



# 24. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

## **İnvazif Pulmoner Aspergilloz Tanılı Hastalarda Sınıflandırma, Alta Yatan Hastalıklar, Görüntüleme Bulguları, Antifungal Rejimler, Tedavi Değişiklikleri ve Mortalite**

Eda Alp Göker<sup>1</sup>, Atahan Çağatay<sup>2</sup>, Serap Şimşek Yavuz<sup>2</sup>, Haluk Eraksoy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

# Giriş ve Amaç

- İnvazif aspergilloz (İA), aspergillozun en ciddi klinik formudur ve bilinen klasik risk faktörü nötropenidir.
- İA'da hastaların %90'ında akciğer tutulumu olmaktadır ve bu klinik tablo invazif pulmoner aspergilloz (İPA) olarak adlandırılmaktadır.
- Erken dönemde çekilen toraks BT'de anjiyo-invazif ve hava yoluna invazif (bronko-invazif) olmak üzere iki ana tutulum formuyla karşılaşılır.
- Toraks BT her zaman İPA'ya özgü bulgular göstermese de erkenden antifungal tedavi başlanmasına olanak sağlar.
- İPA'nın, yalnız yüksek riskli hasta gruplarında değil düşük riskli hastalarda da görülebilmesi nedeniyle, bu çalışmada İPA kuşkusu ya da tanısıyla antifungal tedavi başlanan tüm hastaların sınıflandırılarak değerlendirilmesi ve lokal epidemiyolojik verilerin belirlenmesi amaçlandı.

# GEREÇ VE YÖNTEMLER

## Çalışma Popülasyonu ve Dizaynı

- İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesinde 2018 yılının Ocak ayından, 2020 yılının Haziran ayına kadar antifungal tedavi başlanan hastalar geriye dönük incelendi.
- Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi üzerinde tüm birimlerde aspergilloz tanısıyla tedavi almış **979 hasta tarandı**.
  - B44.0 (İPA), B44.1 (Pulmoner aspergillozlar, diğer), B44.9 (Aspergilloz, tanımlanmamış) ICD-10 (“International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems”)
  - İPA tanısı dışında terapötik ya da sadece profilaktik antifungal tedavi başlanan hastalar, toraks BT görüntülemesi olmayanlarla 18 yaşın altında olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.
- **İPA kuşkusuyla antifungal tedavi başlanan 160 hasta çalışma kapsamına alındı.**

# GEREÇ VE YÖNTEMLER

## Veri Toplama

Hastalara ait

- Demografik veriler
  - Konak faktörleri
  - Antifungal ilaç kullanımları ve tedaviye yanıtları
  - Antifungal değişimi yapıldıysa nedeni
  - Geçirilmiş İPA öyküleri
  - GM değerleri, mantar kültürü, doku kültürü, histopatoloji ve sitoloji sonuçları
  - Radyoloji uzmanı tarafından onaylanmış toraks BT raporlarıyla ilgili verileri
  - Mortalite ve nedeni kaydedildi.
- 
- İPA tanısı almış hastaların sağ kalım durumları Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi üzerinden en son 2022 yılı haziran ayında güncellenerek sağkalım analizleri yapılması amacıyla kaydedildi.

# GEREÇ VE YÖNTEMLER

## Tanımlar

- Konak faktörleri, radyolojik ve mikrobiyolojik bulgularla hastalar EORTC/MSG 2019’da invazif mantar infeksiyonları için yayımlanmış olgu tanımlama ölçütlerine göre sınıflandırıldı.
  - **Kanıtlanmış İPA:** Altta yatan hastalığından bağımsız olarak, akciğer dokusundan alınan örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde doku hasarı ve hif yapıları görülmesi ve steril olarak alınan örnekte *Aspergillus* üremesi.
  - **Yüksek olasılıklı İPA:** En az 1 konak ölçütü, 1 klinik (radyolojik) ölçüt ve mikolojik kanıt varlığı.
  - **Düşük olasılıklı İPA:** En az 1 konak ölçütü ve 1 klinik (radyolojik) ölçüt varlığı
  - EORTC/MSG ölçütlerini karşılamayan, fakat İPA düşünülerek antifungal başlanan hastalar ise ‘**sınıflandırılmayan**’ grup olarak tanımlandı.

# Giriş

## Konak Faktörleri

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

# Giriş

## Klinik (Radyolojik) Özellikler

Toraks BT'de 4  
bulgudan 1'inin  
varlığı

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

## Mikolojik Kanıtlar

Direkt testlerde aşağıdakilerden biri:

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

İndirekt testler

Plazma, serum, BAL sıvısında GM antijeni saptanması durumunda aşağıdakilerden biri:

1. Serum veya plazma GM  $\geq 1.0$  optik dansite indeksi (ODİ)
2. BAL sıvısında GM  $\geq 1.0$  ODİ
3. Serum veya plazma GM  $\geq 0.7$  ODİ ve BAL sıvısında GM  $\geq 0.8$  ODİ

*Aspergillus* PCR testi pozitifliği saptanması durumunda aşağıdaki ölçütlerden biri:

1. Plazma, serum ya da en az 2 kez ardışık olarak alınmış tam kanda *Aspergillus* PCR testi pozitifliği
2. En az 1 plazma, serum veya tam kan ve 1 BAL sıvısı *Aspergillus* PCR testi pozitifliği
- BAL sıvısında en az 2 kez *Aspergillus* PCR testi pozitifliği

# GEREÇ VE YÖNTEMLER

## Tanımlar

- Toraks BT’de klinik (radyolojik) tanı ölçütü sayılan tek nodül ya da multipl nodüller (halo bulgusu olsun ya da olmasın), kavite, hava-hilal bulgusu, kama şeklinde konsolidasyon varsa bu tutulum **anjiyo-invazif form** olarak sınıflandırıldı.
- Klinik (radyolojik) tanı ölçütü sayılmayan tutulumlar ise **hava yoluna invazif form** olarak sınıflandırıldı.
- Hastaya İPA kuşkusuyla **başlanan ilk antifungal** ajan kaydedildi.
  - Tedavi değişikliği yapıp yapılmadığı, yapıldıysa kaç kez yapıldığı ve değişikliğin nedenleri belirlendi.
- Hasta izlenirken kaybedildiyse **ölüm nedeni**
  - ‘İPA nedeniyle ölüm’
  - ‘altta yatan hastalığın kontrol altına alınamaması nedeniyle ölüm’
  - ‘enfeksiyon dışı komplikasyonlar nedeniyle ölüm’
  - ‘araya giren İPA dışı enfeksiyonların kontrol altına alınamaması nedeniyle ölüm’ olarak sınıflandırıldı.
- İzlenirken kaybedilen hastaların ölüm zamanları hesaplanarak **0-6 ay, 6 ay-1 yıl, >1 yıl** olarak 3 grupta sınıflandırıldı.



# Bulgular

- Araştırmaya 160 İPA tanılı hasta (97 erkek ve 63 kadın) dahil edildi.
- Yaş ortalaması  $51.39 \pm 14.27$  yıl ve ortancası 54 (aralık 19 - 82) yıl olarak saptandı.
- EORTC/MSG ölçütlerine göre; 1 (%0.6) hastada kanıtlanmış (proven) İPA, 51 (%31.9) hastada yüksek olasılıklı (probable) İPA, 87 (%54.4) hastada düşük olasılıklı (possible) İPA ve 21 (%13.1) hastada sınıflandırılmayan İPA vardı.

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

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz.

# Toraks BT Bulgularının Dağılımı

- Toraks BT'de nodüle 127 (%79.4) hastada rastlandı. Kavite 34 (%21.3) hastada görülürken, hiçbir hastada hava-hilal bulgusuna rastlanmadı.

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

BT: Bilgisayarlı tomografi.

# Ek Ha

- Hastaların 120 (%75)'sinde hematolojik tanı vardı.
- Otuz sekiz (%23.8) hastada alojenik HKH nakli, 25 (%15.6) hastada otolog HKH nakli öyküsü vardı.
- Otuz iki (%20) hasta MM, 29 (%18.1) hasta AML ve 22 (%13.8) hasta non-Hodgkin lenfoma tanısıyla izleniyordu.

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

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

# Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı

- Toplam 107 (%66.9) olgu fatal seyretmişti.
- Ortalama ölüm zamanı  $205.28 \pm 286.57$  gün ve ortanca ölüm zamanı 90 (aralık 4 - 1440) gündü.
- Yetmiş altı (%47.5) hasta ilk 6 ayda yaşamını yitirmişti.
- Ölüm nedeni 48 (%30) hastada İPA iken, en sık İPA dışı infeksiyonu 20 (%12.5) hastada ortaya çıkan sepsis oluşturmuştu.

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

\*Bazı hastalarda birden fazla ölüm nedeni/infeksiyon vardı.

İPA: İnvazif pulmoner aspergilloz, CMV: Sitomegalovirus, PCP:

*Pneumocystis jirovecii* pnömonisi, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019.

# İPA Tanısı

- GVHH oranı, kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda daha yüksek bulundu ( $p=0.042$ ).
- Hematolojik tanı oranı, düşük olasılıklı İPA grubunda sınıflandırılmayan İPA grubundan daha yüksek olarak bulundu ( $p=0.001$ ).

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

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

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

# İPA Tanısına Göre Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

- Antifungal tedavi değişimi yapılmayan hastaların oranı, kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda daha düşük olarak bulundu ( $p<0.001$ ).
  - Buna paralel olarak ilk kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamama ( $p=0.001$ ) ve ikinci kullanılan antifungal tedaviye yanıt alınamama ( $p=0.040$ ) oranları, kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan daha yüksek olarak saptandı.
- İkinci tedavide L-AmB kullanım oranı yine kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda diğer gruplardan daha yüksek olarak bulundu ( $p=0.001$ )

Uygulanan Tedavi	Kanıtlanmış & Yüksek Olasılıklı (n=52)	
	Sayı	(%)
<b>Primer antifungal profilaksi</b>	15	(18.8)
Almıyor	37	(71.2)
Flukonazol	5	(9.6)
Mikafungin	1	(1.9)
Posakonazol	9	(17.3)
Vorikonazol	0	-
<b>Sekonder antifungal profilaksi</b>	11	(21.1)
Almıyor	41	(78.8)
Posakonazol	10	(19.2)
Vorikonazol	1	(1.9)
<b>Antifungal tedavi değişimi</b>	37	(71.2)
Yapılmadı	15	(28.8) <sup>a</sup>
Bir kez	27	(51.9)
İki kez	8	(15.4)
Üç kez	2	(3.8)
<b>Tedavide ilk kullanılan antifungal ajan</b>	52	(100)
Kaspofungin	2	(3.8)
L-AmB	24	(46.2)
Mikafungin	1	(1.9)
Vorikonazol	25	(48.1)
<b>Tedavide ilk kullanılan antifungalın değişim nedeni</b>	37	(71.2)
Yapılmadı	15	(28.8)
İlaç etkileşimi	1	(1.9)
İlaç temin edilememesi	0	-
Tedaviye yanıt alınamama	29	(55.8) <sup>a</sup>
Yan etki gelişimi	7	(13.5)

<b>Tedavide ilk kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki</b>	7	(13.5)	11	(12.6)	1	(4.8)	0.369
Alerji	0	-	5	(5.7)	0	-	
Bulantı	1	(1.9)	0	-	0	-	
Görsel halüsinasyon	3	(5.8)	2	(2.3)	0	-	
Hepatotoksisite	2	(3.8)	1	(1.1)	0	-	
Hipotasemi	0	-	2	(2.3)	0	-	
Nefrotoksisite	1	(1.9)	1	(1.1)	1	(4.8)	
<b>Tedavide ikinci kullanılan antifungal ajan</b>	37	(71.2)	30	(34.5)	5	(23.8)	0.001
Kaspofungin	6	(11.5)	9	(10.3)	0	-	
L-AmB	16	(30.8) <sup>a</sup>	11	(12.6) <sup>b</sup>	0	- <sup>b</sup>	
Vorikonazol	13	(25.0)	10	(11.5)	5	(23.8)	
L-AmB + Kaspofungin	1	(1.9)	0	-	0	-	
L-AmB + Anidulafungin	1	(1.9)	0	-	0	-	
<b>Tedavide ikinci kullanılan antifungalın değişim nedeni</b>	10	(19.2)	6	(6.9)	0	-	
Tedaviye yanıt alınamama	8	(15.4) <sup>a</sup>	3	(3.4) <sup>b</sup>	0	- <sup>b</sup>	
Yan etki gelişimi	2	(3.8)	3	(3.4)	0	-	
<b>Tedavide ikinci kullanılan antifungale karşı gelişen yan etki</b>	2	(3.8)	3	(3.4)	0	-	0.570
Alerji	0	-	1	(1.1)	0	-	
Hepatotoksisite	1	(1.9)	0	-	0	-	
Hipotasemi	1	(1.9)	0	-	0	-	
Nefrotoksisite	0	-	2	(2.3)	0	-	
<b>Tedavide üçüncü kullanılan antifungal ajan</b>	10	(19.2)	6	(6.9)	0	-	
Kaspofungin	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	
Düşük doz L-AmB	0	-	1	(1.1)	0	-	
L-AmB	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	0.399
Mikafungin	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	
Vorikonazol	1	(1.9)	1	(1.1)	0	-	
Anidulafungin	0	-	1	(1.1)	0	-	
L-AmB + Kaspofungin	4	(7.7)	0	-	0	-	
Vorikonazol + Kaspofungin	2	(3.8)	0	-	0	-	

# İPA Tanısına Göre Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı

- Kanıtlanmış & yüksek olasılıklı İPA grubunda 36 (%69.2) olgu fatal seyrederken, düşük olasılıklı İPA grubunda 56 (%64.4) olgu ve sınıflandırılmayan İPA grubunda 15 (%71.4) olgu fatal seyretti.

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

\* Bazı hastalarda birden fazla ölüm nedeni/infeksiyon vardı.

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



# Mikolojik Kanıt Durumuna Göre Toraks BT Bulgularının Dağılımı

- Toraks BT’de kavite saptanma oranı mikolojik kanıt olan hastalarda olmayanlardan daha yüksek olarak saptandı ( $p=0.037$ ).

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

\*Bir hastadaki kanıtlanmış İPA için pozitif kültür dahil.

BT: Bilgisayarlı tomografi.

# Mikolojik

## Hastalıklar

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

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

\* Bir hastadaki kanıtlanmış İPA için pozitif kültür dahil.

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

# Klinik (Rad

- Klinik (radyolojik) kanıt olmayan grupta uzamış kortikosteroid kullanımı oranı daha yüksek olarak saptandı ( $p=0.048$ ).

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

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

# Klinik (Radyolojik) Uygulanar

- Klinik (radyolojik) kanıt olan hastalarda ilk tedavide vorikonazol başlanma oranı daha yüksek bulundu ( $p=0.034$ ).

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

# Klinik (Radyolojik) Kanıt Varlığına Göre Mortaliteyle İlgili Özelliklerin Dağılımı

- Klinik kanıt olmayan grupta 13 (%81.3) olgu fatal seyrederken, klinik kanıt olan grupta 94 (%65.3) olgu fatal seyretti.

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

\*Bazı hastalarda birden fazla ölüm nedeni/infeksiyon vardı.

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

# Mortalite Durumuna Göre Yaş Ait Tanımlayıcı İstatistikler ve Analiz Sonucu

- Fatal seyreden olgularda yaş, halen sağ olan hastalardan daha yüksek olarak bulundu ( $p=0.029$ ).

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

# Mortalite Durumuna Göre Toraks BT Bulgularının Dağılımı

- Toraks BT’de plevral efüzyon saptanma oranı fatal seyirli olgularda diğer hastalardan daha yüksek olarak saptandı ( $p=0.018$ ).

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

BT: Bilgisayarlı tomografi.

# Mortalite Du

- Kronik myeloid lösemi oranı, sağ olan hastalarda ölen olgulardan daha yüksek olarak saptandı ( $p=0.035$ ).

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

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



# Sonuç

- Tüm İPA gruplarında hastaların çoğu ilk 6 ay içerisinde kaybedilmişti. İPA'da görülen yüksek fatalite hızları, hastalarda tanının erkenden konmasının ve uygun tedavinin hızla başlanmasının önemini gözler önüne sermektedir.
- Plevral efüzyon saptanmasının kötü prognostik faktör olarak saptandığı çalışmamızda da hastalarda etkenin üretilmesi ve duyarlılık testlerinin yapılması için girişimsel yöntemlere daha sık başvurulmasının mortaliteyi azaltmada önemli bir adım olabileceğini düşündürmektedir.
- Özellikle uzamış kortikosteroid tedavisi alan hastalarda, toraks BT'de anjiyo-invazyon saptanmasa da İPA yönünden gerekli incelemeleri yapmak açısından tetikte olunması gerekmektedir.
- GM, BDG, direkt mikroskopik inceleme, mantar kültürü ve diğer testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin düşük olması, İPA tanısının önündeki önemli engellerdir.
- İPA tanısında kullanılmak üzere acilen hızlı, güvenilir, düşük maliyetli ve kolay ulaşılır non-invazif yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir.



**24. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ**

Teşekkür ederim...