

Fungal İnfeksiyonlar

Seçkin ÇAĞIRGAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) uygulanan hastalarda, özellikle allojeneik transplantasyonda İFİlar (İFİ) önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. Transplantasyon sonrası immun sistemde gelişen çok yönlü yetersizlik bu fırsatçı patojenler tarafından hastanın yaşamını kaybetmesine yol açabilen ciddi infeksiyonların gelişimine zemin hazırlamaktadır. İmmunitedeki bozukluğun farklı özelliklerine göre transplantasyon sonrası dönemde infeksiyon tiplerinin de farklılaştığı 3 dönem tanımlanabilir: 1. Erken nötropenik dönem 2. Engrafman sonrası erken dönem 3. Geç dönem (1).

Fungal infeksiyonların büyük çoğunluğu transplantasyon sonrası erken dönemde engrafman öncesi nötropenik periyotta gelişir (2). Bu dönemde funguslara karşı defans sisteminin başlıca komponentleri olan nötrofil ve monositlerin yokluğu yanı sıra, nonspesifik defans sistemleri arasında yer alan deri ve solunum, gastrointestinal ve üriner sistemlerin mukozalarının bütünlüğü kemoterapi, radyoterapi, yerleştirilen kateterler ve bu dönemde gelişebilen herpes virüs infeksiyonları ile bozulmuştur. Birkaç hafta süren bu derin nötropenik dönemde özellikle nötropeni süresinin uzaması ön planda Candida ve Aspergillus türleri ile oluşan sistemik fungal infeksiyon riskini artırır (3). Engrafman gecikmesine bağlı uzamış nötropeni kemik iliği transplant alıcılarında İFİ gelişimi açısından en önemli risk faktörü olarak tanımlanmıştır. 3 haftadan daha kısa sürede nötropenisi düzeltilen hastalarda fungal infeksiyon oranı %21 bulunurken, 6 hafta veya daha uzun süre ile nötropenik kalan kemik iliği transplant alıcılarında bu oran %57 olarak bulunmuştur (4). Nötropenin

erken döneminde, genellikle ikinci hafta ve sonrasında kandidemi, nötropenin nispeten daha geç dönemlerinde Aspergillus infeksiyonları görülür (5). Son yıllarda Fusarium, Trichosporon, Mucor vd etkenlerle gelişen fungal infeksiyonlar da daha sık olarak tanımlanmaya başlanmıştır (3,6). Bu dönemde nötropeni yanı sıra T-lenfositlerin yokluğu yüzeyel Candida infeksiyonları ve çok nadiren kriptokokal menenjit gelişimine katkıda bulunmasına karşın sistemik fungal infeksiyon için bir risk faktörü olarak düşünülmez (3).

Nötrofil engrafmanı sonrası erken dönem 2, 3. ayları kapsar. Nötropeniden çıkış ile bakteriyel infeksiyonlar kadar çoğu fungal infeksiyon düzelmesine ve kontrol altına alınmasına karşın bunun dikkate değer bir istisnası kronik sistemik kandidiyazis olarak da bilinen hepatosplenik kandidiyazisdir. Bu infeksiyöz sendrom, nötrofil düzelme döneminde ateşin yeniden ortaya çıkması veya nötrofil engrafmanına karşın ateşin devam etmesi ile kendini gösterebilir (1). Bu dönemde nedeni açıklanamayan ateşin diğer nedenleri fungal sinüzit veya santral venöz kateter ilişkili kandidemi olabilir. Kan kültürleri negatif olabilir ve kateterin çıkarılması bazen ateş etyolojisini belirlemede gerekli olabilir. Yine bu dönemde pulmoner veya dissemine aspergillus infeksiyonu, özellikle akut graft versus host hastalığı (GVHH) gelişen ve buna yönelik kortikosteroid, siklosporin veya ATG ile tedavi gereksinimi ortaya çıkan hastalarda önemli bir sorun olabilir (1,7). Cryptococcus neoformans engrafman öncesi dönemde nadiren patojen olmasına karşın, özellikle GVHH olan ve kortikosteroid kullanan hastalarda fungemi, akciğer infeksiyonu veya menenjit nedeni olarak saptanabilir (1).

Tablo 1. HKHT hastalarında invaziv fungal infeksiyonlar için risk faktörleri

İleri yaş	Düşük K1 hücre infuzyonu
Splenektomi	I-hücre depleasyonu
Alıcıda CMV pozitifliği	Uzamış nötrojeni
AML-MDS tanısı	Akut GVHH (derece II-IV)
Candida kolonizasyonu	Kortikosteroid kullanımı
HLA uyumsuz transplantasyon	ATG kullanımı
Akraba olmayan vericiden transplantasyon	Kronik GVHH (ekstansiv)
TBI içeren hazırlama rejimi	

3. ay sonrasını kapsayan geç dönemde immüni-
tedeki kademeli düzelmeye paralel olarak, kronik
GVHH yokluğunda bakteriyel infeksiyonlar kadar
fungal infeksiyon riski de azalır. Ancak kronik
GVHH gelişen hastalarda, GVHH'nın immun siste-
mi baskılayıcı etkisi yanı sıra uzun süreli ve de-
vamlı immunsupressif tedavilerin kullanımı fungal
infeksiyonların gelişimine yatkınlık yaratır. Yüze-
yel mukozal fungal infeksiyonlar yanı sıra sistemik
infeksiyonlar da gelişebilir (1,7).

Yukarıda belirtilen uzamış nötrojeni, akut ve
kronik GVHH gelişimi ve immunsupressif tedavi
kullanımı yanı sıra ileri yaş, splenektomi, alıcı
CMV pozitifliği, TBI içeren hazırlama rejimleri,
kandida kolonizasyonu, AML ve MDS tanısı, HLA
uyumsuz veya akraba olmayan vericiden trans-
plant, T hücre depleasyonu HKHT hastalarında İFİ
gelişimine yatkınlık yaratan diğer risk faktörleri
olarak tanımlanmıştır (2,4,7-14) (tablo 1). İFİlerin
gelişiminde çevresel faktörler de önemli olabilir.
Nötrojenik hastaların kaldığı ünite de veya yakı-
nında inşaat işleri invaziv aspergillus infeksiyonu
gelişimi için önemli bir risk yaratabilir (15).

HKHT uygulanan hastalarda transplantasyon
tipine göre İFİ gelişim sıklığında belirgin değişken-
lik vardır. Allojeneik kemik iliği transplantasyo-
nunda İFİ sıklığı %10-15 olarak bildirilmiştir
(2,7,13). Akraba olmayan vericilerden uygulanan
60 allojeneik transplantasyonda ise çoğunluğu as-
pergillus ile olmak üzere %35 oranında İFİ geli-
miştir (16). Ancak otopsi çalışmaları sistemik fun-
gal infeksiyonların önemli bir kısmının ölmeden
önce tanımlanamadığını göstermiştir (17). Wingard
ve ark, otopsi serilerinde invaziv aspergillus infek-
siyon sıklığı arasında bir fark saptamamalarına
karşın, otolog kemik iliği transplantasyonunda İFİ
sıklığı %2.3 ile %12 arasında allojeneik transplan-
tasyona göre daha düşük oranda bildirilmiştir (18-
21). Bu düşük oran otolog kemik iliği transplantas-
yonunda GVHH'nın olmaması ve buna bağlı im-

Tablo 2. HKHT hastalarında invaziv fungal infeksiyona yol açabilen etkenler

Maya mantarları:	Küf mantarları:
Candida türleri	Aspergillus türleri
Cryptococcus neoformans	Mucormikoz
Trichosporon	Alternaria
Malassezia	Fusarium
.....	Pseudallescheria boydii
	Penicillium marneffei
	Penicillium brevicompactum
	Scedosporium

munsupressif tedavi gerektirmemesi ile açıklanabi-
lir. Otolog transplantasyonda periferik kök hücre-
nin kullanıma girmesi ile nötrojeni süresinin kı-
salması fungal infeksiyon sıklığını belirgin olarak
azaltmıştır. %0-6 arasında sistemik fungal infeksi-
yon bildirilen otolog periferik kök hücre transplan-
tasyonu serilerinde bu infeksiyonlara bağlı ölüm
de görülmemiştir (21-23). Allojeneik transplant
hastalarında İFİ'lerde, erken tanı koymakta ve er-
ken dönemde tedavinin başlanmasındaki sorunlar
nedeniyle mortalite yüksektir ve %65-90 oranların-
dadır (10,11,13). Son yıllarda İFİ'lerden bildirilen
mortalite, kandidiyazis için %70'den %58'e, asper-
gillozis için %90'dan %71'e olmak üzere hafifçe
azalmıştır (3).

FUNGAL PATOJENLER

Kemik iliği transplant hastalarında, diğer im-
munsupresse hastalarda olduğu fungal infeksiyon-
ların en sık 2 patojeni Candida ve Aspergillus tür-
leridir (13,17). Daha nadiren Mukor, Fusarium,
Trichosporon vd etkenler İFİ'lara yol açabilir (tablo
2) (3,15).

Candida İnfeksiyonları

HKHT hastalarında İFİ'ların en sık nedeni Can-
dida infeksiyonlarıdır ve geniş serilerde % 11-12.5
oranında geliştiği bildirilmiştir (10,13,17). Ancak
flukonazol profilaksisi Candida infeksiyon sıklığın-
da belirgin bir azalma sağlamıştır. 75. güne kadar
400mg/gün flukonazol profilaksisi uygulanan has-
talarda Candida infeksiyonu gelişme olasılığı %3
iken, plasebo grubunda bu oran %20 olarak sap-
tanmıştır (24).

Çoğu hastada infeksiyon endojen orijinlidir. Ke-
moterapi ve/veya radyoterapi ile bütünlüğü bozul-
muş gastrointesitinal sistem mukozasından veya
intravenöz kateterler yolu ile kana geçebilir (3). Sis-
temik Candida infeksiyonunun en sık nedeni C. al-
bicans ve C. tropicalis olmasına karşın, flukonazol

Tablo 3. HKHT hastalarında invaziv fungal enfeksiyona neden olabilen *Candida* türleri

<i>C. albicans</i>	<i>C. parapsilosis</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>
<i>C. pseudotropicalis</i>	<i>C. lusitanae</i>
<i>C. guilliermondii</i>	<i>C. stellatoidea</i>
<i>C. krusei</i>	

profilaksisi HKHT alıcılarında etken olan *Candida* türlerinde bir değişime yol açmıştır. *C. albicans* ve *C. tropicalis* sıklığında rölatif bir azalma gözlenirken, flukonazol dirençli *C. krusei* ve *C. glabrata* enfeksiyonlarında artış saptanmıştır (25). Etken olabilecek *Candida* türleri tablo 3'de gösterilmiştir (3).

HKHT hastalarında gelişebilecek klinik tablolar (3):

1. Yüzeysel mukozal kolonizasyon/enfeksiyon (orofaringeal, özafageal, vaginal kandidiyazis, sistit).
2. Kandidemi (fungemi)
3. Akut dissemine kandidiyazis
4. Kronik dissemine (hepatosplenik) kandidiyazis
5. Tek organ *Candida* enfeksiyonu

Candida'nın hematojen yayılımı sırasında en sık etkilenen organlar, böbrekler, beyin, kalb, akciğerler, karaciğer, dalak, deri, gözler, kaslar, kemik ve eklemlerdir. Etkilenen organda multipl küçük mikro veya makro abseler gelişir. Bununla birlikte bu abseler ölmeden önce nadiren ultrasonografi ile belirlenebilecek büyüklüğe ulaşırlar; ancak karaciğer, dalak ve böbreklerde abdominal BT ile belirlenebilir (3).

Kandidemi HKHT alıcılarında en sık fungemi nedenidir. Rölatif olarak asemptomatik olan hastada en önemli bulgu antibiyotiklere yanıtız refrakter ateştir. Kandidemi süresinin uzaması doku invazyonu ile akut dissemine enfeksiyonun gelişimine yol açacaktır (10,12). *Candida* fungemisinin 1. gününde doku invazyonu hastaların %50'sinde söz konusu iken, 7. günden sonra bu oran %80'e ulaşır. Tek başına fungemide mortalite %39 iken, doku invazyonu gösteren olgularda %90'dır (10). Akut dissemine kandidiyazisli hastalarda süregelen ateşe ilave olarak makuler veya eritematöz deri lezyonları, kas ve eklem ağrıları görülebilir, böbrek fonksiyonları bozulabilir; antifungal tedaviye ilave olarak hemodinamik destek gerektirecek hipotansiyon ve multiorgan yetmezliği gelişebilir.

Kronik dissemine veya hepatosplenik kandidiyazis olarak tanımlanan klinik tablo, hasta nötropeniden çıkmasına karşın devam eden ateş ve

Tablo 4. Solunum sisteminde invaziv aspergillus enfeksiyonu

Hemorajik bronkopnömoni
Hemorajik infarktüs ve kavitasyonlu akciğer enfeksiyonu
Nekrotizan trakeobronşit
İnvaziv sinüzit
İntralorazik yapıları lokal yayılım
Kronik nekrotizan aspergillozis

BT'de karaciğer ve/veya dalakta abse odaklarını yansıtan multipl küçük hipodens lezyonlar ile karakterizedir. Nötropenik dönemde gelişen bu enfeksiyonda lezyonlar ancak hasta nötropeniden çıktıktan sonra görünür hale gelir (26). Sağ üst kadranda ağrı, duyarlılık, transaminazlarda hafif, alkalen fosfatazda daha belirgin yükselme eşlik edebilen diğer bulgulardır. Akut dissemine kandidiyazisten farklı olarak fungemi, hipotansiyon veya multiorgan yetmezliğinin eşlik etmesi nadirdir. Deri döküntüleri ve endoftalmit görülebilir. CRP belirgin yüksektir. BT'de karaciğer, dalak yanı sıra diğer organlarda da lezyonlar saptanabilir. Tanı biyopsi örneklerinin patolojik incelemesi ile konur. Biyopsi materyalinin kültürü sıklıkla negatif kalır. Yeterli antifungal tedavi ile steril hale gelse bile abseler radyolojik olarak görüntülenmeye devam edebilir (1,3,15,26).

Aspergillus İnfeksiyonları

HKHT hastalarında invaziv aspergillozis % 4-11 arasında bildirilmiştir (7,13,14). Bazı serilerde en sık fungal enfeksiyon olarak tanımlanmıştır. Flukonazol profilaksisi uygulanan bir transplant merkezinde invaziv aspergillozisin 1 yıllık kümülatif insidensi %7'den %17'ye yükselmiştir (25). Diğer bir çalışmada flukonazol profilaksisi aspergillus ve diğer invaziv küf enfeksiyonları için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (27).

Aspergillus türleri toz, toprak, hava, bitkiler ve yiyeceklerde olmak üzere çevremizde yaygın olarak bulunan funguslardır. En sık patojen olarak saptanan türleri *Aspergillus fumigatus*, *flavus* ve *niger*'dir. İnvaziv enfeksiyonun en önemli kaynağı, inhale edilen sporlar ile hastane kazanımlıdır. Giriş kapısı nazal pasajlar, sinüsler ile solunum yollarıdır. Endojen organizmaların reaktivasyonu ile de enfeksiyon oluşabilir (1,3,15). Wald ve ark posttransplant bimodal başlangıç dönemi tanımlamışlardır; 16 ve 96. günlerde pik yapmıştır (14). HKHT alıcılarında invaziv aspergillus enfeksiyonu en sık pnömoni ve sinüzit olarak kendini gösterir. Solunum sisteminde invaziv aspergillozisin oluşturduğu klinik tablolar tablo 4'de gösterilmiştir (3).

İnvaziv aspergillozisin en sık klinik prezentasyonu geniş spektrumlu antibiyotiklere rağmen devam eden ateş ve akciğerlerde infiltratların gelişimidir. Fungal hiflerin proliferasyonu, nekrozlar ve ardışık kavitasyonun gelişimi ile akciğer dokusunun invazyonu ile sözkonusudur. Aspergillusun neden olduğu bronkopnömoniye ilave olarak infarktüsler, trombozlar anjiöinvaziv karakteri sonucu gelişen tipik bulgulardır. Sonuç perifokal hemorajidir. Vasküler invazyon her çapta arter ve venleri etkileyebilir ve hematojenik yayılmadan sorumludur (28). Erken dönemde kesin tanı zordur; çünkü radyolojik bulgular sıklıkla periferik olan dağınık nodüler lezyonlar, yamalı infiltrasyonlar veya difüz konsolidasyona kadar değişir ve spesifik değildir. Ayrıca invaziv pulmoner aspergillozisl hastaların yaklaşık %30'unda erken dönemde akciğer radyografisinde patolojik bulgu yoktur (29). Bu dönemde çekilen yüksek rezolüsyonlu BT (YRBT) aspergillus infeksiyonunu yüksek olasılıklı olarak düşündürülen halo belirtisini gösterebilir. Aspergillus vasküler invazyonu sonucu oluşan santral koagulatif nekroz ve onu çevreleyen hemorajik infarktüs ve inflamatuvar reaksiyonun oluşturduğu bir görüntüdür (28,29). 1-14. günler arasında saptanabilir. Bu bulgu invaziv pulmoner aspergillus infeksiyonu için hemen hemen tipik olmakla birlikte anjiosarkom, Wegener granulomatozu, Kaposi sarkomu, tüberküloz, herpes virüs infeksiyonu, mukormikoz, alveoler hemoraji, bronşiolitis obliterans organize pnömoni gibi durumlarda da saptanabilir (30,31). Yokluğu da invaziv pulmoner aspergillozisi dışlamaz. Bunun dışında bronkopnömoni ile uyumlu olarak birleşmeye eğilimli multipl veya soliter nodüler lezyonlar ve pulmoner embolizmde görülen tipik infarktüsde olduğu gibi periferik kama görünümünde infiltrasyon görülebilir. Hastalığın daha geç dönemlerinde, nötropenin düzelme döneminde kavitasyon ve hava hilali "air crescent" bulgusu gelişebilir (28,29,31).

İnvaziv pulmoner aspergillozisl hastalarda hematojen yayılım sıklıkla meydana gelir ve beyin, kalb, böbrekler, karaciğer, dalak, tiroid, pankreas ve gastrointestinal sistemi invaze ederek dissemine hastalık gelişir (1,3,15,32). Allojeneik kemik iliği transplant hastalarında gelişen invaziv aspergillus infeksiyonlarının %60'ı dissemine formda tanımlanmıştır. En sık etkilenen organ akciğerler olurken (%90), ikinci sıklıkta santral sinir sistemi bulunmuştur (%41) (32). HKHT alıcılarında beyin abselerinin en sık nedeni aspergillus infeksiyonudur (%58); ikinci sıklıkta etken Candida türleridir (%33) (33).

İnvaziv fungal sinüzit kemik iliği transplant alıcılarında %2.6 oranında gelişmiştir ve hastaların çoğunda etken aspergillus flavus'dur (34). Ateş, nazal konjesyon, orbital şişme ve maksiler bölgede ağrı eşlik eden bulgulardır. İzole özofajial veya renal aspergillozis gibi akciğer dışı tek organ infeksiyonları da oldukça nadir olarak gelişebilir (35,36).

Jantunen ve ark'nın invaziv aspergillus infeksiyonu tanısı konan allojeneik kemik iliği transplantasyonu uygulanan hasta serilerinde belirlenen en sık başlangıç semptomları %50 olguda solunum sistemi ile ilişkili (dispne, öksürük, göğüs ağrısı) olup, bunu %27 olguda nörolojik semptomlar (konvülsiyon, hemiparezi, stupor) izlemiştir. Hastaların sadece 1/3'ünde ateş (>38°C) eşlik etmiştir (32).

Diğer Fungal İnfeksiyonlar

Candida ve Aspergillus türleri dışında patojenlerin etken olduğu fungal infeksiyonlar HKHT alıcılarının yaklaşık %1-2'sinde tanımlanmıştır (7,17). En sık bildirilen Fusarium infeksiyonlarıdır. Nonkandidal İFİ'ların %8'ini Fusarium oluşturmuştur (11). Aspergillozis infeksiyonuna benzer klinik tablo oluşturduğu ve sıklıkla hastalar bu organizmaya karşı sınırlı etkinliğe sahip amfoterisin B ile tedavi edildiği için erken tanı önemlidir. İnfeksiyonların çoğunluğu engrafman sonrası dönemde gelişir. En sık başlangıç bulgusu antibakteriyel ve antifungal tedaviye yanıtız ateştir. Akciğer tutuluğu, çoğunlukla bilateral nonspesifik infiltrasyonlar veya nodüler lezyonlar şeklinde olmak üzere sık görülür (%84). Maksiler-ethmoidal sinüzit, ağrılı derialtı nodülleri veya santral nekrozlu eritematöz metastatik deri lezyonları sık görülen diğer bulgulardır (37). İnfeksiyöz ajanın giriş yeri açısından solunum sistemi yanı sıra derinin önemli bir rolü vardır. İnfeksiyon dökümentasyonu kan ve onikomikozlu hastalardan turnaktan ve sellülitli deri lezyonlarından yapılabilir (37). Ensefalit etkeni olarak da bildirilmiştir (38).

Mukormikozis kemik iliği transplant hastalarında %0.9 oranında bildirilmiştir (38). Nötropenik dönemde veya engrafman oluştuktan sonra gelişebilir. Sinonazal, rinoserebral, pulmoner, dissemine infeksiyon yapabilir (39-41). Rhizopus, Mucor, Absidia etken olabilir. Rinoserebral mukormikozis sinüzit ve ağrısız, siyah renkli palatal veya nazal septal nekrotik doku ile karakterizedir. Hepatik mukormikoz da bildirilmiştir (42). Lokalize sinonazal infeksiyon tedaviye yanıt verebilmesine karşın, genellikle hızlı bir klinik seyirle mortal sonlanır (39,41).

Kemik iliği transplant hastalarında lokalize in-

vaziv sinonazal infeksiyon nedeni olarak *Alternaria* türleri de tanımlanmıştır (43). Başlangıçta semptomlar genellikle siliktir ve nedeni belirlenemeyen ateşin araştırılması sırasında nazal lezyonlar belirlenebilir. Nötropenik dönemde gelişir. Sistemik antifungal tedavi ve cerrahi debrütman ile çoğu olgu iyileşme ile sonuçlanır.

Cryptococcus neoformans özellikle hücrel immünite bozukluğu olan hastalarda fungal menenjitin sık bir nedeni olarak tanımlanmıştır. Ancak ilginç bir şekilde HKHT hastalarında oldukça nadir bildirilmiştir. İnfeksiyon başlangıcı dramatik nörolojik bulgular olmaksızın sinsi olabilir. Serebrospinal sıvıda çini mürekkebi boyasında gösterilerek veya kriptomikal antijen varlığı saptanarak tanı konulabilir (3).

Penicillium brevicompactum invaziv pulmoner aspergilloziden klinik ve histopatolojik olarak ayırımı zor nekrotizan akciğer infeksiyonuna yol açabilir (44). İmmün baskılanmış hastalarda *penicillium* türleri özofajial, splenik, pulmoner ve serebral infeksiyona neden olabilir.

Malassezia furfur kemik iliği transplant hastalarında follikülit şeklinde kutanöz veya vulva infeksiyonu veya katater ilişkili fungemi yapabilir. Lokal tedavi ve kateterin çıkarılması ile kolaylıkla kontrol altına alınabilir (45).

Tanı

Son yıllarda İFİların tanısız yaklaşımında kültür ve histopatolojik inceleme dışında antijenemi testleri ve PCR gibi yeni metodlar ile erken tanı açısından önemli gelişmeler olmasına ve bu alandaki çalışmalar devam etmesine karşın etkin ve başarılı bir tedavi için halen çoğu olguda yeterince erken bir tanı söz konusu değildir ve ampirik tedavi halen geçerliliğini ve önemini korumaktadır.

Kandidemi ve akut dissemine kandidiyazis tanısı için kan kültürleri standard kalmasına karşın tanıya yönelik bazı basit uygulamalar da unutulmamalıdır. Eşlik edebilecek bir endoftalmitin belirlenmesi için göz muayenesi, deri lezyonlarından biyopsi tanıda yardımcı olabilir (46). Yeni kan kültür teknikleri lizis santrifüj sistemi ile BacT alarm sistemi geleneksel yöntemlere göre daha çabuk kandidemiye belirleyebilmektedir ve daha duyarlıdır (3,46,47). Tedavi açısından önemli olan albicans dışı *Candida* türlerin tanımlanması da yeni ticari sistemler ile daha kolay ve hızlıdır.

Antikorları ölçen serolojik testler, risk periyodunda bu hastalar spesifik antikor yapımı açısından yetersiz olduğundan sınırlı değere sahiptir. Arabinitol ve enolaz gibi *Candida* spesifik antijenle-

rin belirlenmesi ile ilişkili ilk veriler ümit verici olmasına karşın, bu testler henüz rutin kullanıma girememiştir (46). Çoğu fungal hücre duvarında bulunan (1,3)- β -D-glukanı saptamaya yönelik G testi (Fungitec, Seikagaku Corp., Japonya) çok duyarlıdır ve ümit vermektedir. Ancak yalancı pozitif sonuçlar verebilir ve çok pahalıdır. Negatif prediktif değeri %97 olmasına karşın pozitif prediktif değeri düşük kalmıştır (%59) (46).

Hepatosplenik kandidiyazisde kan kültürleri genellikle negatiftir. Kesin tanı karaciğer lezyonlarından yapılan ince iğne aspirasyon biyopsi örneklerinin histolojik incelemesinde tomurcuklanma yapan maya formlarının görülmesi ile konabilir (26).

İnvaziv *aspergillus* infeksiyonu uzamış nötropeni, GVHH ve kortikosteroid kullanımı gibi risk faktörlerini taşıyan ve antibiyotiklere yanıt vermeyen ateşi olan HKHT hastalarında düşünülmelidir. Direk grafilerde lezyon olsun veya olmasın erken dönemde çekilen YRBT daha önce belirtildiği gibi invaziv pulmoner aspergillozis için oldukça tipik olabilen halo belirtisini gösterebilir (28-30). Febril nötropenik hastalarda çok erken ve sistematik olarak kullanıldığı zaman, geleneksel antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen ateşi olan hastalarda kullanımına göre YRBT'nin hastaların sürvisini olumlu etkilediği gösterilmiştir (48).

Nötropenik olmayan hastalarda tanısız bir öne mi olmamasına karşın akut lösemili ve nötropenik hastalarda *Aspergillus* pozitif balgam kültürlerinin *aspergillus* infeksiyonunu göstermede yüksek prediktif değere sahip olduğu (%94-100) bildirilmiştir (49). Ancak invaziv akciğer infeksiyonu olan hastaların ancak %30'unda balgam pozitif olmaktadır (31). Ayrıca radyolojik olarak diğer küf mantarları da akciğerlerde benzer bulgulara yol açabileceğinden ve nonspesifik infiltratif lezyonların ayırıcı tanısı HKHT hastalarında oldukça geniş olduğundan aspergillozisin kesin tanısı biyopsi örneklerinde invaze dokuda akut açılı dallanma gösteren septalı hiflerin gösterilmesine ve/veya kültürde üretilmesine dayanır. Bununla birlikte invaziv girişimler ile biyopsi, kritik durumdaki nötropenik ve trombositopenik olan bu hasta grubunda çekince yararır. Buna karşın tanısız bronkoskopi ve bronkoalveolar lavajın (BAL) önemli bir komplikasyon olmaksızın emniyetle yapılabileceği gösterilmiştir (50-51). Bronkoskopi için trombosit sayısının 40000/ μ L üzerinde olması önerilir. İnvaziv pulmoner aspergillozislili hastalarda BAL örneğinin tanısız özgüllüğü yüksek olmasına (%100) karşın duyarlılığı oldukça düşüktür (%30). Multipl lezyonlu hastaların

%56'sında bronkoskopi pozitif sonuç vermesine karşın lokalize infiltrasyonu olanlarda bu oran %14 olmuştur (50). Fokal akciğer lezyonu olan hastalarda radyolojik kılavuzlu ince iğne biyopsisi tanı koymada yardımcı olabilir (32). Trombosit düzeyi 80000/μL olacak şekilde transfüzyon yapılarak ultrason veya BT eşliğinde uygulanan ince iğne akciğer biyopsisi rölatif olarak emniyetli bir işlemdir (52). Ancak invaziv pulmoner aspergillozisli hastaların sadece 1/3'ünde bu işlem tanı koydurucu olmuştur. Açık akciğer biyopsisi kesin ve doğru tanı koymada önemli olabilir. Klinik ve radyolojik olarak yüksek olasılıklı invaziv pulmoner aspergillozis olarak değerlendirilen 31 hematolojik maligniteli hastada yapılan açık akciğer biyopsisi ile hastaların sadece %53'ünde tanı doğrulanmış, diğerlerinde diğer patolojiler tanılanmıştır (53). İşlem düşük morbidite ile gerçekleştirilmiştir.

İnvasive aspergillozis tanısı için yukarıda tanımlanan tüm yöntemler radyolojik bulguların ortaya çıkmasını ve buna yönelik invaziv girişimleri gerektirdiğinden tedavi sonucunun daha iyi olmasını sağlayacak erkenlikte değildir. Bu durum hastalığın erken tanısını sağlayabilecek alternatif yöntemlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bunlar arasında aspergillus antijenemi testleri ve PCR ile aspergillus DNA'nın araştırılması öne çıkan yöntemlerdir.

Fungal hücre duvarının polisakkarid bir komponenti olan galaktomannanın dolaşımında varlığının saptanması erken tanı için ümit verir gözükmektedir. Dokuda gelişen aspergillus türleri tarafından salınan antijen vücut sıvılarında belirlenebilir. İnvaziv aspergillozisi belirlemede ELISA testi, lateks aglutinasyon testine göre daha duyarlı olmasına karşın, lateks aglutinasyon testinin özgünlüğü daha yüksektir (54). ELISA ile galaktomannan testinin duyarlılığı %50-90, özgüllüğü %81-93 bulunmuştur (55). Prospektif, patoloji kontrollü bir çalışma, haftada 2 kez seri izlemin testin duyarlılığı ve özgüllüğünü artırabileceğini göstermiştir (%93 ve %95) (56). Bu çalışmada invaziv aspergillozisli hastaların 2/3'ünde fungal infeksiyon düşündürülen ilk klinik veya radyolojik bulgular ortaya çıkmadan önce test pozitifleşmiştir. Galaktomannan antijenemi testi infeksiyonun seyri hakkında da bilgi verebilir. Seri izlemde invaziv aspergillozisli hastalarda, galaktomannan düzeyi artan veya pozitif kalan hastaların %80'i kaybedilirken, izlemde antijenemisi negatifleşen 12 hastanın sadece 1'i mortal sonuçlanmıştır (57). Ancak yalancı pozitif ve negatif sonuçlar sözkonusu olabilir. Özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrası erken nötro-

penik dönemde yüksek oranda yalancı pozitif sonuçların söz konusu olduğu, pozitif testin nötropeininin düzelmesi ile kendiliğinden kontrol altına alınan geçici bir antijenemiyi yansıtabileceği ileri sürülmüştür (58). Yalancı negatif sonuç, Aspergillus türleri arasındaki galaktomannan yapım ve salınım veya anjiinvazyon güçleri arasındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği gibi test ile etkileşen yüksek düzeyde antigalaktomannan antikoru yapımı ile ilişkili olabilir (55).

PCR ile fungal DNA'nın belirlenerek İFİ'un erken tanısına yönelik çalışmalar devam etmektedir. İnvaziv aspergillus infeksiyonunu belirlemede duyarlılığı ve negatif prediktif değeri %100 saptanmasına karşın yalancı pozitif sonuç oranı yüksek görünmektedir (59).

İFİ'ların tanısında tanımlanan bu yeni yöntemlerin birlikte kullanıldığı tanısal stratejilerin geliştirilmesi ile gelecekte, CMV infeksiyonunda olduğu gibi hastalığın seyrini değiştirebilecek preemptiv antifungal tedavinin uygulamaya girmesi söz konusu olabilir.

Tedavi

İFİ'ların tanısı, tanısal alandaki gelişmelere karşın günümüzde halen tedavi sonucunu etkileyecek derecede erken konamadığından, antibakteriyel tedavilere karşın ateşi devam eden hastalarda ampirik antifungal tedavi standard uygulamaya devam etmektedir. Candida ve Aspergillus türleri ile fungal infeksiyon için yüksek risk grubunda yer alan allojeneik HKHT hastalarında ampirik antifungal tedavi, flukonazol dirençli candida türleri ile aspergillus ve diğer küf mantarlarını kapsayacak etkinlikte bir antifungal ile yapılmalıdır. Son yıllarda bu özellikleri sahip görülen yeni etkili antifungal ajanlar geliştirilmesine karşın, henüz yeterli çalışmalarda test edilmemeleri nedeniyle halen ampirik antifungal tedavide seçilecek antifungal ajan geniş etki spektrumu ile amfoterisin B'dir.

Bir polyen makrolid antibiyotik olan Amfoterisin B deoksikolat (amfo B-d) 40 yıldan uzun süredir İFİ'ların tedavisinde altın standart olarak kalmıştır. Çoğu fungusun hücre membranında yer alan ergosterole bağlanarak etkisini gösterir. Bu bağlanma membran bütünlüğünü bozarak depolarizasyona ve membran permeabilitesinde artışa yol açarak hücre ölümüne neden olur (60). Çoğu önemli fungal patojene karşı etkili olmasına karşın, Candida lusitanae, çoğu Fusarium türleri, Malassezia furfur, Trichosporon beigeli, Scedosporium türleri gibi klinikte oldukça nadir görülen pa-

tojenlere karşı aktivitesi sınırlıdır; primer direnç görülebilir veya tedavi sırasında edinsel direnç gelişebilir (60,61).

Amfo B-d'in önemli yan etkileri vardır. Ateş, üşüme-titrete, baş ağrısı, bulantı, kusma, anafilaksi gibi infüzyon ilişkili yan etkileri yanı sıra, doz artımını sınırlayan en önemli yan etkisi nefrotoksitesidir (62). Azotemi, renal tubuler toksisite sonucu renal tubuler asidoz, hipopotasemi, hipomagnezemi amfo B-d kullanan hastaların önemli bir kısmında gelişir. Akut böbrek yetmezliği ($\geq 2\text{mg/dl}$) hastaların %30'unda gözlenir (63). Wingard ve ark'nın serisinde Amfo B-d kullanan hastaların %20'sinde dializ gerektiren nefrotoksitesite bildirilmiştir (64). Özellikle birlikte diğer nefrotoksik ajan kullanan hastalar böbrek fonksiyonları açısından yakından izlenmelidir. İnfüzyon ilişkili akut toksisite, parasetamol, antihistaminik, kortikosteroid gibi ajanlar ile premedikasyonla önlenabilir. Zamanla uygulama sürecinde bu toksisitelere karşı tolerans gelişir. Nefrotoksitesite doz ilişkilidir. Amfo B-d öncesi 500-1000 ml izotonik NaCl infüzyonu ile nefrotoksitesite riski azaltılabilir (62).

Amfo B-d'in kullanımını sınırlayan yan etkileri nedeniyle amfo B'nin 3 lipid formülasyonu geliştirilmiştir. Lipozomal amfo B, amfo B-lipid kompleks ve amfo B koloidal dispersiyon. Her 3 formülasyonun nefrotoksitesitesi amfo B-d'a göre anlamlı olarak daha azdır (60). İnfüzyon ilişkili yan etkiler ve nefrotoksitesite açısından en emniyetli preparat lipozomal amfo B'dir (65). Nötropenik hastalarda ampirik kullanımda klasik amfo B ile lipid formülasyonların etkinlikleri eşdeğer görünür (66-68). Kanıtlanmış veya olası İFİ'ların tedavisinde ise lipid formülasyonlar en az klasik amfo B kadar etkin görünür (66,69). Amfo B-d'a refrakter İFİ'lu hastalarda lipid formülasyon ile yanıt alınabilir (70). Lipid formülasyonların ampirik uygulamada ve İFİ'ların tedavisinde optimal dozu belirlenmemiştir. Standard önerilen günlük dozlar 3-5 mg/kg'dır (60). Lipozomal amfo B'nin daha düşük, 1 mg/kg dozunun ampirik uygulamada veya invaziv aspergillozide daha yüksek dozlar kadar etkili olabileceği bildirilmiştir (68,71). Lipozomal amfo B'nin 15 mg/kg'a kadar yüksek dozları tolere edilebilir (72). Lipid formülasyonların tek dezavantajı klasik amfo B'ye göre çok pahalı olmalarıdır. Günlük tedavi maliyeti uygulanan doza göre yaklaşık 10-50 kat olabilir. Bu nedenle ilk seçim olarak değil, klasik amfo B uygulamasında toksisite gelişen veya tedaviye refrakter olan hastalarda kullanılması önerilir.

HKHT uygulanan hastalarda nötropenik dönemde uygulanan antibakteriyel tedaviye rağmen

96.saatte ateşi halen devam edenlerde veya özellikle nötropenin geç dönemlerinde ateşi tekrarlayanlarda ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır. Candida infeksiyonlarında 0.5-0.7 mg/kg/gün gibi amfo B-d'in rölatif daha düşük dozları etkili olabilmesine karşın, küf mantarları için daha yüksek dozlar gerektiğinden ampirik tedavide çoğu merkez bu kapsamda 1 mg/kg/gün dozunu kullanır (47,73). HKHT alıcılarını da içeren nötropenik ateşli hastalarda 1-3 mg/kg/gün dozunda lipozomal amfo B'nin ampirik kullanımı ateşin kontrolünde en az klasik amfo B kadar etkili bulunmuştur (67,68). Walsh ve ark'nın çalışmasında lipozomal amfo B (3mg/kg/gün) kullanan hastalarda, klasik amfo B (0.6 mg/kg/gün) kullanan hastalara göre anlamlı olarak daha az İFİ gelişmiştir (%3.2'ye karşı %7.8) (67). Bu durum klasik amfo B'nin rölatif olarak düşük dozundan kaynaklanmış olabilir. Ancak Prentice ve ark'nın serisinde 1mg/kg/gün lipozomal amfo B ampirik tedavide aynı dozda klasik amfo B ile eşdeğer yanıt gösterirken, 3 mg/kg/gün lipozomal amfo B anlamlı olarak daha yüksek oranda yanıt sağlamıştır (68). Amfo B lipid kompleks 5mg/kg/gün dozda daha fazla yan etki ile ampirik tedavide 3 ve 5 mg/kg/gün lipozomal amfo B'ye eşdeğer etkinlik göstermiştir (65). Amfo B lipid kompleksin 1 mg/kg/gün gibi düşük dozlarının hematolojik maligniteli nötropenik hastaların ampirik tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (74). Siklosporin kullanan transplant hastalarında lipozomal amfo B uygulamasında siklosporin konsantrasyonunda anlamlı artış saptandığından bu yönden dikkatli olunmalıdır (75). Ampirik olarak başlanan tedaviye nötropeni düzelinceye kadar devam edilmelidir.

Febril nötropenik hastalarda ampirik antifungal tedavide triazol grubundan itraconazol ve vorikonazol ile ekinokandin sınıfından kaspofungin gelecekte amfo B'ye alternatif seçenekler olabilir. Bu gruptan flukonazol aspergillus türlerine etkin olmadığı ve sıklıkla profilakside kullanıldığı için HKHT alıcılarında ampirik tedavide uygun bir seçim değildir. Candida ve Aspergillus türlerine karşı aktivite gösteren itraconazol ve vorikonazolün IV ve oral formülasyonları vardır. Bir çalışmada IV-PO ardışık uygulanan itraconazol febril nötropenik hastalarda ampirik tedavide anlamlı olarak daha az yan etki ile klasik amfo B kadar etkin bulunmuştur (76). Febril nötropenik hastalarda lipozomal amfo B kadar etkin olduğu gösterilen vorikonazolün en önemli yan etkisi hastaların %30'unda gözlenen genellikle hafif ve geçici olan görme bozukluklarıdır (77). Yeni bir antifungal sınıfı oluşturu-

ran ekinokandinlerden kaspofungin fungal hücre duvarında yer alan 1,3-β D-glukan sentazı inhibe ederek etkisini gösterir. Candida ve aspergillus türlerine karşı etkilidir (60). Sonuçları yeni yayınlanan geniş bir çalışmada, febril nötropenide en az 3 mg/kg/gün lipozomal amfo B kadar etkili olduğu ve anlamlı olarak daha düşük bir yan etki profiline sahip olduğu gösterilmiştir (78).

HKHT uygulanan hastalarda kanıtlanmış invaziv Candida ve Aspergillus infeksiyonlarının tedavisinde günümüzde birincil seçenek halen amfo B'dir (3,47,73). Kandidemi ve akut dissemine Kandidiyazisde ≥ 0.7 mg/kg/gün, hepatosplenik kandidiyazisde 1 mg/kg/gün, invaziv aspergillozisde 1-1.5 mg/kg/gün klasik amfo B ile tedaviye başlanması önerilir (73,79,80). Kandidiyazisde santral venöz kateterlerin çıkarılması uygun olacaktır. İnfeksiyon bulguları tam olarak ortadan kalkıncaya kadar tedaviye devam edilmelidir. Candida fungemilerinde son pozitif kan kültüründen sonra ilave 14 gün tedaviye devam edilmesi önerilir (73). Hepatosplenik kandidiyazisde hastanın durumu stabil olduktan sonra flukonazol 400mg/gün ile tedaviye devam edilebilir. Tedaviye lezyonlar kayboluncaya veya kalsifiye oluncaya kadar devam edilmelidir. Genellikle 2-6 aylık uzun süreli tedaviye gereksinim vardır (73,80). Klasik amfo B'ye dirençli İFİ'lerde veya yan etki gelişen hastalarda lipozomal formlara (3-5 mg/kg/gün) geçilmesi uygun olacaktır. Yeni geliştirilen antifungaller vorikonazol ve caspofungin, dirençli olgularda lipozomal formlara karşı etkili alternatif ajanlar olabilir. Yakın gelecekte İFİ'lerin tedavisinde ilk seçenek olarak gündeme gelebilirler (81-83).

İnvaziv pulmoner aspergillozisli bazı hastalarda cerrahi rezeksiyon uygun bir yaklaşım olabilir (79). Tek bir kaviter lezyondan hemoptizi varsa, antifungal tedaviye rağmen kaviter lezyonun progresyonu veya büyük damarlar, perikard veya göğüs duvarına invazyon söz konusu ise cerrahi düşünülebilir (3). Granülosit transfüzyonları, nötropeniden çıkışı hızlandırmak için G, GM-CSF tedaviye yardımcı yaklaşımlar olarak kullanılabilir (79).

Profilaksi

Allojeneik HKHT hastaları İFİ'lerin gelişimi açısından yüksek riskli hastalardır ve geliştiği zaman yüksek oranda mortalite söz konusu olduğundan önlenmeleri özel bir önem kazanmaktadır. İnvaziv kandidiyazisi önlemeye yönelik olarak 400 mg/gün dozda flukonazol prospektif randomize çalışmalarda etkin bulunmuştur (24,84,85). Flukonazol profilaksisi yüzeysel fungal infeksiyonların yanı sıra

sistemik kandidal infeksiyonların ve buna bağlı ölümlerin anlamlı olarak azalmasına yol açmıştır. Allojeneik transplant alıcılarında 75 gün süreyle uygulanan uzamış flukonazol profilaksisi erken dönem mortalite oranı yanı sıra geç dönem mortaliteleri de belirgin olarak azaltmış ve 8 yıllık izlemde flukonazol profilaksisi alan grupta sağkalım oranı plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha iyi olmuştur (24). Ancak flukonazol profilaksisi Aspergillus infeksiyonlarını önlemede etkisizdir. Candida yanı sıra Aspergillus türlerine karşı da aktivite gösteren itrakonazol solüsyon formu hematolojik maligniteli nötropenik hastaların profilaksisinde kullanılmış, kandidal infeksiyonları anlamlı olarak azaltırken Aspergillus infeksiyonlarının gelişimine bir etkisi olmamıştır (86).

Amfoterisin B toksisitesi nedeniyle primer profilakside önerilmez. Nötropenik hastalarda flukonazol ile amfo B'nin koloidal dispersiyon formunun profilakside etkinliğini karşılaştırmak için başlatılan bir çalışma amfo B koloidal dispersiyonun yüksek orandaki yan etkileri nedeniyle tamamlanamadan sonlandırılmıştır (87). 400 mg/gün flukonazol ile 0.2 mg/kg amfo B-d'ı karşılaştıran diğer bir çalışmada ise anlamlı olmasa da amfo B grubunda daha sık İFİ gelişmiş ve toksisite daha yüksek oranda gözlenmiştir (88). Amfo B'nin nazal sprey veya inhalasyon şeklinde uygulaması da profilakside etkili olabilir (89, 90).

Daha önceki nötropenik dönemlerinde hepatosplenik kandidiyazis veya invaziv aspergillus infeksiyonu geçiren kişilere uygulanacak HKHT'nda fungal infeksiyon aktive olabilir. Bu hastalara uygulanacak 0.5mg/kg/gün klasik amfo B profilaksisi reaktivasyonu belirgin olarak azaltabilir (91,92).

Çevresel faktörlerin etkisini en aza indirmek için İFİ için yüksek riskli hastalar için tanımlanan uygun infeksiyon kontrol önlemleri alınmalıdır (93). Bu alandaki tartışmalı konulardan biri olan izolasyon yöntemlerinin transplant sonucuna etkisini araştıran geniş kapsamlı retrospektif bir çalışmada HEPA ve/veya LAF sisteminin kullanıldığı izolasyonlu odalarda kalan transplant hastalarında, geleneksel izolasyonlu odalarda kalan hastalara göre ilk 100 günde anlamlı olarak mortalite oranı daha düşük ve buna bağlı olarak 1 yıllık sağkalım oranı daha yüksek; HLA uyumsuz akraba donör veya akraba olmayan donörlerden transplant yapılan ve geleneksel izolasyona tabi tutulan hastalarda fungal pnömoni gelişme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (94). Ancak bu çalışmada olumlu etkinin HEPA veya LAF sisteminden mi kaynaklandığı sorusuna yanıt alınmamıştır.

Sonuç

HKHT alıcılarında gelişen İFİ'lar tanısıl süreçte ortaya çıkan gelişmelere karşın klinisyenleri halen oldukça zorlamaktadır. Önümüzdeki dönemde bu alandaki yeni gelişmelerin ışığında daha erken tanı sağlayacak tanısıl stratejilerin belirlenmesi, halen çok yüksek olan mortalite oranlarını azaltabilir. Tedavi alanındaki yeni gelişmeler; daha etkili, daha az toksik antifungal ajanlara sahip olunması da bu beklentiye önemli bir katkı yapabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Wingard JR. Prevention and treatment of bacterial and fungal infections. In Bone Marrow Transplantation (Eds. Forman SJ, Blume KG, Thomas ED) Blackwell Scientific Publications, 1994; 363-375.
2. Tollemar J, Ringden O, Boström L. Variables predicting deep fungal infections in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1989; 4:635-41.
3. Tollemar J. Fungal infections. In Clinical Bone Marrow and Blood Stem Cell Transplantation (Ed. Atkinson K) 2nd ed. Cambridge University Press, Cambridge, 2000; 746-757.
4. Meyers JD, Atkinson K. Infection in bone marrow transplantation. Clin Haematol 1983; 12:791-811.
5. Engelhard D. Bacterial and fungal infections in children undergoing bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 1998; 21 (Suppl 2):S78-S80.
6. Groll AH, Walsh TJ. Uncommon opportunistic fungi: new nosocomial threats. Clin Microbiol Infect 2001; 7 (Suppl 2):8-24.
7. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. Bone Marrow Transplant 1997; 19: 801-8.
8. Guiot HF, 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.
9. Pirsch JD, Maki DG. Infectious complications in adults with bone marrow transplantation and T-cell depletion of donor marrow. Increased susceptibility to fungal infections. Ann Intern Med 1986; 104:619-31.
10. Goodrich JM, Reed EC, Mori M et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. J Infect Dis 1991; 164:731-40.
11. Morrison VA, Haake RJ, Weisdorf DJ. Non-Candida fungal infections after bone marrow transplantation: risk factors and outcome. Am J Med 1994; 96:497-503.
12. Verfaillie C, Weisdorf D, Haake R et al. Candida infections in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1991; 8:177-84.
13. Meyers JD. Fungal infections in bone marrow transplant patients. Semin Oncol 1990;17 (Suppl 6):10-3.
14. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. J Infect Dis 1997; 175:1459-66.
15. Warnock DW. Fungal infections in neutropenia: current problems and chemotherapeutic control. J Antimicrob Chemother 1998; 41 (Suppl D): 95-105.
16. Williamson EC, Millar MR, Steward CG et al. Infections in adults undergoing unrelated donor bone marrow transplantation. Br J Haematol 1999;104:560-8.
17. Chandrasekar PH, Weinmann A, Shearer C. Autopsy-identified infections among bone marrow transplant recipients: a clinico-pathologic study of 56 patients. Bone Marrow Transplant 1995;16: 675-81.
18. Wingard JR, Beals SU, Santos GW et al. Aspergillus infections in bone marrow transplant recipients. Bone Marrow Transplant 1987; 2:175-81.
19. Nosanchuk JD, Sepkowitz KA, Pearse RN et al. Infectious complications of autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma. Bone Marrow Transplant 1996; 18:355-9.
20. Mossad SB, Longworth DL, Goormastic M et al. Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients. Bone Marrow Transplant 1996; 18:265-71.
21. D'Antonio D, Iacone A, Pierelli L, Bonfini T. Patterns of recovery phase infection after autologous blood progenitor cell transplantation in patients with malignancies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:552-6.
22. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. Bone Marrow Transplant 1999; 24:1079-87.
23. Aksu G, Ruhi MZ, Akan H et al. Aerobic bacterial and fungal infections in peripheral blood stem cell transplants. Bone Marrow Transplant 2001; 27:201-5.
24. Marr KA, Seidel K, Slavin MA et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. Blood 2000; 96:2055-61.
25. Singh N. Changing spectrum of invasive candidiasis and its therapeutic implications. Clin Microbiol Infect 2001; 7 (Suppl. 2):1-7.
26. Pestalozzi BC, Krestin GP, Schanz U et al. Hepatic lesions of chronic disseminated candidiasis may become invisible during neutropenia. Blood 1997; 90:3858-64.
27. van Burik JH, Leisenring W, Myerson D et al. The effect of prophylactic fluconazole on the clinical spectrum of fungal diseases in bone marrow transplant recipients with special attention to hepatic candidiasis. An autopsy study of 355 patients. Medicine

- 1998; 77:246-54.
28. Leutner C, Strunk H, Schild HH. Radiological diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Hyg Med* 1995; 20:602-8.
 29. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiologica* 2002; 43: 292-8.
 30. Primack SL, Hartman T, Lee K, Müller N. Pulmonary nodules and the CT halo sign. *Radiology* 1994; 190:513-5.
 31. Sayiner A. İnvaziv pulmoner aspergillosis: klinik ve radyolojik tanı. 5. Febril Nötropeni Simpozyumu Program ve Özet Kitabı, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2003; 95-7.
 32. Jantunen E, Pilonen A, Volin L et al. Diagnostic aspects of invasive *Aspergillus* infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 867-71.
 33. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA. Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984-1992. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 402-8.
 34. Drakos PE, Nagler A, Or R et al. Invasive fungal sinusitis in patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:203-8.
 35. Choi JH, Yoo JH, Chung IJ et al. Esophageal aspergillosis after bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 293-4.
 36. de Medeiros CR, da Cunha AD, Pasquini R, da Cunha CA. Primary renal aspergillosis: extremely uncommon presentation in patients treated with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:113-4.
 37. Boutati EI, Anaissie EJ. *Fusarium*, a significant emerging pathogen with hematologic malignancy: ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997; 90:999-1008.
 38. Bleggi-Tores LF, Medeiros BC, Neto JZ et al. Disseminated *Fusarium* sp. Infection affecting the brain of a child after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:1013-5.
 39. Morrison VA, McGlave PB. Mucormycosis in the BMT population. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:383-8.
 40. Leleu X, Sendid B, Fruit J et al. Combined anti-fungal therapy and surgical resection as treatment of pulmonary zygomycosis in allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 417-20.
 41. Gaziev D, Baronciani D, Galimberti M et al. Mucormycosis after bone marrow transplantation: report of four cases in thalassemia and review of the literature. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:409-14.
 42. Oliver MR, van Voorhis WC, Boeckh M et al. Hepatic mucormycosis in bone marrow transplant recipient who ingested naturopathic medicine. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 521-4.
 43. Morrison VA, Weisdorf DJ. *Alternaria*: a sinonasal pathogen of immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 1993; 16: 265-70.
 44. de la Camara R, Pinilla I, Munoz E et al. *Penicillium brevicompactum* as the cause of a necrotic lung ball in an allogeneic bone marrow transplant recipient. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 1189-93.
 45. Morrison VA, Weisdorf DJ. The spectrum of *Malassezia* infections in the bone marrow transplant population. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26: 645-8.
 46. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *JAC* 2002; 49(Suppl S1): 11-9.
 47. Marr KA, Bowden RA. Fungal infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. *Transplant Infect Dis* 1999; 1: 237-46.
 48. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A et al. Improved management of invasive aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15:139-47.
 49. Yu VL, Muder RR, Poorsattar A. Significance of isolation of *Aspergillus* from the respiratory tract in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. Results from a three-year prospective study. *Am J Med* 1986; 81:249-54.
 50. Whittle AT, Davis M, Johnson PRE et al. The safety and usefulness of routine bronchoscopy before stem cell transplantation and during neutropenia. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24:63-7.
 51. Reichenberger F, Habicht J, Matt P et al. Diagnostic yield of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999; 24: 1195-9.
 52. Jantunen E, Pilonen A, Volin L et al. Radiologically guided fine needle lung biopsies in the evaluation of focal pulmonary lesions in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:353-6.
 53. Kim K, Lee MH, Kim Jingoek et al. Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Am J Hematol* 2002; 71:75-9.
 54. Machetti M, Feasi M, Mordini N et al. Comparison of an enzyme immunoassay and a latex agglutination system for diagnosis of invasive aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 917-21.
 55. Klont RR, Meis JFGM, Verweij PE. Critical assesment of issues in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(Suppl 2): 32-7.
 56. Maertens J, Verhaegen J, Demuyneck H et al. 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: 3223-8.
 57. Patterson TF, Miniter P, Patterson JE et al. *Aspergillus* antigen detection in thr diagnosis of invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 1995; 171:1553-8.
 58. Kami M, Tanaka Y, Ogawa S et al. The limitation of circulating *Aspergillus* antigen detection methods for

- BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 832-3.
59. Hebart H, Löffler J, Meisner C et al. Early detection of *Aspergillus* infection after allogeneic stem cell transplantation by polymerase chain reaction screening. *J Infect Dis* 2000; 181: 1713-9.
 60. Pappas PG. Fungal infections in neutropenic patients and newer antifungal agents. In *Hematology 2001, ASH Education Program Book, Orlando, 2001*; 126-31.
 61. Ellis D. Amphotericin B: spectrum and resistance. *JAC* 2002; 49 (Suppl S1): 7-10.
 62. Dismukes WE. Introduction to antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2000; 30:653-7.
 63. Bates DW, Su L, Yu DT et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 686-93.
 64. Wingard JR, Kubilis P, Lee L et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402-7.
 65. Wingard JR, White MH, Anaissie E et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63.
 66. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *JAC* 2002; 49 (Suppl S1): 31-6.
 67. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
 68. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1997;98:711-8.
 69. Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998; 103:205-12.
 70. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1383-96.
 71. Ellis M, Spence D, de Pauw B et al. An EORTC international multicenter randomized trial comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1406-12.
 72. Walsh JT, Goodman JL, Pappas P et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:3487-96.
 73. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30:662-78.
 74. Martino R, Subira M, Domingo-Albos A et al. Low-dose amphotericin B lipid complex for the treatment of persistent fever of unknown origin in patients with hematologic malignancies and prolonged neutropenia. *Chemotherapy* 1999; 45:205-12.
 75. Ringden O, Andstrom E, Remberger M et al. Safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) in 187 transplant recipients treated with cyclosporin. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14(Suppl 5):S10-4.
 76. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001; 135:412-22.
 77. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346: 225-34.
 78. Walsh T, Sable C, Depauw B et al. A randomized, double-blind, multicenter trial of caspofungin (CAS) v liposomal amphotericin B (LAMB) for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients (abs). 43th Annual ICAAC Conference, Chicago, 2003.
 79. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al. Practice guidelines for diseases caused by *aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696-709.
 80. Richardson MD. Antifungal therapy in 'bone marrow failure'. *Br J Haematol* 1998; 100:619-28.
 81. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408-15.
 82. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020-9.
 83. Maertens J, Raad I, Petrikos G et al. Update of the multicenter noncomparative study of caspofungin(CAS) in adult with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to other antifungal agents: analysis of 90 patients. 42nd Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy, San Diego, 2002.
 84. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 26:845-51.
 85. Slavin MA, Osborne B, Adams R et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after bone marrow transplantation:a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995;171:1545-52.
 86. Menichetti F, Favero A, Martino P et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematological malignancies:a randomized, placebo-controlled, double-blind

- ded, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999;29:250-5.
87. Timmers GJ, Zweegman S, Simoons-Smit et al. Amphotericin B colloidal dispersion (Amphocil) vs fluconazole for the prevention of fungal infections in neutropenic patients: data of a prematurely stopped clinical trial. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 879-84.
88. Wolff SN, Fay J, Stevens D et al. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infection in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of North American Marrow Transplant Group. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25: 853-9.
89. Jeffery GM, Beard MEJ, Ikram RB et al. Intranasal amphotericin B reduces the frequency of invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Am J Med* 1991; 90:685-92.
90. Conneally E, Cafferkey MT, Daly PA et al. Nebulized amphotericin B as prophylaxis against invasive aspergillosis in granulocytopenic patients. *Bone Marrow Transplant* 1990; 5:403-6.
91. Bjerke JW, Meyers JD, Bowden RA. Hepatosplenic candidiasis: contraindication to transplantation? *Blood* 1994; 84:2811-4.
92. Richard C, Romon I, Baro J et al. Invasive pulmonary aspergillosis prior to BMT does not predict a poor outcome. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:237-41.
93. Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL et al. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology* 2001, ASH Education Program Book, Orlando, 2001; 392-421.
94. Passweg JR, Rowlings PA, Atkinson KA et al. Influence of protective isolation on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21:1231-8.