranlar hariç, klinik ya da radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu bulgular saptanan ve normalde steril olan bir vücut bölgesinden alınan örnekten pozitif kültür.	Mayalar* Müköz membranlar hariç igne aspirasyonu veya biyopsi örneğinde maya hücreleri ve/veya psödohiflerin görülmesi. VEYA İdrar, sinüsler ve müköz membranlar hariç klinik ya da radyolojik olarak infeksiyon ile uyumlu bulgular saptanan ve normalde steril olan bir vücut bölgesinden steril bir girişimle alınan örnekten pozitif kültür. VEYA BOS'da kriptokok için mikroskopi (çini mürekkebi, müsikarmin boyası) veya antijen pozitifliği.
Fungemi Küfler* İlgili organizmayla uyumlu klinik belirti ve bulgularla birlikte <i>Aspergillus</i> spp. ve <i>P. marneffei</i> dışındaki <i>Penicillium</i> spp. hariç pozitif kan kültürü <i>*Mümkinse cins veya tür düzeyinde tanımlama yapın.</i>	Mayalar* İlgili organizmayla uyumlu klinik belirti ve bulguların olduğu hastalarda perkütan kan kültüründe <i>Candida</i> ve diğer mayaların üremesi.
Endemik Fungal İnfeksiyonlar (Histoplazmosis, blastomikozis, koksidioidomikozis ve parakoksidioidomikozis):	
Sistemik veya sadece akciğerlerle sınırlı; fungal infeksiyona bağlı semptomları olan bir konakçıkta ilgili bölgeden yapılan kültürle kanıtlanmalı. Kültürlər negatif ise veya yapılamıyorsa, serolojik destekle birlikte uygun morfolojik yapılar histopatolojik olarak gösterilmelidir.	

Tablo 3.1. devamı

“YÜKSEK OLASILIKLI” ve “DÜŞÜK OLASILIKLI” İNVAZİV FUNGAL İNFEKSİYON KRİTERLERİ

<p>Konakçı Faktörleri</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nötropeni: 10 günden uzun süreyle PMN<500/mm³. 2. Yüksek riskli hastalarda geniş spektrumlu uygun antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen 96 saatten uzun süren persistan ateş. 3. Vücut ısısının >38°C veya <36°C olması VE aşağıdaki predispozan nedenlerden herhangi biri : <ol style="list-style-type: none"> a. Son 60 gün içinde uzun süren nötropeni (>10 gün), b. Son 30 gün içinde anlamlı immunosupresif ajan kullanımı, c. Daha önceki bir episodda kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı invaziv fungal infeksiyon, d. Birlikte semptomatik AIDS bulunması. 4. GVHH belirti ve bulguları 5. Son 60 gün içinde uzun süreli (>3 hafta) kortikosteroid kullanımı
<p>Mikrobiyolojik Kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kültürde küp (<i>Aspergillus</i> spp., <i>Fusarium</i> spp., Zygomycetes, <i>Scedosporium</i> spp. dahil) üremesi, Balgam, BAL örneklerinden <i>C. neoformans</i> veya endemik bir fungal patojen üremesi., 2. Sinüs aspiratının kültüründe küp üremesi veya sitoloji/direkt mikroskopide küp saptanması, 3. Balgam, veya BAL örneklerinde sitoloji/direkt mikroskopide küp veya <i>Cryptococcus</i> saptanması, 4. BAL, BOS veya ≥ 2 kan örneğinde pozitif <i>Aspergillus</i> antijeni, 5. Kanda kriptokokkal antijen pozitifliği, 6. Steril vücut sıvılarının sitoloji/direkt mikroskopisinde fungal elemanlar, 7. İdrar kateteri olmadığı durumlarda iki idrar kültüründe maya üremesi, 8. İdrar kateteri olmadığı durumlarda idrarda <i>Candida</i> silendirleri, 9. Kan kültüründe <i>Candida</i> spp. üremesi, 10. Kan, idrar veya BOS örneklerinde <i>Histoplasma capsulatum</i> antijen testi pozitifliği

Klinik Kriterler	
Mikrobiyolojik kriterlerin yerile ve halihazırda episodla ilişkili olmalı	Minör
<p>Majör</p> <p>Alt solunum yolları infeksiyonu</p> <p>BT görüntülemesinde aşağıdaki yeni infiltrasyonlardan herhangi biri: halo belirtisi, hava-hilal belirtisi veya konsolidasyon alanında kavite.</p>	<p>Minör</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ASYİ semptomları (öksürük, göğüs ağrısı, hemoptizi, dispne) 2. Plevral frotman bulgusu 3. Majör kriter oluşturmayan yeni infiltrasyon 4. Plevral effüzyon

Tablo 3.1. devamı

Sinonazal İnfeksiyon Sinüslerde invaziv infeksiyon düşündüren radyolojik bulgular (ör: sinüs duvarlarının erozyonu, infeksiyonun komşu yapılara geçmesi, yaygın kafa kaidesi harabiyeti)	1. Üst solunum yollarına ilişkin semptomlar (burun akıntısı, burun tikanıklığı vb.) 2. Burunda ülserasyon veya nazal mukozada eskar veya epistaksis 3. Periorbital şişlik 4. Maksiller hassasiyet 5. Sert damakta siyah nekrotik lezyon veya perforasyon
Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonu SSS infeksiyonunu düşündüren radyolojik bulgular (ör: mastoidit veya diğer parameningeal odaklar, ekstradural ampiyem, intraparenkimal beyin veya spinal kordda kitle lezyonu)	(Kültür ve mikroskopide BOS'da başka patojenlerin ve malign hücrelerin saptanmaması) 1. Fokal nörolojik semptomlar ve belirtiler (fokal nöbetler, hemiparezi ve kranial sinir paralizileri dahil) 2. Mental değişiklikler 3. Meningeal irritasyon bulguları 4. BOS biyokimyası ve hücre sayısında anormallilikler (Kültür ve mikroskopide başka bir etkenin olmaması ve malign hücre saptanmaması koşuluyla)
Dissemine Fungal İnfeksiyon 1. Başka bir şekilde açıklanamayan papüler veya nodüler deri lezyonları 2. Hematojen fungal koryoretinit veya endoftalmiti düşündüren intraoküler bulgular	
Kronik Dissemine Kandidiyasis Karaciğerde ve/veya dalakta BT, MRG veya USG ile gösterilen küçük, periferik hedef-benzeri lezyonlar ("Bull's eye") ve alkalen fosfataz yükseliği	
"Düşük olasılıklı" Kandidemi Kan kültüründe <i>Candida</i> üreyen hastada infeksiyon belirti veya bulgularının olmaması	

Aynı hastada birden fazla nötropenik ateş (NPA) dönemi olduğu zaman, bir epizoddaki antibiyotiklerin kesilmesinden en az bir hafta sonra başlayan yeni NPA dönemi yeni bir epizod olarak kabul edildi. Buna karşılık, bir haftadan kısa süreli antibiyotiksiz dönemi olan hastalarda aynı epizod devam ediyor olarak düşünüldü.

3.2. İstatistiksel Analiz

Veri analizleri SPSS 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin dağılımı tek örnek Kolmogrov-Smirnov testine göre ortalama \pm SD veya ortanca (25. ve 75. persentil) olarak verildi. Platelia *Aspergillus* kitinin üretici firması tarafından önerilen 1.5 ve üzeri pozitiflik eşik değerinin yanında 1.0, 0.7 ve FDA'nın onayladığı 0.5 değerlerine göre de duyarlılık, özgüllük, yalancı negatiflik, yalancı pozitiflik, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk oranları hesaplandı (Tablo 3.2). Bir hafta içinde iki kere ardı ardına pozitiflik ve tek değer pozitiflik için de hesaplamlar ayrıca yapıldı.

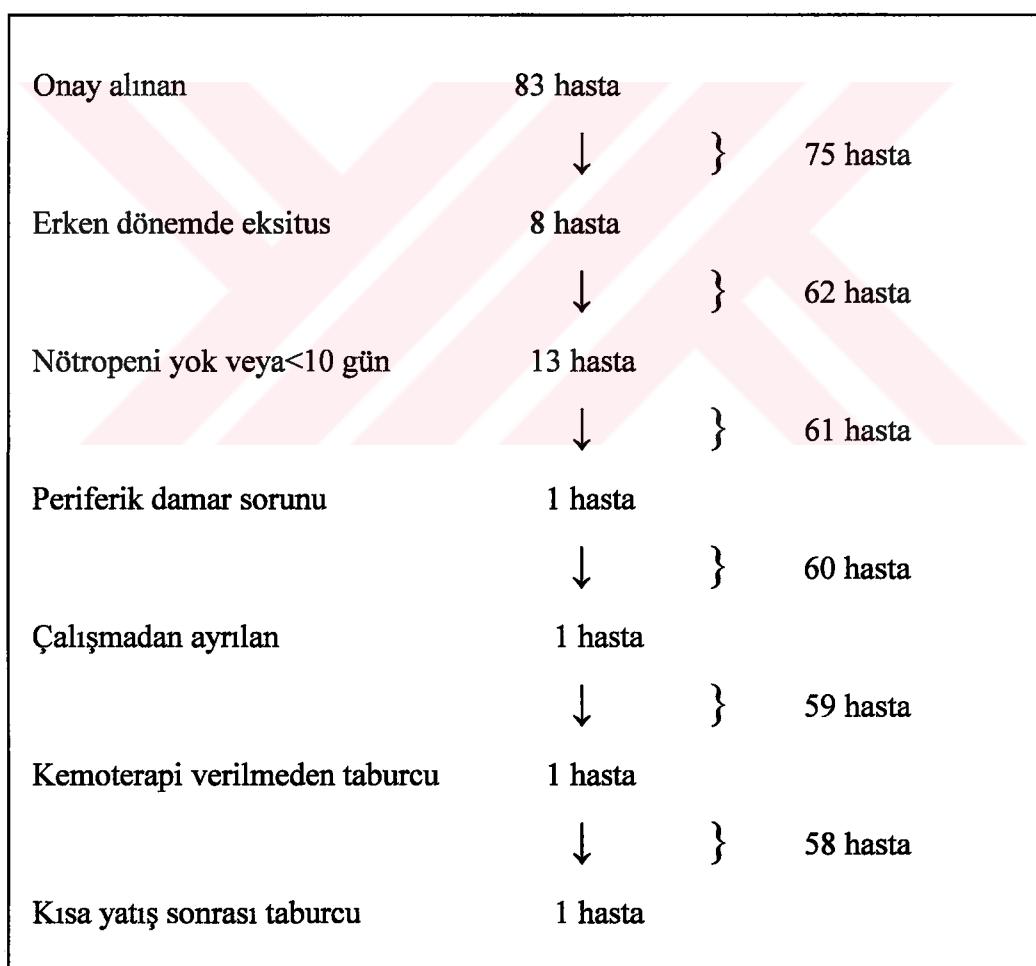
Tablo 3.2. Epidemiyolojik tanımlamalar

Test sonucu	Hastalık durumu	
	Var	Yok
Pozitif	a (gerçek pozitif)	b (yalancı pozitif)
Negatif	c (yalancı negatif)	d (gerçek negatif)
Duyarlılık	$a/(a+c)$	=gerçek-pozitif test sonuçları/hastalığı olan tüm hastalar
Özgüllük	$d/(b+d)$	=gerçek-negatif test sonuçları/hastalığı olmayan tüm hastalar
Yalancı-negatiflik	$c/(a+c)$	=yalancı-negatif test sonuçları/hastalığı olan tüm hastalar
Yalancı-pozitiflik	$b/(b+d)$	=yalancı-pozitif test sonuçları/ hastalığı olmayan tüm hastalar
Pozitif prediktif değer	$a/(a+b)$	=gerçek-pozitif test sonuçları/pozitif test sonucu olan bütün hastalar
Negatif prediktif değer	$d/(c+d)$	=gerçek-negatif test sonuçları/negatif test sonucu olan bütün hastalar
Doğruluk	$(a+d)/(a+b+c+d)$	=gerçek-pozitif test+ gerçek-negatif test sonuçları/tüm testler

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Toplam 83 hasta çalışmaya dahil edildi, ancak 25 hasta çalışma dışında bırakıldı; bunlardan 8 tanesi yataştan kısa süre sonra eksitus nedeniyle çalışmadan çıkan, yeterli izlemi ve örneği olmayan hastalardı. Yedi hastanın nötropeni süresi 10 günden kısaydı, 6 hasta ise nötropeniye girmediği için çalışma dışı bırakıldı. Bir hastadan periferik venöz örneklemeye giriş yeri sorunu bulunduğu için yeterli örnek alınamadı. Bir hasta tedavi verilmeden taburcu edildiği, biri kendi isteğiyle, bir diğeri de çok kısa bir yataş döneminden sonra taburcu edildiğinden dolayı çalışmadan çıkarıldı (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1 Çalışma dışı bırakılan hastalar.

İncelemeden toplam 58 yarısı 45 hastaya aitti. Otuz altı hastanın tek yarısı izlenirken, 6 hastanın 2, 2 hastanın 3, 1 hastanın da 4 yarısı izlendi. Hasta grubunda en sık altta yatan hastalık %77.8 ile AML idi. Kırk beş hastadan 30'u (%66.7) yeni tanı almıştı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta özellikleri

Hasta sayısı	45
Yaş(yıl)	
Ortalama	43.2
Aralık	15-73
Cinsiyet (K/E)	17/ 28
Altta yatan hastalık	
AML	35
ALL	6
KML blastik transformasyon	2
Bifenotipik lösemi	1
Yüksek dereceli NHL	1
Altta yatan hastalığın durumu	
Yeni tanı	30
Tedavide	11
Relaps	4
Eşlik eden hastalık*	
DM	2
Hipertansiyon	1
Gebelik	1
Solid organ transplantasyonu	1
Romatolojik hastalık	1
Kronik hepatit B	1
Kronik böbrek yetmezliği	1
TAR sendromu	1
MDS	1

* Bir hastanın birden fazla eşlik eden hastalığı olabilir.

AML, myeloblastik lösemi; ALL, akut lenfoblastik lösemi; KML, kronik myelositer lösemi; NHL, non-Hodgkin lenfoma; DM, diabetes mellitus; MDS, myelodisplastik sendrom

EORTC-MSG İFİ tanı kriterlerine bağlı kalınarak yapılan sınıflamada 1 hastada kanıtlanmış İA saptandı. Yirmi üç yaşında, yeni AML tanısı almış bu gebe hastada, invaziv sinopulmoner aspergillosis gelişti. Tanı burun mukozasından sinüse ilerleyen nekrotik dokudan alınan biyopside invaziv *Aspergillus* hiflerinin gösterilmesiyle kanıtlandı. Dört epizodda yüksek olasılıklı, 16 epizodda düşük olasılıklı İA saptandı. Aynı hastaların tekrarlayan İA atakları göz önüne alınarak 16

düşük olasılıklı İA epizodunun 12 hastada izlendiği görüldü. Bu hastaların özellikleri Tablo 4.2.'te belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Olasılık gruplarına göre İA'lı hastaların özellikleri (yatış bazında)

	Kanıtlanmış/ yüksek olasılıklı İA	Düşük olasılıklı İA	İA olmayan
<u>Hasta sayısı</u>	5	16	37
<u>Yaş (yıl)</u> Ortalama Aralık	46.6 23-65	37.6 21-71	44.5 15-74
<u>Cinsiyet (K/E)</u>	1/4	1/15	17/20
<u>Altta yatan hastalık</u>			
AML	5	12	27
ALL	0	1	5
KML-b	0	2	1
Bifenotipik L	0	1	3
Yüksek dereceli NHL	0	0	1
<u>Altta yatan hastalığın durumu</u>			
Yeni tanı	2	9	19
Tedavide	2	4	16
Relaps	1	3	2
<u>Eşlik eden hastalık</u>			
DM	0	0	3
Hipertansiyon	0	0	3
Gebelik	1	0	0
Solid organ transpl.	0	0	1
Romatolojik hastalık	0	0	1
Kronik B Hepatiti	0	1	3
KBY	0	0	1
TAR sendromu	0	1	0
MDS	0	1	0

AML; myeloblastik lösemi, ALL; akut lenfoblastik lösemi, KML-b; kronik myelositer lösemi-blastik transformasyon, L; lösemi, NHL; non-Hodgkin lenfoma, DM; diabetes mellitus, KBY; kronik böbrek yetmezliği, MDS; myelodisplastik sendrom

4.2. Belirti ve Bulgular

Her bir epizodda infeksiyonla ilişkili olabilecek belirti ve bulgular incelendiğinde, en sık görülen belirtinin %56.9 ile ishal olduğu görüldü. Bunu büyük bir çoğunluğu ilaç kullanımına bağlı olan karaciğer transaminaz yüksekliği izledi.

İA olmayan ve düşük olasılıklı İA olan olgularda da 1. ve 2. sırayı sırasıyla ishal ve ALT yüksekliği alırken, yüksek olasılıklı İA izlenen olgularda yüksek oranda öksürük ve nefes darlığı görüldü (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Belirti ve bulguların görülmeye sıklığı

	Toplam (n=58)	Kanıtlanmış/ yüksek olasılıklı İA (n=5)	Düşük olasılıklı İA (n=16)	İA olmayan (n=37)
Belirti ve bulgular		Frekans (%)		
İshal	33 (56.9)	3 (60)	12 (75)	18 (48.6)
ALT yüksekliği	17 (29.3)	1 (20)	6 (37.5)	10 (27.0)
Öksürük	16 (27.6)	4 (80)	6 (37.5)	6 (16.2)
Nefes darlığı	14 (24.1)	5 (100)	4 (25)	5 (13.5)
Papüler deri lezyonu	12 (20.7)	1 (20)	4 (25)	7 (18.9)
Plevral frotman	6 (10.3)	2 (40)	4 (25)	0
Periorbital şişlik	6 (10.3)	2 (40)	0	4 (10.8)
Damakta lezyon	5 (8.6)	2 (40)	0	3 (8.1)
Burun tikanıklığı	4 (6.9)	0	0	4 (10.8)
Plevritik ağrı	4 (6.9)	1 (20)	3 (18.8)	0
Mukozit	3 (5.2)	1 (20)	1 (6.3)	1 (2.7)
Burunda eskar	3 (5.2)	2 (40)	0	1 (2.7)
Maksiler hassasiyet	3 (5.2)	0 (0)	0	3 (8.1)
Nörolojik bulgular	2 (3.4)	2 (40)	0	0
Nekrotik deri lezyonu	1 (1.7)	1 (20)	0	0
Hemoptizi	1 (1.7)	0	1 (6.3)	0

4.3. Olgularda Saptanan İnfeksiyonlar

Elli sekiz yatışın 57'sinde (%98.3) en az bir NPA atağı izlendi. Tüm yatışların yaklaşık üçte birinde sellülit veya follikülit, yaklaşık dörtte birinde oral kandidiyazis veya Herpes lezyonları mevcuttu (Tablo 4.4). Tüm olguların %25.9'unda, (İA'sı olmayanlarda %21.6, düşük olasılıklı İA'larda %31.3 ve yüksek olasılıklı İA'larda %60 oranında) bakteremi saptandı. Kandidemi ve dissemine kandidiyazis sadece bir olguda izlendi.

Toplam yatışların %43.1'inde hastayı izleyen İnfeksiyon Hastalıkları konsültan öğretim üyesi tarafından akciğerde fungal infeksiyon olduğunu düşünülmüş ve bu nedenle antifungal tedavi başlanmıştı. Konsültan doktor tarafından konulan bu klinik tanı EORTC-MSG tanı kriterleriyle karşılaştırıldığında, İFI tanımlamalarına göre kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA'sı olanların tümünde

klinik olarak da fungal infeksiyon düşünülürken, düşük olasılıklı İA'ların %81.3'ünde ve İA olmayanların da %18.9'unda klinik olarak akciğerde fungal infeksiyondan şüphelenilmiş olduğu görüldü.

Tablo 4.4. Olgularda gelişen infeksiyonlar*

	Toplam (n=58)	Kanıtlanmış/ yüksek olasılıklı İA (n=5)	Düşük olasılıkh İA (n=16)	İA olmayan (n=37)
Atak	Frekans (%)			
Nötropenik ateş	57 (98.3)	5(100)	16 (100)	36 (97.3)
Akciğerde fungal infeksiyon	25 (43.1)	5 (100)	13 (81.3)	7 (18.9)
Selülit/follikülit	18 (31.0)	1 (20)	5 (31.3)	12 (32.4)
Oral kandidiyazis	15 (25.9)	2 (40)	5 (31.3)	8 (21.6)
Herpes infeksiyonu	14 (24.1)	2 (40)	3 (18.8)	9 (24.3)
Bakteremi	15 (25.9)	3 (60)	5 (31.3)	8 (21.6)
Pnömoni	10 (17.2)	2 (40)	5 (31.3)	4 (10.8)
Kateter infeksiyonu	8 (13.8)	2 (40)	3 (18.8)	3 (8.1)
Tifilit	6 (10.3)	1 (20)	2 (12.5)	3 (8.1)
Üriner sistem infeksiyonu	7 (12.1)	2 (40)	1 (6.3)	4(10.8)
Kandidemi	1 (1.7)	0	0	1 (2.7)
Dissemine kandidiyazis	1 (1.7)	0	0	1 (2.7)

*İnfeksiyon Hastalıkları konsültanının tanısı esas alınmıştır

4.4. Nötropenik Ateş Atakları

Tek bir yarışta NPA epizodu görülmez iken, 57 olguda toplam 77 nötropenik ateş epizodu izlendi. Yarış başına izlenen NPA epizodu ortalama 1.3 olarak hesaplandı. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA epizodlarında ortalama nötropeni süresi 32 gün, düşük olasılıklılarda 39.6 gün ve İA olmayanlarda da 22.6 gün olarak hesaplandı. Sadece iki NPA epizodunda monoterapi (moksifloksasin ve sefepim olarak) tercih edilmişti; buna karşılık, en sık kullanılan antibiyotik kombinasyonu amikasin ve sefepimdi.

Yetmiş yedi epizoddan 37'sinde (%48.0) en az bir klinik odak mevcuttu, ancak kültür üremesi yoktu. Otuz epizodda (%39.0) ise kültür üremesi mevcuttu, 10 epizod (%13.0) nedeni bilinmeyen ateş olarak kabul edildi.

4.5. Antibiyotik ve Kortikosteroid Kullanımı

En sık kullanılan antibiyotikler amikasin ve sefepimdi. Yatışların 34'ünde (%58.6) amfoterisin B (amfoterisin B deoksikolat, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları) kullanılırken, kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA'ların tümüne, düşük olasılıklı İA'ların %93.8'sine amfoterisin B verildiği, İA'sı olmayanların %56.8'inde amfoterisin B kullanıldığı görüldü. Yatış başına düşen amfoterisin B günü ortalama 15.4 gün olarak saptandı. Yüksek olasılıklı İA'larda bu rakam ortalama 26.8 güne ulaştı, düşük olasılıklı İA'larda ve İA'sı olmayanlarda ise sırasıyla 27.4 ve 8 gündü. Hastaların almış oldukları toplam amfoterisin B dozu, sosyal ve ekonomik nedenlerle, değişik günlerde değişik formülasyon almalarından dolayı sağılıklı olarak hesaplanamadı.

Son 30 gün içinde kortikosteroid kullanım öyküsü olan veya kullanılan 7 yatışın sadece birinde düşük olasılıklı İA saptandı.

4.6. Tüm İnfeksiyonlardaki Etken Mikroorganizmalar

Tüm kültür üremelerinde *Escherichia coli*'nin ilk sırayı aldığı belirlendi (Tablo 4.5.). Toplam 15 bakteremi epizodunun 9'u (%60.0) Gram-negatif bakteremiydi, bunların da 5'i *E.coli* ile gelişmişti. Görülen tek kandideminin etkeni *Candida parapsilosis*, kük üremeleri içerisinde en sık izlenen *A. flavus*'tu.

Tablo 4.5. Kültür üremeleri

	Sayı	Frekans(%)
Bakteremi (n=15)		
<i>E. coli</i>	5	33.3
<i>S. epidermidis</i>	4	26.7
<i>A. lwoffii</i>	2	13.3
<i>S. aureus</i>	1	6.7
<i>S. pneumoniae</i>	1	6.7
<i>P. fluorescence/putida</i>	1	6.7
<i>K. pneumoniae</i>	1	6.7
Pnömoni (n=10)		
<i>S. aureus</i>	2	20
<i>E. coli</i>	1	10
<i>S. epidermidis</i>	1	10
<i>P. aeruginosa</i>	1	10
<i>M. catarrhalis</i>	1	10
<i>P. fluorescense /putida</i>	1	10
<i>S. maltophilia</i>	1	10
<i>A. lwoffii</i>	1	10
<i>C. albicans</i>	1	10
Üriner sistem infeksiyonu (n=7)		
<i>E. coli</i>	4	57.1
<i>E. faecalis</i>	2	28.6
<i>K. pneumoniae</i>	1	14.3
Kandidemi (n=1)		
<i>C. parapsilosis</i>	1	100
Küp üremesi (n=7)		
<i>A. flavus</i> (kan,BAL,balgam)	3	42.8
<i>A. fumigatus</i> (BAL)	2	28.6
<i>Fusarium</i> (kan, burun)	2	28.6

4.7. Görüntüleme Bulguları

Hastalara izlemeleri süresince çekilmiş olan akciğer grafileri ve toraks BT'leri karşılaştırılarak eş zamanlı görüntülemelerde korelasyon olup olmadığı, böylelikle düz grafilerin tanışsal değeri incelendi. Elli sekiz epizodun 54 tanesinde en az bir

akciğer grafisi, 36'sında en az bir toraks BT ve 14'ünde sinüs BT çekilmişti. Beş episodda aynı yatış esnasında 4 kez toraks BT çekilirken, 1 hastada 5, 1 hastada da 6 toraks BT aynı yatış sırasında çekilmişti. İzlemeleri boyunca hiç BT çekilmemiş 22 hastanın 12'sinin (%54.5) nötropenik olduğu ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi altında ateşin devam ettiği, bunların 8 tanesinde odağın belli olmadığı görüldü. Toraks BT'lerin 17'si (%23.3) HRCT idi, 10 mm aralıklla 1 mm kalınlığında kesitler alınmıştı. Geri kalan 56'sı ise 5 mm kalınlığında kesitler alınan konvansiyonel BT idi.

Akciğer grafisi ve toraks BT'lerin akciğerdeki lezyonları saptamadaki doğruluklarını ve korelasyonlarını değerlendirmek amacıyla yakın zamanlı (1 hafta içinde) çekilmiş 41 grafi ve 41 toraks BT karşılaştırıldı. Üçer BT ve grafide herhangi bir lezyon izlenmedi (doğru-negatif). Patoloji saptanan 26 BT ile beraber değerlendirildiğinde, yaklaşık aynı zamanda çekilmiş 26 akciğer grafisinde de patoloji (efüzyon, nodül, infiltrasyon) izlenmekteydi. Normal olarak yorumlanan 9 akciğer grafisiyle aynı zamanda çekilen 9 BT'nin 8'inde nodül, 1'inde "halo" işaretini rapor edildi. Bunun yanında yama infiltrasyon varoluğu düşünülen 3 grafiye karşın yakın zamanda çekilen BT'ler normal olarak yorumlandı.

Birden fazla toraks BT çekilen hastaların bulgularına bakıldığından, ilk BT'erde 3 "halo" işaretini görülürken, 1 kavite ve 1 "hava-hilal" işaretini mevcuttu. İlkinci BT'erde oran tersine dönerek 2 "halo" işaretini ve 3 kavite ve "hava-hilal" işaretini izlendi. Üçüncü, 4. ve 5. BT'erde ise sırasıyla 1 kavite, 1 "hava-hilal" işaretini ve 1 kavite mevcuttu.

Toraks BT'lerde izlenen patolojiler içinde en sık görüleni %37.9 ile nodüldü (Tablo 4.6.). İPA açısından daha özgül olduğu düşünülen kavite, "halo" işaretini ve "hava-hilal" işaretini ise tüm olguların sırasıyla %6.8, %4.9 ve %1.9 oranında izlendi. Ancak bu üç bulgu düşük İA'lı olguların yarısında bulunmaktaydı ve kanıtlanmış İA olgusundaki kavite lezyonu dışında diğer risk gruplarında yoktu. Bunun yanında tüm toraks BT'lerin %53.4'ünde nodül gözlemlendi. Çekilen toraks BT'lerin %13.7'sinde, sinüs BT'lerin %35.7'sinde infeksiyon odağı hakkında bilgi verecek patoloji izlenmedi.

İlk NPA epizodundan sonra toraks BT ile değerlendirilen 30 hastada, NPA başlangıcından toraks BT çekilene kadar geçen süre 15.7 ± 12.1 gün (0-45) olarak hesaplandı.

Tablo 4.6. Görüntüleme tetkiklerindeki bulgular

Görüntüleme tekniği	Patolojilerin BT' lerde görülme sıklığı* (%)
Sinüs BT (n=14)	
Patoloji olmayan	35.7
Nonspesifik mukozal kalınlaşma	57.1
Kemik destrüksiyonu/invazyonu	7.1
Toraks BT (n=73)	
Patoloji olmayan	13.7
Nodül	53.4
Efüzyon	26.0
Buzlu cam dansitesi	13.7
Infiltrasyon	13.7
Kavite	9.6
Santrilobüler dansite artışı	9.6
“Halo” işaretİ	6.9
Lober pnömoni	5.5
“Hava-hilal” işaretİ	2.7

* Bir BT'de birden fazla patoloji olabilir.

4.8. İzlem

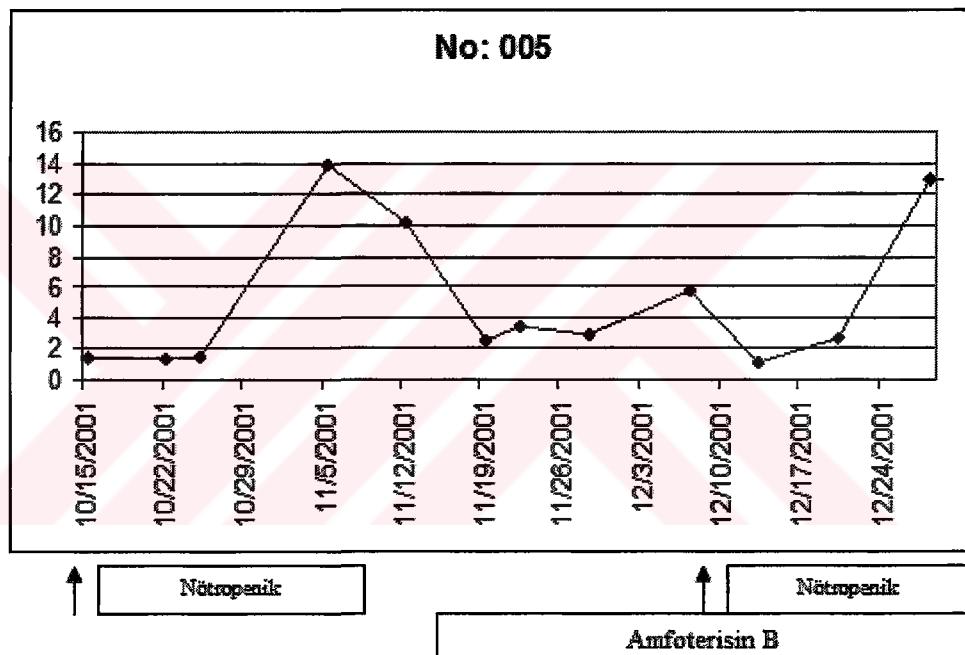
İzlem süresi dahilinde 58 yatiştan 8 tanesi (%13.8) ölümle sonuçlandı. Yatişların %46.6'sında hastaların tedavisi devam ederken, %36.2'sinde de hastalar remisyonda iken izlem sonlandırıldı. Kırk beş hastanın izlem sürecindeki kaba mortalitesi %17.8'di. Her bir yatiştaki hastanede kalış süresi ortalama 55.2 ± 24.1 gün olarak hesaplandı (aralık 98 gün, 17-115). Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı IA epizodlarına ilişkin bazı izlem sonuçları Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı IA epizodlarının izlemeleri

Kategori	Hasta no.	Nötropeni süresi (gün)	NPA atağının ilk gününden Amfoterisin B başlanması kadar geçen süre	NPA atağının ilk gününden ilk toraks BT çekilmesine kadar geçen süre	Sonuç
Kanıtlanmış	05	46	24	25	Ölüm
Yüksek olasılıklı IA	07	38	9	7	Remisyon
	43	16	13	12	Ölüm
	54	28	1	-3	Ölüm
	65	33	19	16	Ölüm

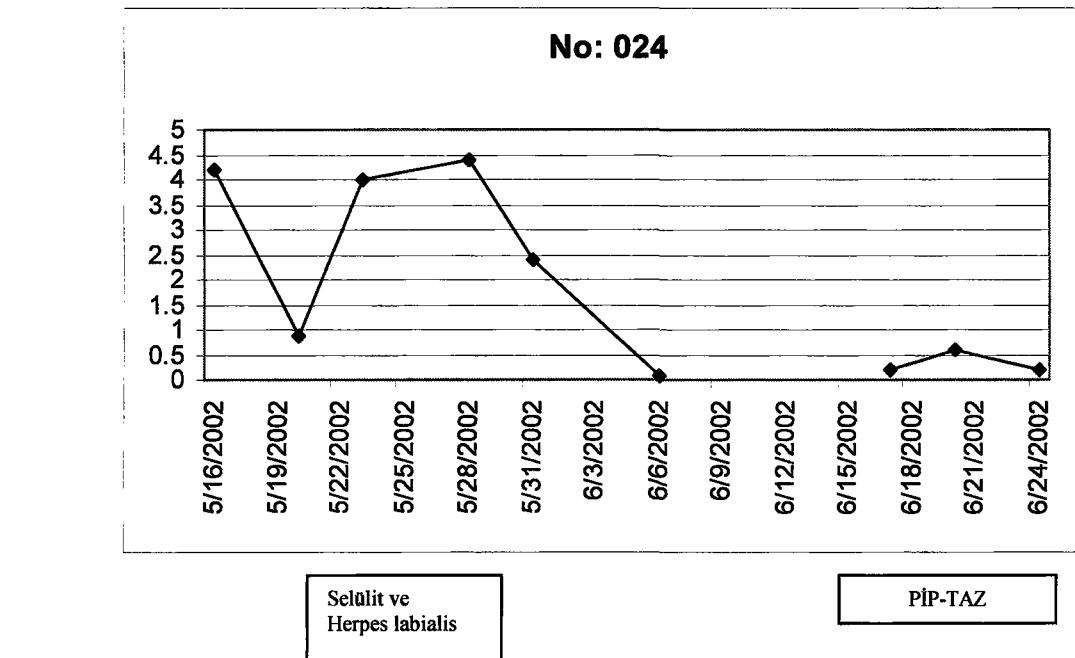
4.9. Serum Galaktomannan Düzeyi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

İzleme alınan 58 epizodda toplam 545 serum örneği elde edildi ve ELISA yöntemiyle GM antijeni konsantrasyonu ölçüldü. Tek kanıtlanmış İA epizodu, 23 yaşında yeni AML tanısı almış gebe bir hastada görüldü. İndüksiyon ve birinci konsolidasyon kemoterapileri sırasında invaziv sinopulmoner aspergillozis gelişti. Tanı burun mukozasından sinüse ilerleyen nekrotik dokudan alınan biyopside invaziv *Aspergillus* hiflerinin gösterilmesiyle kanıtlandı. Antifungal tedaviye cevap vermeyen hasta yataşından 80 gün sonra öldü. Hemen hemen tüm serum GM değerleri eşik değerin oldukça üzerindeydi (Şekil 4.2.).



Şekil 4.2. Kanıtlanmış sinopulmoner aspergillozu olan olgunun serum GM düzeylerinin seyri

Üretici firmانın önerdiği 1.5 eşik değeri pozitif kabul edildiğinde, yalancı pozitiflik İA'sı olmayan 37 epizoddan 13'ünde (%35.1) izlendi. Bu on üç epizodun 5'inde piperasilin tazobaktam (PIP-TAZ) kullanılmıştı, ancak 3'ünde PIP-TAZ kullanımı GM düzeyinin pozitifleştiği döneme denk geliyordu. Dört epizodda diare ve mukozit vardı. GM pozitifliğinin PIP-TAZ kullanmadığı döneme denk geldiği bir hastada, bu dönemde selülit ve Herpes labialis olduğu ve teikoplanin ile asiklovir tedavisi aldığı görüldü (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. İA düşünülmeyen bir olgunun serum GM düzeylerinin seyri

Serum GM ölçümlerinin duyarlılık ve özgüllükleri, yalancı negatiflik ve pozitiflikleri, pozitif ve negatif prediktif değerleri ve doğrulukları değişik eşik değerlerine ve pozitifliklerin tek değer veya ardı ardına değerler halinde olmasına göre ayrı ayrı hesaplandı. Tek kanıtlanmış İA olgusunda 1.5 değerinde tek veya ardışık ölçümlein tümünde pozitiflik mevcuttu. Kanıtlanmış, yüksek ve düşük olasılıklı İA'lı hastaların klinik özellikleri ve GM antijen düzeyleri Tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.8. Kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı İA olgularının özellikleri

Kategori	Cins*/ yaş	Altta yatan hastalık [#]	<i>Aspergillus</i> infeksiyonu	Serum örneği sayısı	GM düzeyleri (en düşük- en yüksek)
Kanıtlanmış İA	K/23	AML	Sinüs, kaviter akciğer	13	1.1-13.8
Yüksek olasılıklı İA	E/65	AML	Akciğer	19	0.1-2.8
	E/59	AML	Akciğer	5	0.2.-0.7
	E/42	AML	Akciğer	6	0.1-1.2
	E/44	AML	Akciğer	6	0.4-1.1
Düşük olasılıklı İA	E/59	AML	Akciğer	17	0.2-3.8
	E/36	AML	Akciğer	18	0.2-3.7
	E/22	AML	Kaviter akciğer	12	0.5-4.3
	E/31	Bifenotipik-L	Kaviter akciğer	12	0.5-4.8
	E/39	AML	Akciğer	13	0.2-1.2
	E/37	AML	Kaviter akciğer	13	0.08-1.2
	E/38	AML	Akciğer	7	0.2-1.4
	E/71	AML	Akciğer	6	0.1-1.6
	E/40	AML	Akciğer	10	0.2-1.1
	E/38	KML-b	Akciğer	7	0.1-1.6
	K/40	AML	Kaviter akciğer	5	0.2-0.8
	E/27	AML	Akciğer	18	0.2-1.7
	E/21	ALL	Kaviter akciğer	10	0.2-2.2
	E/38	KML- b	Akciğer	5	0.1-0.9
	E/40	AML	Akciğer	7	0.4-1.3
	E/25	AML	Akciğer	11	0.1-1.1

*K, kadın; E, erkek

[#] AML, akut myeloblastik lösemi; ALL, akut lenfoblastik lösemi; L, lösemi; KML-b, kronik myelositer lösemi-blastik transformasyon

İstatistiksel analizler hem 1.5, 1.0, 0.7 ve de 0.5 optik dansite eşik değerlerine göre hem de EORTC-MSG kriterlerine göre düşük olasılıktaki İA epizodlarının hasta grubuna kabul edilmesine ve edilmemesine göre ayrı ayrı yapıldı. Kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı İA epizodlarının hasta grubunu oluşturmasıyla elde edilen veriler Tablo 4.9.'da özetlenmiştir. Aspergillosis için özgül olmayan belirti ve bulgularla tanı koyulan düşük olasılıklı İA olgularının GM antijen testinin doğruluğunu etkileyebilecegi düşüncesiyle bu grubun hasta grubundan dışlanmasıyla analizler tekrarlandı (Tablo 4.10.). Platelia *Aspergillus* kitinin üretici firmasının önerileri doğrultusunda pozitiflik için eşik değerinin 1.5 ve üzerinde kabul edilmesiyle, duyarlılık %42.9 ve özgüllük %64.9 olarak hesaplandı. Eşik değerinin 1.0'a indirilmesiyle duyarlılık %80.9'a çıkarken özgüllük %35.1'e geriledi. Bu

değerin 0.7'ye ve 0.5' e indirilmesiyle birlikte ise %95.2 ve %100 oranında duyarlılık sağlanırken, özgüllük %18.9 ve %13.5 gibi çok düşük oranlara indi.

Aynı 1.5, 1.0, 0.7 ve 0.5 eşik değerleri temel alınarak 1 hafta içerisinde ardışık iki pozitif değer aranması koşulu ile hesaplamalar yapıldığında; duyarlılıklar sırasıyla %33.3, %52.4, %71.4 ve %80.9; özgüllükler ise %78.4, %70.1, %54.1 ve %37.8 olarak bulundu. Ancak ardışık iki değer pozitiflik kriterine göre yalancı negatiflik 1.5 eşik değerinde %66.7'ye, 1.0 eşik değerinde %47.6'ya kadar yükseldi. Tek değer pozitifliğin yeterli kabul edildiği durumda ise 1.5 eşik değeri için yalancı negatiflik %57.1 iken 1.0 eşik değeri için %19.0'a kadar geriledi. Genel olarak bakıldığından ardışık iki değer pozitifliği aranması durumunda doğruluk daha yüksek bulundu.

Tablo 4.9. GM serum düzeyi ölçüm sonuçları (kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı İA epizodları hasta kabul edildiğinde)

Ardışık değer pozitiflik için sonuçlar (%)	Eşik değer			
	<u>1.5</u>	<u>1.0</u>	<u>0.7</u>	<u>0.5</u>
DUYARLILIK	33.3	52.4	71.4	80.9
ÖZGÜLLÜK	78.4	70.3	54.1	37.8
YALANCI NEGATIFLIK	66.7	47.6	28.6	19.1
YALANCI POZİTİFLİK	21.6	29.7	45.9	62.2
POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	46.7	50.0	46.9	42.5
NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	67.4	72.2	76.9	77.8
DOĞRULUK	62.1	63.8	60.3	53.4
Tek değer pozitiflik için sonuçlar (%)				
DUYARLILIK	42.9	80.9	95.2	100.0
ÖZGÜLLÜK	64.9	35.1	18.9	13.5
YALANCI NEGATIFLIK	57.1	19.1	4.8	0.0
YALANCI POZİTİFLİK	35.1	64.9	81.1	86.5
POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	40.9	41.5	40.0	39.6
NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	66.7	76.5	87.5	100.0
DOĞRULUK	56.9	51.7	46.6	44.8

Tablo 4.10. GM serum düzeyi ölçüm sonuçları (kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA epizodları hasta kabul edildiğinde)

Ardışık değer pozitiflik için sonuçlar (%)	Eşik değer			
	<u>1.5</u>	<u>1.0</u>	<u>0.7</u>	<u>0.5</u>
DUYARLILIK	20.0	60.0	60.0	60.0
ÖZGÜLLÜK	73.6	64.2	45.3	30.2
YALANCI NEGATIFLIK	80.0	40.0	40.0	40.0
YALANCI POZİTİFLİK	26.4	35.8	54.7	69.8
POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	6.7	13.6	9.4	7.5
NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	90.7	94.4	92.3	88.9
DOĞRULUK	69.0	63.8	46.6	32.8
Tek değer pozitiflik için sonuçlar (%)				
DUYARLILIK	40.0	80.0	100.0	100.0
ÖZGÜLLÜK	62.3	30.2	15.1	9.4
YALANCI NEGATİFLİK	60.0	20.0	0.0	0.0
YALANCI POZİTİFLİK	37.7	69.8	84.9	90.6
POZİTİF PREDİKTİF DEĞER	9.1	9.8	10.0	9.4
NEGATİF PREDİKTİF DEĞER	91.7	94.1	100.0	100.0
DOĞRULUK	60.3	34.5	22.4	17.2

5. TARTIŞMA

Yaklaşık %50'lik bir olgu-ölüm hızı olan İA giderek önem kazanmaktadır (4). Son yıllarda yüksek riskli hematolojik malignanslı hastalarda İA tanısını erken dönemde koymak üzere geliştirilmeye çalışılan teknikler içerisinde, ELISA yönteminin standardizasyonunun ve rutinde kullanılabilirliğinin sağlanabilmesi nedeniyle GM antijen ölçümü ön plana çıkmıştır. Bu çalışmada, İA açısından yüksek olasılıklı hasta grubunun klinik özellikleri ve izlemleri sırasında serum GM düzeyleri ile İA gelişimi arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır.

Tüm olgularda en sık görülen belirti ishal olmasına rağmen, kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA'larda en sık görülen bulgular öksürük ve nefes darlığıydı. Bunun yanında plevritik ağrı, frotman, hemoptizi, nekrotik lezyonlar ve eskar gibi fungal infeksiyon açısından daha özgül olan belirti ve bulgular daha nadirdi. Gerson ve arkadaşları tarafından 1985 yılında yayınlanan bir çalışmada (74) İPA olan olgularda görülen, ancak infekte olmayan kontrol grubunda görülmeyen 11 klinik parametre tanımlanmıştır; başvuru anındaki vücut sıcaklığı $>101^{\circ}\text{F}$, nötropenik dönem ≥ 30 gün, 2 veya daha fazla odağı olmayan ateş atağı, ≥ 14 gün odağı belli olmayan ateş, ≥ 19 . antibiyotik gününde var olan ateş, hipervolemi olmadan raller, burunda eskar veya ülser veya akıntı ve epistaksis ve sinüs hassasiyeti, plevritik göğüs ağrısı, ≥ 14 . günden sonra akciğerde ortaya çıkan infiltrasyon, birden fazla lobu tutan infiltrasyon, akciğer grafisinde kavite veya nodül. Bu 11 parametreden 4'ünün bulunmasının İPA tanısında yüksek duyarlılık ve özgüllük taşıdığı gösterilmiştir. Bu skorlama sistemi invaziv olmayan, kolay uygulanabilir ve negatif prediktif değeri yüksek bir yöntem olarak ortaya konmuş ve yüksek puanı olan hastalarda empirik amfoterisin B başlanması önerilmiştir. Her ne kadar 1985 yılından bu yana tanışal yaklaşımımızda önemli ilerlemeler olduysa da, gene de klinik ipuçları göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle özellikle öksürük ve nefes darlığı gibi solunum sistemine ilişkin semptomları olan immün sistemi baskılanmış yüksek riskli hastalarda İA mutlaka akılda tutulmalıdır.

Olgularda gelişen infeksiyonlar arasında bakteremi tüm yatişların yaklaşık %30'unda görülürken, kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA epizodlarında %60 oranında izlenmiştir. Literatürde bakteremi ile fungal infeksiyon arasında ilişki olabileceğini düşündüren veriler bulunmaktadır. Beş yüz allojeneik kemik iliği transplantasyonu alıcısındaki bakteremi epizodlarının incelendiği bir çalışmada, kan kültürü pozitifliği olan 44 hastadan 21'i (%47.7) İFI nedeniyle kaybedilmiştir (75).

Buna karşılık, kan kültürleri negatif olan 25 hastadan 6'sının (%24) ölüm nedeni İFİ olarak saptanmıştır. Bakteremi ile İA arasında doğrudan bir ilişki kurmak güçtür. Öte yandan, serimizde, oral kandidiyazis, herpes labialis ve tifilit gibi mukozal bütünlüğü bozan infeksiyonların kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA epizodlarında daha fazla görülmesi, mukoza bütünlüğünün bozulmasının bakteremi için önemli bir giriş kapısı oluşturmuş olabileceğini düşündürmektedir.

Tüm bakteremi etkenlerine bakıldığından patojenlerin %60'ı Gram (-) mikroorganizmalardır. Bu durum, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesinde gram-negatif bakterilerin önemini koruduğunu göstermektedir (76).

İFİ'lerin EORTC-MSG kriterlerine göre sınıflandırılması her ne kadar klinik pratikten ziyade, araştırmalar için geliştirilmiş olsa da, İFİ'lerin tanı ve tedavisine doğru yaklaşım konusunda yararlı olmaktadır. Hastalar EORTC-MSG kriterleri ile sınıflandırıldığında İFİ varlığı yönünden İnfeksiyon Hastalıkları konsültan öğretim üyesinin görüşlerinden farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA'lı olguların tümünde İnfeksiyon Hastalıkları konsültan öğretim üyesi de İA düşünmüştür, ancak EORTC-MSG kriterlerine göre düşük olasılıklı olan %81.3 ve İA'sı olmayan %18.9 epizodda konsültan hekim tarafından İA'dan şüphelenilmiştir. Konsültan öğretim üyesinin bu yargısını etkileyen en önemli faktörün düşük olasılıklı İA'sı olan hastaların yarısında toraks BT'de kavite, "hava-hilal" ve "halo" işaretlerinin görülmesi olabilir. Bu hastalar, belki de düşük olasılıklı İA grubunda değil, yüksek olasılıklı grupta yer alabilecek hastalardır. Ancak mikrobiyolojik bir kanıt olmadığı için, bunların hiç biri düşük olasılıklı İA kategorisinden yüksek olasılıklı İA kategorisine çıkamamıştır. BT'de oldukça özgü bulguları olan bu hastaların uzamış NPA dönemlerinde empirik olarak uzun süreli amfoterisin B tedavisi almalarının bu etkene bağlı olduğu düşünülmektedir.

Buna karşılık, akciğerde gelişen nodüllerin çok çeşitli nedenleri olabileceği gözden kaçırılmaktadır. Örneğin, çoğunuğu trombositopenik olan olgularda nodüller, kanama sonucunda da meydana gelebilir. İA yönünden özgüllüğünü artıran "halo" veya "hava-hilal" belirtilerinin olmadığı durumlarda konsültan yine de İA tanısına yöneltmektedir. Sonuç olarak, bu çalışmada, EORTC-MSG sisteminin klinik ile korelasyonu en iyi kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA'sı olan grupta gözükmemektedir. Düşük İA'lı grupta ise sınıflandırma sisteminin subklinik infeksiyonu kaçırma olasılığı ve özgü olmayan bulguların İA lehine yorumlanması, antifungal tedavinin uzun süre uygulanmasıyla sonuçlanmaktadır. Nitekim, yüksek

olasılıklı ve kanıtlanmış İA olgularıyla düşük olasılıklı olgular arasında amfoterisin B uygulama süresi açısından bir fark yoktur (ortalama 26.8 güne karşılık 27.4 gün).

Düşük olasılıklı İA'ların hemen hemen hepsine (%94) amfoterisin B başlanmış İA'sı olmayanların da yarısı (%56.8) amfoterisin B almıştır. Bu veri, merkezimizde, ateşi devam eden nötropenik hastada ampirik antifungal tedavi yaklaşımının hala preemptif tedaviye tercih edildiğini göstermektedir. Bu çalışmada ampirik antifungal tedavinin hala temel yaklaşım olarak uygulanma nedenleri araştırılmamıştır. Ancak, BT çekilmesinin gecikmesi (NPA olgularında 15.7 ± 12.1 gün), GM ELISA sonuçlarının zamanında çalışılarak konsültan doktora iletilmemiş olması, mikrobiyolojik kanıtların yetersiz olması, tedavi başlamadan hastayı izlemenin konsültan doktorda yarattığı tedirginlik, buna karşılık ampirik antifungal tedavinin verdiği güvenlik hissinin rol oynamış olabileceği düşünülmüştür. Nitekim, İA saptanmayan olgularda nötropeni süresi daha kısaydı ve amfoterisin B erken dönemde kesilmişti (ortalama 8 gün). Bir diğer faktör, hastaların yatış süresinin uzun (ortalama 55 gün) olması nedeniyle, araştırma süրdüğü sırada hastanede yoğun bir şekilde devam eden renovasyon da göz önüne alındığında, uzamış yatışların fungal infeksiyon riskini artırdığı inancı, ve bunun da bir çok hastaya ampirik antifungal tedavi başlama kararını etkilemiş olabilmesidir.

İA'ya ait akciğer bulgularının görüntülenmesinde HRCT'nin konvansiyonel BT'ye üstünlüğü bilinmektedir (27). NPA'nın erken döneminde ve HRCT ile yapılan görüntülemede *Aspergillus* infeksiyonuna ait bulguların saptanma olasılığı daha yüksektir (39). Bu çalışmada ise NPA başlangıcından ilk BT görüntülemesine kadar geçen süre ortalama 16 gün olup BT'lerin sadece %23'ü HRCT idi. BT görüntülemesinde en sık rastlanan bulgu nodülü, literatür verileriyle paralel olarak akciğerde fungal infeksiyonu düşündürecek daha özgül bulgular ise daha nadirdi (27). Bu, BT'nin İA seyrinde nisbeten geç dönemlerde çekilmiş olmasına açıklandıır, böylelikle erken bulgu olan ve özgüllüğü yüksek "halo" işaretini yerini bir takım özgül olmayan lezyonlara bırakmaktadır. Düşük olasılıklı İA tanısı alan hastalarda antifungal tedavinin yüksek oranda uygulanmasında geç dönemde tanışal olarak BT'den elde edilecek yararın azalmasının rolü olmuştur.

BT ile grafilerin uyumluluğu 41 olguda karşılaştırılmış ve %70 oranında saptanmıştır. Uyumsuzluk olan olguların %67'sinde BT'de görülen nodül, 1'inde de (%8.3) "halo" işaretti konvansiyonel grafide saptanmamıştır. Bu uyumsuzluk, literatürde başka çalışmalarında da bildirilmiştir. NPA tedavisi altında ateşi devam

eden hastaların toraks BT ve akciğer grafileriyle değerlendirildiği bir çalışmada BT'de lezyon izlenen hastaların %71.1'inde akciğer grafisinde patoloji izlenmiştir (39). Akciğer grafileri normal dahi olsa, toraks BT'de yüksek duyarlılıkla İPA bulguları görülebilir (40). NPA tedavisine rağmen devam eden ateşi olan hastalarda, zaman kaybetmeden çekilen BT'ler İPA'un özgül bulgularını gösterebilir (39).

Yatışların %38'inde hiç toraks BT çekilmemiştir. Toraks BT çekilmeyen olguların yarısında uzamış ateş, beşte birinde nefes darlığı veya öksürük olduğu görülmüştür. Kimi olguda ampirik amfoterisin B tedavisi verilmesine rağmen BT çekilmemiştir. Bu bulgular, toraks BT'nin sağlayacağı bulguların bazı olgularda kaçırılmış olabileceğini ve İA olmadığı düşünülen hastalarda gizli kalmış bir İA olasılığını akla getirmektedir.

Serum GM düzeylerinin *Platelia®* antijen testi tarafından ölçüldüğü çalışmalarda yöntemin duyarlılık ve özgüllüğü oldukça değişkendir (63). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda %50'den %100'e kadar varan duyarlılık değerleri bildirilmiştir (63). İlk çalışmalarda daha yüksek duyarlılık ve özgüllük bildirilmesine rağmen yeni çalışmalarda testin performansına ait soru işaretleri vardır (77). Çalışmalarda elde edilen değişik sonuçların nedenlerinin *Aspergillus*'a ve hastaya ait özelliklerin yanında, kullanılan teknikteki (örnekleme, saklama) ve hasta gruplarının tanımlanmasındaki değişkenlikler olduğu düşünülmektedir (78). Çeşitli biyolojik ve epidemiyolojik faktörler suçlanmaktadır (Tablo 5.1.).

Tablo 5.1. Galaktomannan düzey ölçümelerini etkileyen faktörler*

Biyolojik nedenler	Epidemiyolojik nedenler
İnfeksiyonun yeri	Hasta popülasyonu
<i>Aspergillus</i> türünün özellikleri	Örnekleme aralığı ve miktarı
İnfeksiyon yerindeki metabolik şartlar	Pozitif sonucun tanımı
Antifungal ilaç kullanımı	Eşik değerinin tanımı
Galaktomannan yapısındaki değişiklikler	İnfeksiyonun görülmeye sıklığı
Altta yatan hastalık	Hastanın risk derecesi
Renal ve hepatik klirens	İnfekte hastanın tanımı
Galaktomannan antikorlarının varlığı	Laboratuvar deneyimi
Serum örneğinin saklanması	
Ölçüm sırasındaki teknik işlemler	

Kontamine serumun 2-8°C'de saklanması *Aspergillus*'un üremesine yol açabilir, bu nedenle alınan kan örnekleri çok dikkatli işlenmeli ve saklanmalıdır (77). İdeal olarak örnekler bekletilmeden laboratuvara gelmeli ve gelir gelmez işlenmelidir (78). Yöntemin pipetleme ve yıkama aşamasında olabilecek hatalar yanlış sonuçlar elde edilmesine yol açabilir (50). Aynı örnekte farklı ölçümlerde farklı optik dansitelerde okunduğu bildirilmiştir (50). Serum GM antijen yanlış pozitifliğine yol açacak faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu çalışmada da literatürdekine benzer şekilde PİP-TAZ kullanımı ile ilişkili olabilecek yanlış pozitif sonuçlar izlenmiştir (79,80). Ancak serum örneklerinin saklanarak çalışılması nedeniyle, eş zamanlı olarak PİP-TAZ flakonlarının içeriğinin çalışılması mümkün olmamıştır.

Değişik eşik değerlerinin kullanılması ve hasta popülasyonlarının aynı olmaması, GM yönteminin değerlendirildiği çalışma sonuçlarındaki değişkenliğe katkıda bulunmaktadır (81,82) (Tablo 5.2). *Platelia®* kitinin üretici firması 1.5 değerini eşik değer olarak kabul ederken, yöntem Amerika Birleşik Devletleri'nde 0.5 değeri için onay almıştır (77).

Toplam 545 serum örneğinde çalışılan sandviç ELISA yöntemi, kabul edilen değişik eşik değerlerine göre duyarlılık ve özgüllük bakımından farklılık göstermiştir. Yöntem en yüksek doğruluğa eşik değeri olarak 1.0 alınarak ardışık 2 serum GM pozitifliği arandığında ulaşmıştır. Bu durumda bile duyarlılık %52.4, özgüllük %70.3 idi. Eşik değerinin 0.7'ye indirilmesiyle duyarlılık ve özgüllük için olan bu değerler tersine döndü. Eşik değeri 0.5' e dahi indirilse ardışık iki pozitiflik arandığında duyarlılık ancak %80.9'a çıkmıştır. Tek değer pozitiflik yeterli kabul edildiğinde, 0.5 eşik değerinde %100 duyarlılık elde edilmekte ancak özgüllük %13.5'a düşmektedir. Hasta grubundan düşük olasılıklılar dışlandığında, duyarlılık ardışık pozitiflik arandığında 1.0 eşik değeri için %60'a, tek değer pozitiflikte 1.0 eşik değerinde %80'e, 0.7 değerinde de %100'e çıkmaktaydı. Bu veriler doğrultusunda bu hasta grubunda GM antijen testi için en uygun eşik değeri 1.0 olarak görülmektedir. Tek veya ardışık pozitiflik istenmesi durumunda ve düşük olasılık grubun dahil edilmesi veya dışlanması durumunda duyarlılık yaklaşık %50 ve %80 arasında değişmektedir. Özgüllük %80'in üzerine çıkamamakta, tek değer pozitiflik aranması durumunda özgüllük kabul edilemeyecek düzeylere inmektedir.

Tablo 5.2. Literatürde GM ELISA yönteminin duyarlılık ve özgüllüğü

Referans	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Yorum
Yoo ve ark, 2005 (83)	86	78	NPA tedavisine cevap vermeyen hematolojik malignansili hastalar izlenmiş. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı grup hasta kabul edilmiş. Eşik değeri 0.5 ve üzeri olarak alınmış.
Buchheidt ve ark, 2004 (84)	33.3	98.9	Hematolojik malignansili hastalar izlenmiş. En az iki değer 1.0 ve üzerinde ise pozitif kabul edilmiş.
Marr ve ark, 2004 (85)	54.2	74.4	Kemik iliği transplantasyon hastaları izlenmiş. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı grup hasta kabul edilmiş. Duyarlılık 1.0, özgüllük 0.5 eşik değerine göre hesaplanmıştır.
Becker ve ark, 2003 (86)	47	93	BT ile yönlendirilmiş BAL örnekleri alınmış. Eşik değeri 1.0 kabul edilmiş.
Maertens ve ark, 2001 (53)	89.7	98.1	Yüksek olasılıklı hematolojik hastalar alınmış. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklılar hasta, 1.5 ve üzeri ardışık değerler pozitif kabul edilmiş
Pinel ve ark, 2003 (51)	41.1	99.6	İA riski olan hastalar izlenmiş. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA'sı olanlar hasta, 1.0 ve üzeri ardışık değerler pozitif kabul edilmiş
Maertens ve ark, 1999 (52)	92.6	95.4	Kültür ve histoloji ile doğrulanmış hastalar izlenmiş, 1.0 ve üzeri değerler pozitif kabul edilmiş
Sulahian ve ark, 1996 (54)	82.5	81.0* 98.7**	*Kemik iliği transpl. alıcısı. **Diğer hasta gruplarında. Eşik değer 0.8 kabul edilmiş.
Verweij ve ark, 1995 (48)	90	84	Ardışık 1.0 ve üzeri değerler pozitif kabul edilmiş.

Literatür bilgileriyle karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllük değerlerinin düşük olduğu görülmektedir. Duyarlılıktaki düşüklüğün olası nedenleri aşağıda tartışılmıştır:

- Galaktomannaneminin kinetiği değişkendir (78). Bazı hastalarda venöz giriş yerindeki sorunlar veya hastanın onayının olmaması nedeniyle düzenli aralıklarla örnekleme yapılamamış olması pozitif serum düzeylerinin atlanmasına yol açmış olabilir. Özellikle ardışık pozitiflik arandığında, örnekleme zamanlarının arasının açılması duyarlılığı düşürecektir.
- Çalışma popülasyonundaki hastaların altta yatan hastalıklarının farklı olması, kiminde kaviter akciğer hastalığı ile giden kronik infeksiyon bulunması GM salınımını ve dolayısıyla serum düzeylerini değiştirmiş olabilir. Her ne kadar İA

açısından yüksek riskli popülasyon hedeflenmişse de bazı hastaların nötropeniye girmemesi veya nötropeni sürelerinin kısa olması nedeniyle çalışmadan çıkarılması, çalışmaya dahil edilen hastaların da risk yönünden homojen bir grup oluşturmadığını düşündürmektedir.

- Hastalardan alınan kanların her defasında bekletilmeden laboratuvara götürülecek serumun işlenmesi mümkün olmamıştır. Transporttaki bu değişkenlik ve kanların beklemesi yanlış sonuçlara yol açmış olabilir.
- Serum anti-*Aspergillus* antikor pozitifliğinin GM antijeni ile bağlanarak ELISA yönteminde yalancı negatifliklere yol açabileceği bildirilmiştir (78). Çalışmamızdaki hasta grubu da büyük olasılıkla daha önce *Aspergillus* ile karşılaşmış olan ve antikor üretmiş olabilecek bir gruptu. Serum anti-*Aspergillus* antikor ölçümleri yapılamadığından bu olasılık kanıtlanamamaktadır.
- Amfoterisin B tedavisi GM salınımını azaltabilir (51). Düşük olasılıklı ve İA olmayan gruptaki yüksek ampirik amfoterisin B kullanılma oranı göz önüne alındığında subklinik infeksiyonu olan hastalarda GM düzeyleri baskılanmış olabilir.

Serum GM ölçümlerinde yalancı pozitif sonuçlara yol açabilecek ve dolayısıyla yöntemin özgüllüğünü azaltabilecek bazı faktörler ise şöyledir:

- Çalışma yürütüldüğü sırada İç Hastalıkları servislerinde ve hastane genelinde renovasyon çalışmaları yürütülmekteydi. Hastaların birçoğu hava filtersi olmayan 2, 3 ve hatta 6 kişilik odalarda izlendi. Bu nedenle bu hastaların *Aspergillus* ile kolonize ve infekte olma olasılıkları çok yüksekti.
- Hastaların gastrointestinal sistemlerinin *Aspergillus* ile kontamine olmasıyla transmukozal GM salınımı bildirilmiştir (9). Tanı gayta kültürleri ve gaytada antijen bakılması ile konabilir (9,52). Aynı zamanda yiyeceklerin kontaminasyonu da yalancı GM pozitifliğine yol açabilir. Polisakkarit yapısında olmasından dolayı ısıya dayanıklı olan GM antijeni yiyecekler içinde yapısını koruyarak bu yolla da gastrointestinal kaynaklı yalancı pozitifliğe yol açabilir (9). Bizim çalışma popülasyonumuzda da kontaminasyon (doğrudan veya yiyecek aracılıklı) ve hastaların %57'sinde en az bir defa görülen ishal ataklarının mukozal bütünlüğü bozması beraber göz önüne alındığında yüksek yalancı pozitifliği açıklayabilir.

- *Aspergillus* ile kontamine olmuş kan ve serum örneklerinde mantar üreyerek GM salınımına yol açabilir (77), bu nedenle uygun zamanda laboratuvara ulaştırılamayan kan örneklerinde yalancı yüksek sonuçlar elde edilmiş olabilir.
- Son olarak da, yalancı pozitif olarak nitelendirilen olgularda subklinik bir odak atlanmış olabilir. Çalışmada BT görüntülemesindeki gecikmeler ve histolojik tanı yöntemlerinin kullanılamamış olması hastalık olmadığını düşündüğümüz grupta gerçek hastalar olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma GM düzeylerinin anlamlılığını test etmek için düzenlenenmiş olduğundan EORTC-MSG kriterlerinde yer alan serum GM düzey pozitifliği hastaları sınıflandırırken bir kriter olarak alınmamıştır (81). Öte yandan, hastalarımızdan mikrobiyolojik ve histolojik incelemeler için örnek ve biyopsilerin çok nadir alınması, görüntülemedeki eksiklikler ve gecikmeler bu çalışmada GM antijen testinin doğruluğunu etkileyen en önemli faktörlerdir. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA sayısının düşük olması, postmortem incelemeler olmadığı için tanıların doğrulanamaması, antemortem hastaların durumları genellikle invazif işlemlere elvermediği için kanıtlanmış İA tanısı konulamaması, tüm hastalarda çok düzenli serum örneklemesinin mümkün olmaması çalışmanın kısıtlıklarıdır.

Tek kanıtlanmış İA olgusunu geriye dönük olarak incelediğimizde hastanın yataşından itibaren eşik değerinin üzerinde GM değerlerinin olduğunu, ilk nötropeni epizodunda GM düzeyinin giderek artarak 14 indeks değere ulaştığı görüldü. Ancak bu ilk NPA epizodunda toraks ve sinüs BT görüntülemesi olmayan hasta amfoterisin B de almamaktaydı. Akciğer grafisinde yama tarzında infiltrasyon olması sebebiyle PCP düşünülerek trimetoprim-sulfometaksazol verilmekteydi. Yataşından yaklaşık 1 ay sonra amfoterisin B başlanan ve toraks BT çekilen hastanın BT'sinde efüzyon, nodül ve kavite rapor edilmişti. Amfoterisin B tedavisi altında GM düzeylerinde düşme olmasına rağmen, eşik değerinin üzerinde seyreden hastanın ikinci nötropeni epizodu sırasında amfoterisin B almaya devam ederken GM düzeylerinin tekrar yükselmeye başladığı görüldü. Toraks BT'sinden yaklaşık 1.5 ay sonra çekilen sinüs BT'sinde sinüs duvarlarında fungal infeksiyonla uyumlu destrüksiyon izlendi ve burun içinden alınan biyopside *Aspergillus* hifleri histolojik olarak gösterildi. Hasta 80. günde eksitus oldu. Bu hastanın serum GM düzeyleri düzenli aralıklarla izlenseydi ve eş zamanlı çalışılarak sonuç verilseydi görüntülemenin erken dönemde yapılması ve antifungal tedavi başlanması gündeme gelebilirdi; hastanın tanı ve tedavisini, dolayısıyla seyrini ve belki de sonucu etkileyebilirdi.

Yöntemin duyarlılığı yükseldikçe erken dönemde İA'yı yakalama şansı artmaktadır, ancak beraberinde özgüllük düşüğü için yapılacak tanışal girişimler ve preemptif tedavide gereksiz uygulamalar söz konusu olabilmektedir (81). Testin güvenilirliğinin değerlendirilmesi için daha geniş, ante- veya postmortem patolojik inceleme ve kültür kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. Ancak gene de özellikle yüksek riskli hastalarda erken tanı ve preemptif tedavinin planlanması açısından umut vericidir. Haftada iki kez örneklemeye yapılması yeterli ve maliyet-etkin gözükmektedir (78). *Aspergillus*'un in vivo özelliklerinin ve抗原lerinin in vitro özelliklerinin daha iyi anlaşılması yanlış negatif ve pozitif sonuçların nedenini bulmamızı sağlayacaktır (78). Aynıörnekten tekrar çalışmanın bile yanlış sonuçları önleyebilecegi söylenmektedir (87). Yanlış pozitif olarak değerlendirdiğimiz olgularda gizli kalmış bir fungal infeksiyon dışlanamamaktadır (88). Aynı şekilde düşük olasılıklı İA tanısında kullanılan klinik parametrelerin özgüllüğü oldukça düşüktür, bu nedenle çalışmalarda bu grubu hasta grubuna katip katmama konusunda tereddütler vardır (78).

Göründüğü üzere hastanemizde yatan yüksek riskli hematolojik hastaların NPA atakları sırasında yüksek oranda empirik amfoterisin B tedavisi uygulanmaktadır. Toraks BT ile görüntüleme oranı düşük olmamasına rağmen, büyük olasılıkla görüntüleme tetkiki istenmesindeki gecikmelerden ve mikrobiyolojik kanıtlardaki yetersizlikten dolayı İPA tanısı erken dönemde konamamakta veya dışlanamamaktadır. Bu da amfoterisin B tedavisinin preemptif bir yaklaşım yerine empirik yaklaşımla verilmesine yol açmaktadır. Düşük olasılıklı hastalarda gereksiz tedavi veya yüksek olasılıklı hastalarda gecikmiş tedavi bu yaklaşımın sonucudur. Olgu serimizdeki kanıtlanmış İA olgusundan çıkaracağımız ders erken ve doğru antifungal tedavinin hayatı önem arz etmesidir. GM抗原 düzeylerinin yüksek riskli hastalarda rutin ve seri aralıklarla ölçümü, diğer klinik parametrelerin yanında preemptif tedavinin en önemli yönlendiricisi olacaktır. Ancak GM düzey ölçümleri karar verme aşamasında kullanılırken yalancı negatiflik ve pozitiflik her hastanın kendi özelliklerine ve risklerine göre değerlendirilmelidir. Belki de en doğru yaklaşım, serum GM düzeylerinin düzenli izlemi, değerlerde artış saptandığı anda ya da artış olmasa bile ateşi devam eden nötropenik hastalarda hemen HRCT çekilmesi, İA düşündüren bir bulgu varlığında antifungal tedaviye başlanması, BT normal ise hastanın GM ELISA ve haftalık BT'lerle izlemidir.

Sonuçlar

Yüksek riskli hematolojik malignansili hastalarda İA tanısı konulmasında belirsizlikler ve zorluklar mevcuttur. Bir çok hasta, İA lehine kanıt olmamasına rağmen, uzamış ve geniş kapsamlı antibakteriyel tedaviye cevapsız NPA nedeniyle ampirik antifungal tedavi almaktadır. Gereksiz amfoterisin B tedavisi hastaları yan etki, sağlık kuruluşlarını ve devleti maliyet yükü altına sokmaktadır. Tanıyı ve preemptif tedaviyi yönlendirecek, tedaviye cevabin izlenmesine yardımcı olacak bir klinik belirteç olarak serum GM antijen ölçümleri umut vericidir. Yöntemin güvenirliliğinin arttırılması için *Aspergillus* ve hastaya ait faktörlerin bu antijenin salınımını ne yönde etkilediğinin bilinmesi, yöntemin standardizasyonun (özellikle örnekleme ve saklanma aşamasında) sağlanması ve aynı tanımlamalara göre gruplanmış daha homojen hasta grupları üzerinde geniş kontrollü çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Öneriler:

1. Düzenli serum örneklemesi yapılması ve ardışık pozitifliklerin anlamlı kabul edilmesi, serum GM antijen ölçümü yönteminin doğruluğunu artırmaktadır.
2. Yöntemin güvenirliliğinin artırılması için kullanımın fungal infeksiyon açısından klinik olarak yüksek riskli hasta populasyonuna sınırlanması önemlidir.
3. Duyarlılık arttırmak isteniyorsa, özgüllükten bir miktar ödün verilerek eşik 0.7'ye çekilebilir. Tek değer pozitifliğin kabul edilmesi durumunda da bu eşik değerinde hemen hemen tüm İA'lar yakalanmaktadır, ancak düşük özgüllüğün getirecekleri ve İA tanısının kaçırılmasının riskleri kâr-zarar hesabı ile tartılmalıdır. Fungal infeksiyonun yüksek mortalitesi göz önüne alındığında ve yeni, güvenilir ve daha az yan etkili ilaçların kullanıma girmiş olması nedeniyle ampirik preemptif tedavi eşiği düşürülebilir.
4. Gereksiz antifungal tedavinin ve tanışal tetkiklerin getirileri göz önüne alındığında, preemptif tedavi verilecek hasta popülasyonunun sınırlanması istenirse eşik 1.0 olarak kabul edilebilir.
5. Üretici firmanın önerdiği 1.5 eşik değerinde duyarlılık hem ardışık hem de tek değer pozitiflikler için kabul edilemeyecek derecede düşüktür.

6. Testin yanlış pozitif olabileceği penisilin türevi antibiyotik kullanımı, mukozit, diğer funguslar ve bakterilerle çapraz reaksiyon gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.
7. İA açısından yüksek riskli hastalarda olabildiğince mikrobiyolojik tanıya ulaşılmaya çalışılmalı, kültür ve histopatoloji bulguları görüntüleme bulgularını desteklemelidir. Antemortem tanının olası olmadığı durumlarda, postmortem tanıya ulaşılmaya çalışılmalıdır. Bu sayede klinik deneyim artarak ampirik antifungal tedavi azaltılabilir ve klinikte şüphelenilmeyen tanılar konabilir.
8. Hastaların GM ELISA ile izlemi, preemptif tedavi için tek yöntem olmamalı, erken tanı için diğer yöntemler (görüntüleme, PCR) de kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mackenzie DW. *Aspergillus* in man. In:Vanden Bossche H, Mackenzie DWR, Cauwenbergh G, eds. Proceedings of the Second International Symposium on Topics in Mycology. Antwerp, Belgium:University of Antwerp; 1987:1-8.
2. Rankin N. Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy. Br Med J 1953;183: 918-9.
3. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, ve ark. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. J Infect. 1996;33(1):23-32.
4. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systemic review of the literature. Clin Infect Dis 2001; 32: 358-366.
5. Kaiser L, Huguenin T, Lew PD, Chapuis B, Pitlet D. Invasive aspergillosis: clinical features of 35 proven cases in a single institution. Medicine 1998; 77: 188-94.
6. Denning WD. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 1996;23: 608-15.
7. Kume H, Yamazaki T, Abe M, Tanuma H, Okudaira M, Okayasu I. Increase in aspergillosis and severe mycotic infection in patients with leukemia and MDS: comparison of the data from the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan in 1989, 1993 and 1997. Pathol Int 2003; 53: 744-750.
8. Patterson TF. *Aspergillus* species. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Cilt 2(Ed. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R)de, Churchill, Livingstone, 2005, s. 2958-2973.
9. Ansorg R, Boom R, Rath PM. Detection of galactomannan antigen in foods and antibiotics. Mycoses 1997; 40: 353-357.
10. Sigler L, Verweij PE. *Aspergillus*, *Fusarium* and other opportunistic Moniliaceous fungi. Manual of Clinical Microbiology 8. Baskı Cilt 2 (Ed. Murray P, Baron EJ, Fallar MA, Yolken RH, Jorgensen JH) de, American Society of Microbiology Pres, Washington DC, 2003, s.1726-1760.
11. Vartivarian SE. Virulence properties and nonimmune pathogenetic mechanisms of fungi. Clin Infect Dis 1992;14 (suppl 1):30-6.

12. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: An update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 161-172.
13. Ng TT, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp.: implications for pathogenesis. *Microbiology*. 1994 Sep;140 (Pt 9):2475-9.
14. Ribaud P, Chastang C, Latge JP ve ark. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogenic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 322-330.
15. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 1998;26(4):781-803.
16. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: the major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1984;100(3):345-51.
17. Schwartz RS, Mackintosh FR, Schrier SL, Greenberg P. Multivariate analysis of factors associated with fungal disease during remission induction therapy for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1984;53:411-419.
18. Guiot HFL, Fibbe WE, van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994;18:525-32.
19. Wald A, Leisenring W, Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of aspergillosis in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175(6): 1459-66.
20. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34(1): 55-69.
21. Rhame FS, Streifel AJ, Kersey JH Jr, McGlave PB. Extrinsic risk factors for pneumonia in the patient at high risk of infection. *Am J Med*. 1984 15;76(5A):42-52.
22. Adriuzzo- Harris DJ, Harkin TJ, McGuinness G, Naidich DP, Rom WN. Pulmonary aspergilloma and AIDS. *Chest* 1997;111:612-18.
23. Stevens D, Kan V, Judson MA, ve ark. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000;30: 696-709

24. Talbot GH, Huang A, Provencher M. Invasive aspergillus rhinosinusitis in patients with acute leukemia. *Rev Infect Dis.* 1991;13(2):219-32.
25. McGill TJ, Simpson G, Healy GB. Fulminant aspergillosis of the nose and paranasal sinuses: a new clinical entity. *Laryngoscope.* 1980;90(5 Pt 1):748-54.
26. Dupont B, Richardson M, Verweij PE, Meiss FGM. Invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2000;38 (suppl 1): 215-224.
27. Logan PM, Primack SL, Miller R, Müller NL. Invasive aspergillosis of airways: Radiographic, CT, and pathologic findings. *Radiology* 1994; 193:383-388.
28. Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2.121 published cases. *Rev Infect Dis* 1990;12: 1147-1201.
29. Vogeser M, Wanders A, Haas A, Ruckdeschel G. A four year review of fatal aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999;18:42-45.
30. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (suppl s1): 11-19.
31. Ascioglu S, Rex JH, Pauw B, ve ark. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants. An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
32. Wright JA, Bradfield SM, Park JR, Hawkins DS. Prolonged Survival After Invasive Aspergillosis: A Single-Institution Review of 11 Cases. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2003;25(4):286-291.
33. Eibl M, Auer HW, Zinne-Cerwenka W, Sill H, Dornbusch HJ, Linkesch W. High risk AML complicated by pulmonary aspergillosis: successful treatment with nonmyeloablative stem cell transplantation and long-term administration of voriconazole. *Ann Hematol* 2004;83:133-136.
34. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, ve ark. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34(6):730-51. Epub 2002 Feb 13.
35. Marino IR, Panarello G, Singh N. Efficacy of Aspergillus galactomannan-directed preemptive therapy for the prevention of invasive aspergillosis in organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2002;4(4):226-7.

36. Singh N. Preemptive Therapy Versus Universal Prophylaxis with Ganciclovir for Cytomegalovirus in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:742–51.
37. Severens JL, Donnelly JP, Meis JFGM, Robbe PF, Pauw BD, Verweij PE. Two strategies for managing invasive aspergillosis: A detection analysis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1148-54.
38. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, ve ark. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001;19:253-259.
39. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol* 2002; 43: 292-298.
40. Erjavec Z, Verweij PE. Recent progress in the diagnosis of fungal infections in the immunocompromised host. *Drug Resist Updat* 2002; 5: 3-10.
41. Reiss E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancope RM. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Medical Mycol* 2000;38(suppl 1):147-159.
42. Obayashi T, Yoshida M, Mori T, ve ark. Plasma (1-->3)-beta-D-glucan measurement in diagnosis of invasive deep mycosis and fungal febrile episodes. *Lancet* 1995;345(8941):17-20.
43. Bernard M, Latge JP. *Aspergillus fumigatus* cell wall:composition and biosynthesis. *Med Mycol* 2001;39(Suppl 1):9-17.
44. Andrews CP, Weiner MH. Aspergillus antigen detection in bronchoalveolar lavage fluid from patients with invasive aspergillosis and aspergillomas. *Am J Med.* 1982;73(3):372-80.
45. Richardson MD, Kokki MH. New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. *Ann Med.* 1999 Oct;31(5):327-35.
46. Bennett JE, Powers J, Walsh T, ve ark. Forum report: issues in clinical trials of empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 3):S117-22.
47. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999;12(2):310-50.

48. Verweij PE, Stynen D, Rijs AJ, de Pauw BE, Hoogkamp-Korstanje JA, Meis JF. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with Pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1995;33(7):1912-4.
49. Stynen D, Goris A, Sarfati J, Latge JP. A new sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay to detect galactofuran in patients with invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1995;33(2):497-500.
50. Verweij PE, Erjavec Z, Sluiters W, ve ark. Detection of antigen in sera of patients with invasive aspergillosis: intra- and interlaboratory reproducibility. The Dutch Interuniversity Working Party for Invasive Mycoses. *J Clin Microbiol*. 1998;36(6):1612-6.
51. Pinel C, Fricker-Hidalgo H, Lebeau B, ve ark. Detection of circulating *Aspergillus fumigatus* galactomannan: value and limits of the Platelia test for diagnosing invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2003;41(5):2184-6.
52. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, ve ark. Autopsy-controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for hematological patients at risk for invasive Aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37(10):3223-8.
53. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, Van Eldere J, Boogaerts M. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001;97(6):1604-10.
54. Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, ve ark. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15(2) : 139-45.
55. Siemann M, Koch-Dorfner M, Gaude M. False-positive results in premature infants with the Platelia *Aspergillus* sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *Mycoses* 1998;41(9-10):373-7.

56. Swanink CM, Meis JF, Rijs AJ, Donnelly JP, Verweij PE. Specificity of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting *Aspergillus galactomannan*. *J Clin Microbiol* 1997;35(1):257-60.
57. Singh N, Obman A, Husain S, Aspinall S, Mietzner S, Stout JE. Reactivity of platelia *Aspergillus galactomannan* antigen with piperacillin-tazobactam: clinical implications based on achievable concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):1989-92.
58. Walsh TJ, Shoham S, Petraitene R, Sein T, Schaufele R, Kelaher A, Murray H, Mya-San C, Bacher J, Petraitis V. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* 2004;42(10):4744-8.
59. Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for *aspergillus* antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med*. 2003 Dec 11;349(24):2366-7.
60. Mattei D, Rapezzi D, Mordini N, ve ark. False-positive *Aspergillus galactomannan* enzyme-linked immunosorbent assay results in vivo during amoxicillin-clavulanic acid treatment. *J Clin Microbiol* 2004;42(11):5362-3.
61. Wheat LJ. Rapid diagnosis of invasive aspergillosis by antigen detection. *Transpl Infect Dis* 2003;5:158-166.
62. Mennink-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
63. Bretagne S, Costa JM, Bart-Delabesse E, Dhedin N, Rieux C, Cordonnier C. Comparison of serum galactomannan antigen detection and competitive polymerase chain reaction for diagnosing invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998;26(6):1407-12.
64. Jones BL, McLintock LA. Impact of diagnostic markers on early antifungal therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2003;16:521-526

65. Patterson TF, Miniter P, Patterson JE, Rappeport JM, Andriole VT. Aspergillus antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 1995;171(6):1553-8.
66. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis* 2002;34:939-43.
67. Yamakami Y, Hashimoto A, Yamagata E, et al. Evaluation of PCR for detection of DNA specific *Aspergillus* species in sera of patients with various forms of pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1998;36(12):3619-3623.
68. Spiess B, Buchheidt D, Baust C, et al. Development of a LightCycler PCR assay for detection and quantification of *Aspergillus fumigatus* DNA in clinical samples from neutropenic patients. *J Clin Microbiol* 2003;41(5):1811-1818.
69. Kami M, Fukui T, Ogawa S, et al. Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001;23:1504-12.
70. Costa C, Costa JM, Desterke C, et al. Real-time PCR coupled with automated DNA extraction and detection of galactomannan antigen in serum by enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2002;40(6):2224-2227.
71. Kawamura S, Maesaki S, Noda T, et al. Comparison between PCR and detection of antigen in sera for diagnosis of pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37(1):218-220.
72. Bretagne S, Costa JM, Marmorat-Khuong A, Poron F, Cordonnier C, Vidaud M, Fleury-Feith J. Detection of *Aspergillus* species DNA in bronchoalveolar lavage samples by competitive PCR. *J Clin Microbiol*. 1995;33(5):1164-8.
73. Buchheidt D, Baust C, Skladny H, et al. Detection of *Aspergillus* species in blood and bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients by means of 2-step polymerase chain reaction: clinical results. *Clin Infect Dis* 2001;33:428-35.
74. Gerson SL, Talnot GH, Hurwitz S, Lusk EJ, Strom BL, Cassileth PA. Discriminant scorecard for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Am J Med* 1985;79:57-64.

75. Sparrelid E, Hagglund H, Remberger M, Ringden O, Lonnqvist B, Ljungman P, Andersson J. Bacteraemia during the aplastic phase after allogeneic bone marrow transplantation is associated with early death from invasive fungal infection. *Bone Marrow Transplant.* 1998 Oct;22(8):795-800.
76. Uzun Ö, Akalin HE, Hayran M, Ünal S. Factors influencing prognosis in bacteremia due to Gram-negative organisms: evaluation of 448 episodes in a Turkish university hospital. *Clin Infect Dis* 1992;15:866-73.
77. Mennink-Kersten MASH, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
78. Singh N, Obman A, Husain S, Aspinall S, Mietzner S, Stout JE. Reactivity of platelet *Aspergillus* galactomannan antigen with piperacillin-tazobactam: clinical implications based on achievable concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(6):1989-1992.
79. Adam O, Auperin A, Wilquin F, Bourhis JH, Gachot B, Chachaty E. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus* galactomannan antigen test result with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2004;38:917-20.
80. Maertens J, Theunissen K, Verbeken E, Lagrou K, Verhaegen J, Boogaerts M, ve ark. Prospective clinical evaluation of lower cut-offs for galactomannan detection in adult neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;126:852-860.
81. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, ve ark. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1→3)- β -D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004;42(6):2733-2741.
82. Yoo JH, Choi JH, Choi SM, ve ark. Application of nucleic acid sequence-based amplification for diagnosis of and monitoring the clinical course of invasive aspergillosis in patients with hematologic diseases. *Clin Infect Dis* 2005;40:392-8.
83. Buchheidt D, Hummel M, Schleiermacher D, ve ark. Prospective clinical evaluation of a Light-Cycler-mediated polymerase chain reaction assay, a nested-

PCR assay and a galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay for detection of aspergillosis in neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* 2004;125:196-202.

84. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004;190:641-9.

85. Becker MJ, Lugtenburg EJ, Cornelissen JJ, van Der SC, Hoogsteden HC, de Marie S. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol* 2003;121:448-57.

86. Wingard JR, Leather H. A new era of antifungal therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;10:73-90.

87. Maertens J, van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002;186:1297-1306.

EK 1:**BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAY FORMU**

Kanser hastalarında derin mantar infeksiyonlarının tanısıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmayı adı "Yüksek riskli kanser hastalarında invaziv aspergillosis ve kandidiyasis tanı ve izleminde fluoresans rezonans enerji transferi (FRET) ve fluorometrik ısı döngü sistemi (light cycler) kullanarak yapılan fungal DNA kantitasyonunun serum D-arabinitol ve galaktomannan düzey tayini ve karşılaştırılması"dır.

Kanser tedavisindeki gelişmeler ve yoğun destekleyici tedavi ile bu hastaların yaşam sürelerinin uzaması, dokulara yayılım gösteren (invaziv) mantar infeksiyonlarına bağlı ciddi sağlık sorunlarına ve ölümlere neden olmaktadır. Bu hastalıklarda en sık rastlanan etkenler "kandida" ve "aspergillus" adı verilen mantarlardır. Bu infeksiyonların başarılı tedavisinin önündeki en önemli engel tanı konulmasındaki güçlüğtür. Bunun temel nedenleri, klinik belirtilerin karakteristik olmayışı, örnek alınmasındaki zorluk ve eldeki tanı yöntemlerinin yetersiz kalmasıdır. Tanı konulmasındaki bu güçlükler başarılı bir tedavi uygulanmasını da engellemektedir.

Son yıllarda invaziv mantar infeksiyonlarının tanısına yönelik önemli gelişmeler olmuştur. Kuantitatif niteliği de olan bu yöntemlerle hem tanı konulması hem de tedaviye yanıtın izlenmesi söz konusu olabilecektir. Bu amaçla, kandida cinsi mantarlara özgü olan "D-arabinitol" ve aspergillusa özgü olan "galaktomannan" adı verilen ürünler hasta serumunda ölçülecek tanıda kullanılmaktadır. Bu serolojik tanıının yanısıra, moleküler yöntemlerle ("real-time" PCR) ile mantarların saptanabileceği, hatta miktarının belirlenebileceğine ilişkin bilimsel yayınlar vardır. Bütün bu gelişmeler, invaziv mantar infeksiyonlarının yüksek-risk taşıyan hasta grubunda erken tanısına, tedavinin uygun bir şekilde planlanmasına katkıda bulunabilecektir.

Bu çalışmada hematolojik malignitesi olan ve kemoterapi için Hacettepe Üniversitesi Hastanesine yatan erişkin hastalarda hematojen kandida ve invaziv aspergillus infeksiyonlarının tanısında serum galaktomannan, serum D-arabinitol ve "real-time" PCR ile seri halde izlenerek tanı ve tedavi izlemindeki yerinin karşılaştırılması planlanmıştır

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki, bu araştırmaya katıldıktan sonra katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanır. Eğer çalışmaya katılmayı kabul ederseniz, hastaneye yatişinizden başlayarak taburcu olana dek, (derin mantar infeksiyonu saptanmışsa doktorunuzun uygun olacağı aralıklarla daha uzun süre) haftada iki gün kolumuzdan 20 ml kan almamız gerekmektedir. Bu kandan yukarıda söz edilen mantarların ürünleri saptanacak ve moleküler inceleme yapılacaktır. Size daha az zahmet vermesi için, hastalığınızın takibi için gereken kan tetkiklerine yönelik örneklerle birlikte bu örneklerin alınmasına çalışılacaktır. Kan alma sırasında iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması ve enfeksiyon riski vardır.

Alınan kan örneklerinin sonuçları, sizin takip eden doktorunuza bildirilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız takdirde size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacağındır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkınız vardır.

Araştırma sonuçları eğitim ve bilimsel amaçlı olarak kullanılacak, kişisel bilgileriniz korunacaktır. Doğrudan ya da dolaylı olarak araştırmanın uygulanmasından kaynaklanan nedenlerle bir sağlık sorununuz meydana geldiğinde her türlü tıbbi müdahale sağlanacaktır. Araştırma sırasında, araştırmaya ilgili bir sağlık sorunuyla karşılaşığınız takdirde herhangi bir saatte Dr. Ömrüm Uzun'u 305-1296 no.lu telefondan arayabilirsiniz.

Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde bu onam formunun imzalı bir kopyası size verilecektir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Ömrüm Uzun tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılmacı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmESİ sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim*) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşlığında; herhangi bir saatte, hangi araştırcıyı, hangi telefon ve adresten arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başına belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Hastanın adı ve imzası

Tarih

Sorumlu doktorun adı ve imzası

Tarih

Tanığın adı ve imzası

Tarih



EK 2:

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ İNFEKSİYON HASTALIKLARI ÜNİTESİ
SİSTEMİK FUNGAL İNFEKSİYONLAR İZLEM FORMU

Hasta ID No:	İzleme Alma Tarihi: ___ / ___ / ___
Adı : _____	Soyadı : _____
Dosya No : _____	Cinsiyet : <input type="checkbox"/> Kadın <input type="checkbox"/> Erkek
Doğum Tarihi: ___ / ___ / ___	

YATTIĞI SERVİSLER

Hastaneye yatis tarihi: ___ / ___ / ___	Yattiği Servis/Oda no: ___ / ___ (1)
Yer değişikliği tarihi: ___ / ___ / ___	Geçtiği Servis/Oda no: ___ / ___ (2)
Yer değişikliği tarihi: ___ / ___ / ___	Geçtiği Servis/Oda no: ___ / ___ (3)
Yer değişikliği tarihi: ___ / ___ / ___	Geçtiği Servis/Oda no: ___ / ___ (4)

ALTTA YATAN HASTALIKLAR

- | | |
|---------------------------------|------------------|
| 1) Altta yatan hastalık : _____ | Tanı yılı: _____ |
| 2) Altta yatan hastalık : _____ | Tanı yılı: _____ |
| 3) Altta yatan hastalık : _____ | Tanı yılı: _____ |
| 4) Altta yatan hastalık : _____ | Tanı yılı: _____ |

RİSK FAKTORLERİ

Son 30 günde kemoterapi:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Kemoterapi şeması:	Başlangıç tarihi: ___ / ___ / ___	
Son 1 yıl içinde BMT/PBSCT:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
BMT/PBSCT türü:	Allo-BMT HLA match: _____	
Son 30 günde kortikosteroid:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Kortikosteroid dozu: ___ mg/gün (Prednisolon eşdegeri)	Kortikosteroid süresi: ___ gün	
Son 30 günde TPN:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
Son 30 günde antimikrobiyal:	<input type="checkbox"/> Var	<input type="checkbox"/> Yok
1) _____	2) _____	3) _____
4) _____	5) _____	6) _____

KLİNİK BULGULAR

	Başlangıç tarihi	Bitiş tarihi	Grade
<input type="checkbox"/> Mukozit	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Diyare	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Burun tikanıklığı	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Burunda eskar	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Periorbital şişlik	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Maksiller hassasiyet	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Sert damakta nekrotik lezyon	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Fokal nörolojik belirtiler	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Papüler deri lezyonları	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Nekrotik deri lezyonu	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Öksürük	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Hemoptizi	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Dispne	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Plöretik ağrı	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> Plevral frotman	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
<input type="checkbox"/> ALT yüksekliği	___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	_____
Yüksek ALT nedeni: _____			

HEMATOLOJİ

	Tarih	WBC	ANC		Tarih	WBC	ANC
1	___ / ___ / ___			16	___ / ___ / ___		
2	___ / ___ / ___			17	___ / ___ / ___		
3	___ / ___ / ___			18	___ / ___ / ___		
4	___ / ___ / ___			19	___ / ___ / ___		
5	___ / ___ / ___			20	___ / ___ / ___		
6	___ / ___ / ___			21	___ / ___ / ___		
7	___ / ___ / ___			22	___ / ___ / ___		
8	___ / ___ / ___			23	___ / ___ / ___		
9	___ / ___ / ___			24	___ / ___ / ___		
10	___ / ___ / ___			25	___ / ___ / ___		
11	___ / ___ / ___			26	___ / ___ / ___		
12	___ / ___ / ___			27	___ / ___ / ___		
13	___ / ___ / ___			28	___ / ___ / ___		
14	___ / ___ / ___			29	___ / ___ / ___		
15	___ / ___ / ___			30	___ / ___ / ___		

İNFEKSİYONLAR

No	İnfeksiyon	Tarih	Sonuç
1		___ / ___ / ___	
2		___ / ___ / ___	
3		___ / ___ / ___	
4		___ / ___ / ___	
5		___ / ___ / ___	
6		___ / ___ / ___	

ANTİBİYOTİKLER

No	Antibiyotik	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi	İndikasyon
1		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
2		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
3		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
4		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
5		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
6		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
7		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
8		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
9		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
11		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
12		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
13		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
14		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
15		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	
16		___ / ___ / ___	___ / ___ / ___	

SANTRAL VENÖZ KATETER BİLGİLERİ

<input type="checkbox"/> Santral venöz kateter takılmadı	
1) <input type="checkbox"/> Takılma tarihi: ____ / ____ / ____ Çıkarılma tarihi: ____ / ____ / ____ Uç kültürü: <input type="checkbox"/> Alındı <input type="checkbox"/> Alınmadı	Çıkarılma nedeni: _____ Üreme: _____
2) <input type="checkbox"/> Takılma tarihi: ____ / ____ / ____ Çıkarılma tarihi: ____ / ____ / ____ Uç kültürü: <input type="checkbox"/> Alındı <input type="checkbox"/> Alınmadı	Çıkarılma nedeni: _____ Üreme: _____

KEMOTERAPÖTİK ve Büyüme Faktörleri

No	Kemoterapötik	Başlangıç Tarihi	Bitiş Tarihi
1		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
2		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
3		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
4		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
5		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____
6		____ / ____ / ____	____ / ____ / ____

G-CSF Başlangıç tarihi: ____ / ____ / ____ Bitiş tarihi: ____ / ____ / ____
 GM-CSF Başlangıç tarihi: ____ / ____ / ____ Bitiş tarihi: ____ / ____ / ____

KÜLTÜRLER

Kültür	No	Tarih	Sonuç
İdrar	1	/ /	
	2	/ /	
	3	/ /	
Kan	1	/ /	
	2	/ /	
	3	/ /	
	4	/ /	
	5	/ /	
	6	/ /	
	7	/ /	
	8	/ /	
	9	/ /	
	10	/ /	
	11	/ /	
	12	/ /	
	13	/ /	
	14	/ /	
	15	/ /	
Oral plak yayma	1	/ /	
	2	/ /	
	3	/ /	
Oral plak kültür	1	/ /	
	2	/ /	
	3	/ /	
Sinüs yayma	1	/ /	
	2	/ /	

Sinüs kültür	1	/	/	
	2	/	/	
Diğer yayma:	1	/	/	
	2	/	/	
Diğer kültür:	1	/	/	
	2	/	/	

RADYOLOJİ ve ENDOSKOPİ

Tetkik	No	Tarih	Sonuç
Akciğer grafisi	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
	4	/	/
	5	/	/
	6	/	/
	7	/	/
	8	/	/
	9	/	/
	10	/	/
Sinüs grafisi	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
Sinüs CT	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
Toraks CT	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
Abdomen CT	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
Abdominal USG	1	/	/
	2	/	/
	3	/	/
Diğer radyolojik tetkik:(Belirtiniz)	1	/	/
Endoskopİ	1	/	/
	2	/	/

Klinik seyir yorum:

--