



Allojeneik Kök Hücre Nakli Yapılan Hastalarda İnvazif Fungal Enfeksiyon Sıklığının, Risk Faktörlerinin ve Sağkalıma Etkisinin Retrospektif Değerlendirilmesi

A Single-Center Retrospective Evaluation of The Incidence and Survival of Invasive Fungal Infection in Allogeneic Stem Cell Transplant Patients

Emre ODABAŞ¹, Ajda GÜNEŞ², Nur SOYER², Mahmut TOBU², Fahri ŞAHİN², Güray SAYDAM², BİLGİN ARDA³, Filiz VURAL²

¹İskenderun Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Hatay, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda invaziv fungal enfeksiyon (İFE) görülme sıklığı yüksektir. Yeni antifungal ajanlara rağmen İFE bu hastalarda halen önemli bir mortalite sebebidir. Çalışmamızda İFE gelişimini kolaylaştıran risk faktörlerinin ve mortaliteye etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Allojeneik nakil yapılan 154 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, altta yatan hastalığı, nakil özellikleri, İFE durumu retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma grubu uluslararası komitenin kriterleri kullanarak kesin, yüksek olası ve olası İFE olan 75 hasta (grup 1) ve İFE olmayan 79 hasta (grup 2) olarak ikiye ayrıldı.

Bulgular: Yüz elli dört hastanın 92'si erkek (%59,7), 62'si kadın (%40,3) ve ortalama yaşı $41,87 \pm 14,04$ (yaş aralığı: 18-67) idi. En sık nakil endikasyonu 58 hasta (%37,7) ile akut myeloid lösemi tanısıydı. İki grup üzerinden yapılan analizlerde nakil sonrası akut graft versus host hastalığı geçirenlerde ($p=0,035$) ve CMV reaktivasyonu görülenlerde ($p=0,002$) daha fazla İFE görüldü. Ayrıca grup 1'in nötropeni süresi ortalama $30,89 \pm 20,40$ iken, grup 2'nin ortalama $19,98 \pm 11,01$ idi ($p=0,001$). Hastalık tanısı, hazırlama rejimi, donör uyumu, akrabalık durumu ve İFE öyküsü ile İFE gelişimi açısından anlamlı farklılık bulunmadı. İFE nedeniyle mortalite oranı %24 saptandı. Exitus olan hastaların ortalama nötropeni süresi daha uzun bulundu ($p=0,02$).

Sonuç: Çalışmamızda literatürle benzer oranlarda İFE sıklığı, risk faktörleri ve mortalite oranı saptandı. Her merkezin İFE sıklığını, artıran risk faktörlerini değerlendirmesi ve hastaları için hangi tedavi stratejisinin daha yararlı olduğuna karar vermesi uygun bir seçenek olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Allojeneik nakil, invaziv fungal enfeksiyonlar, risk faktörleri, mortalite belirteçleri

ABSTRACT

Aim: The incidence of invasive fungal infection (IFI) is high in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Despite new antifungal agents, IFI is still an important cause of mortality. Our study aimed to determine the risk factors of IFI and its effect on mortality.

Materials and Methods: One hundred and fifty-four patients who underwent allogeneic transplantation were included in the study. Demographic characteristics, underlying disease, transplantation characteristics, and IFI status of all patients were evaluated retrospectively. The study group was divided into two: 75 patients with definite, high probability and possible IFI (group 1) and 79 patients without IFI (group 2) according to the criteria of the international committee.

Results: Of 154 patients, 92 were male (59.7%) and 62 were female (40.3%) with a mean age of 41.87 ± 14.04 years (range: 18-67 years). The most common transplant indication was acute myeloid leukemia in 58 patients (37.7%). In the analyzes performed on two groups, more IFI were

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Emre ODABAŞ, İskenderun Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Hatay, Türkiye

E-posta: emre331odabas@hotmail.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0002-9982-0257

Geliş tarihi/Received: 12.08.2024 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.10.2024

©Telif Hakkı 2024 Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi / Namık Kemal Tıp Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından yayınlanmıştır.
©Copyright 2024 by Tekirdağ Namık Kemal University / Namık Kemal Medical Journal is published by Galenos Publishing House.
Creative Commons Atıf-GayriTicari-Türetilemez 4.0 (CC BY-NC-ND) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.



observed in those who had acute graft-versus-host disease after transplantation ($p=0.035$) and in those with CMV reactivation ($p=0.002$). The mean neutropenia duration was 30.89 ± 20.40 in group 1 and 19.98 ± 11.01 in group 2 ($p=0.001$). Underlying diseases, preparation regimen, donor compatibility, consanguineous marriage and IFI history were not found to be significant in terms of the development of IFI. The mortality rate due to IFI was found to be 24%. The mean duration of neutropenia was found to be longer in patients who died ($p=0.02$).

Conclusion: In our study, the frequency of IFI, risk factors and mortality rates were found to be similar to the literature. It would be appropriate for each center to evaluate the frequency of IFI and the risk factors that increase it and decide which treatment strategy is more beneficial for their patients.

Keywords: Allogeneic transplantation, invasive fungal infections, risk factors, mortality markers

GİRİŞ

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHT), yüksek doz kemoterapiyi takiben uygulanan, hastanın kendisinden (otolog HKHT) veya insan lökosit antijeni (HLA) uygun bir vericiden (allojeneik HKHT) sağlanan kök hücrelerin infüzyonunu içeren bir süreçtir. Hematolojik, immünolojik ve neoplastik birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bir tedavi yöntemidir¹. Allojeneik HKHT sonrası, graft-versus-host reaksiyonu (GVHD) profilaksisi veya tedavisi için uzun bir süre boyunca kalsinörin inhibitörleri gibi immünsüpresif ajanları alırlar². Bu sebeple, HKHT uygulanan hastalar yaşamı tehdit eden ciddi enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadır^{3,4}.

Allojeneik HKHT yapılan hastalarda invaziv fungal enfeksiyon (İFE) görülme sıklığı yüksektir ve son dönemde kullanılmaya başlanan yeni antifungal ajanlara rağmen İFE bu hastalarda önemli bir mortalite sebebidir. Özellikle nakil sonrası aplazi dönemi veya GVHD gelişimi ile immünsüpresif tedavilerin yoğun kullanılması gibi faktörler de İFE görülme riskini artırır^{5,6}. 2008 yılında Avrupa Kanser İnvaziv Mantar Enfeksiyonları Araştırma ve Tedavi Örgütü Kooperatif Grubu/Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikozyz Çalışma Grubu (EORTC/MSG) Konsensüs grubu, potansiyel vakaların İFE olasılığına göre sınıflandırılması için kriterler geliştirmiştir ve 2020 yılında da revize edilmiştir^{7,8}. Antifungal profilaksi kullanılması sıklığı arttıkça özellikle İFE açısından riskli hasta grubunu belirlemenin önemi artmaktadır^{5,6}. Risk faktörleri olarak allojeneik HKHT gerektiren hastalığın tipi, hazırlık rejim tipi, daha önce geçirilmiş İFE öyküsü, HLA uyum varlığı, profilaktik antifungal tedavi tipi ve süresi, allojeneik nakil sonrası akut veya kronik GVHD gelişimi ve ağırlığı, GVHD gelişimi nedeniyle yoğun tedavi alımı, citomegalovirüs (CMV) reaksiyonu sayılabilir^{5,6,9-13}.

Geçtiğimiz 20 yılda İFE epidemiyolojisi, candida albicans'a karşı profilaktik flukonazol kullanımı ile değişti, küf enfeksiyonları daha yaygın hale geldi¹⁴⁻¹⁷. Akriba dışı veya haplo-identik donör tercihleri, hazırlık rejimleri ve İFE'yi teşhis ve tedavi etme stratejileri dahil olmak üzere transplantasyon uygulamalarındaki değişiklikler, muhtemelen İFE'nin epidemiyolojisini ve sonuçlarını etkilemektedir¹⁶⁻¹⁹. Allojeneik HKHT'nde İFE sıklığı ve tedaviye yanıt oranları literatürde farklılıklar göstermekle birlikte ortalama sıklığı risk faktörlerinin varlığına göre %10-26, mortalite oranı da %40 ile %90 arasında bildirilmiştir^{6,18,20,21,22}.

Bu tek merkezli çalışmada, allojeneik kök hücre nakli yapılan hastalarda İFE sıklığının, risk faktörlerinin, kliniğinin, tedavisinin ve sağ kalımının tek merkezli ve geriye dönük değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastaların Seçimi

Ege Üniversitesi erişkin hematoloji kliniğinde 2011-2017 yılları arasında yatırılan ve endikasyondan bağımsız allojeneik kök hücre nakli yapılan, 18 yaş üstü ve verilerine eksiksiz ulaşılabilen tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hariç tutma kriterleri hematolojik olmayan maligniteler veya solid tümörler için yapılan transplantasyonu içeriyordu. Çalışma dönemi boyunca çoklu allojeneik HKHT yapılan hastalar, ikinci veya üçüncü nakil sırasında ayrıca değerlendirildi. Veriler, her bir nakil için bağımsız olarak toplandı.

Çalışma Dizaynı

Çalışmamızın kriterlerini karşılayan 154 hasta dahil edildi. Tüm hastaların verileri tıbbi dosyalarından ve hastanenin dijital veri sisteminden geriye dönük olarak tarandı. Toplanan değişkenler deneğin demografik özelliklerini, altta yatan hastalığını, nakil özelliklerini, İFE türünü ve sonucunu içeriyordu.

Altta yatan hastalık ve nakil özellikleri arasında hematolojik malignitenin (French-American-British kriterlerine göre) tanısı veya diğer altta yatan hastalığın türü ve durumu, donör tipi, HLA uyumu, rejim tipi (miyeloablative, non-miyeloablative), nakil yaşı ve daha önce geçirilmiş İFE varlığı kaydedildi.

Allojeneik nakil yapılan hastaların izleminde gözlenen özellikler ayrıca kaydedildi. İmmünolojik risk faktörler: (nötropeni süresi, yoğun bakım süresi, akut GVHD varlığı, GVHD tedavisi, CMV yanıtı) İFE ile ilgili özellikler (primer ve sekonder profilaktik antifungal kullanım durumu, profilakside kullanılan antifungal tipi, başlangıç zamanı ve süresi) kaydedildi.

İFE varlığını değerlendirmek için EORTC/MSG kriterleri kullanıldı ve bununla ilgili Kanda galaktomannan antijeni (KGA) pozitifliği, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı toraks tomografisi bulgu varlığı, patolojik kanıt varlığı, kültürde kanıt varlığı kaydedildi. Hasta grubu ikiye ayrıldı. İlk grup EORTC/

MSG kriterleri kullanarak kesin, yüksek olası ve olası İFE olan 75 hastadan oluşuyordu. İFE için tanımlar Şekil 1'de özetlenmiştir. Bu hastaların içinde nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle antifungal tedavi başlanan ve olası İFE grubuna dahil edilen hastalarda mevcuttu. Fungal enfeksiyonu olmayan 79 hasta diğer grubu oluşturdu. Tüm analizler bu iki grup üzerinden gerçekleştirildi. İFE tedavisi alan hastalarda İFE tipi, nakilin kaçınıcı gününde geliştiği, ampirik tedavi durumu, tedavide kullanılan antifungal ilaç tipi ve varsa değişimi, tedavi sonrası İFE yanıtı ve varsa ölüm nedeni verileri kaydedildi. Çalışma Ege Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir (karar no:17-2/7, tarih: 13.03.2017).

İstatiksel Analiz

İstatiksel analizler için SPSS bilgisayar paket programı kullanıldı. Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Çalışma verileri değerlendirilirken frekans tabloları kullanıldı. İstatiksel analizlerde ki-kare testi ve/veya Fisher's exact testi kullanıldı. Bağımsız ortalamaların karşılaştırılması için Wilcoxon W veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alındı.

BULGULAR

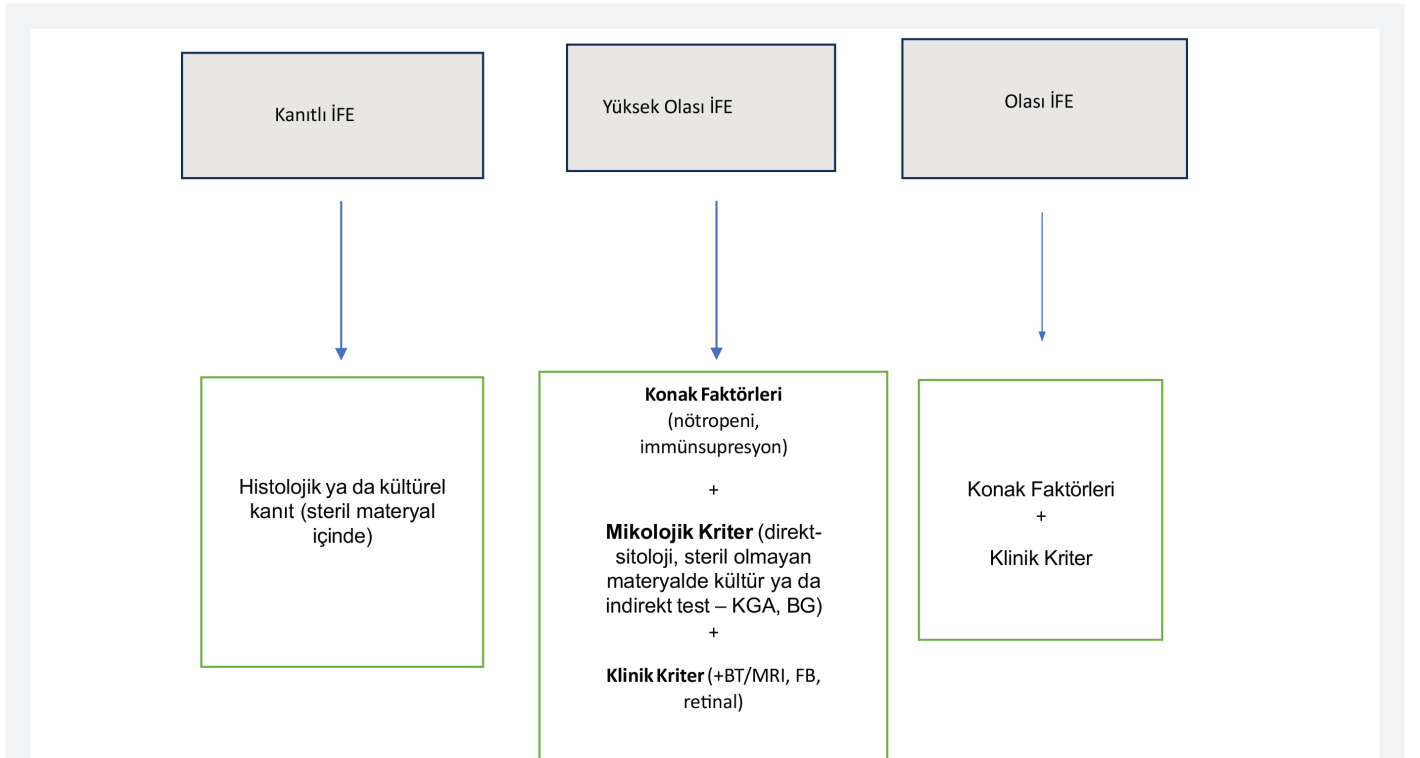
Genel Hasta Özellikleri

Allojeneik HKHT yapılan 154 hasta çalışmaya dahil edildi. 92 erkek (%59,7) ve 62 kadın (%40,3)'dan oluşan hastaların ortalama yaşı $41,87 \pm 14,04$ (yaş aralığı: 18-67) idi. Hastaların hastanede yatış süresi 25-195 gün aralığındaydı (ortanca değer: 47 gün).

En sık allojeneik HKHT endikasyonu 58 hasta (%37,7) ile akut myeloid lösemi tanısıydı. Hastaların hepsinde greft kaynağı granülosit koloni stimülasyon faktörü ile uyarılmış periferik kandi.

Hastaların demografik verileri ve nakil ile ilgili özellikleri (HLA uyumu, donör tipi, rejim tipi) Tablo 1'de verilmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların 34'ü akut GVHD geçirdi. Bu 34 hastanın 29'una metilprednizolon tedavisi uygulandı. 5 hastaya ise çoklu tedavi verildi ve metilprednizolon sonrası fotoforez uygulandı. Nakil sonrası 154 hastanın 46'sında CMV-DNA yüksekliği görüldü. 5 hastaya nakil öncesi İFE sebebiyle aldığı antifungal tedaviye devam edilirken 149 hastaya 20 tanesi sekonder profilaksi olmak üzere profilaktik antifungal tedavi verilmişti (Tablo 2).



Şekil 1. Kanıtlı, yüksek olası ve olası fungal enfeksiyonun ana kriterleri

İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon, KGA: Kanda galaktomannan antijeni, BG: 1,3-β-D-Glukan, BT: Bilgisayarlı Tomografi, FB: Fleksibl bronkoskopi, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

Yetmiş beş hastada EORTC/MSG kriterlerine göre 9 hastada kanıtlı, 19 hastada yüksek olasılı ve 47 hastada olası İFE tanısı kondu (Grup 1). Yetmiş dokuz hastada İFE bulgusu gelişmedi ve İFE gelişmeyen grup olarak alındı (Grup 2) (Tablo 2).

Kanıtlı İFE grubundaki 9 hastanın 7'sinde enfeksiyon kaynağı patojen izole edildi. Bu 9 hastanın İFE özellikleri (hastaların kültür, patoloji, KGA pozitifliği ve CT bulguları ve üreme durumları) Tablo 3'te özetlenmiştir.

İFE gelişen 75 hastadan enfeksiyon odağı belirlenebilen 32 hastanın 26'sında İFE odağı akciğerken, 5 hastada ise diğer organ tutulumları mevcuttu. İFE gelişen hastaların 9 tanesi hedefe yönelik tedavi alırken 37 tanesi premtif tedavi, 29 tanesi ampirik tedavi aldı. İlk seçenek tedavide en çok tercih edilen ajan lipozomal amfoterisin-B (L-AmB/ 43 (%57,3) olmuştur ve bunu %32 ile kaspofungin takip etmiştir.

Vorikonazol ampirik tedavide tercih edilmemiştir. Ampirik tedavide L-AmB ile kaspofungin yaklaşık aynı oranlarda tercih edilmiştir. 30 hastada (%40) antifungal değişimine ihtiyaç duyuldu. Hastaların büyük kısmında antifungal değişim sebebi ateş yanıtının olmaması idi. Antifungal ilaç değişimi yapılan hastaların 8'i (%26,6) exitus oldu. İkili antifungal tedavi alan 10 hastanın 6 (%60)'sı exitus oldu. Elli altı hasta (%76) İFE tedavisine yanıtı olarak değerlendirildi. On sekiz hasta İFE ve ilişkili nedenlerle exitus kabul edildi.

İFE gelişen hastalar ve gelişmeyen hastalar Grup 1 ve Grup 2 olarak ayrıldı ve İFE gelişimi ilişkili muhtemel risk faktörleri ve mortalite analizleri bu iki grup üzerinden yapıldı. İFE için muhtemel risk faktörleri ve İFE gelişmesi açısından anlamlılık oranları Tablo 4'te gösterilmiştir. Nakil sonrası akut GVHD geçirenlerde (p=0,035) ve CMV reaktivasyonu görülenlerde

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

Hasta özellikleri	Sayı (%) n=154 (100)
Yaş,yıl	
Mean ± SD	41,87±14,04
Median (min-maks)	44 (18-67)
Erkek/kadın (%)	92/62 (59,7/40,3)
Tanımlar (%)	
Akut myeloid lösemi	58 (37,7)
Akut lenfositik lösemi	24 (15,6)
Myelodisplastik sendrom	19 (12,3)
Lenfomalar	19 (12,3)
Miyelom	14 (9,1)
Aplastik anemi	8 (5,2)
Kronik lösemiler	7 (4,5)
Myelofibrozis	5 (3,2)
Donör tipi	
Akraba	136 (88,3)
HLA uyumu (A, B, DRB1, C ve DQ çiftleri)	
10/10 (tam)	126 (81,8)
9/10	18 (11,7)
5-8/10 (kısmi uyumlu, haploidentik nakil)	10 (6,5)
Rejim tipi	
Myeloablative	88 (57,1)
Hastanede yatış süresi (gün)	
Mean ± SD	58,44±29,07
Median (min-mak.)	47 (25-195)
Akut GVHD	34 (22,1)
CMV yanıtı, var	46
Nötropeni süresi (gün)	
Mean ± SD	25,29±17,12
Median (min-mak.)	20 (5-87)
SD: Standart deviasyon, HLA: Human lökosit antijeni, GVHD: Graft versus host hastalığı, CMV: Citomegalovirüs	

Tablo 2. Allojeneik HKHT yapılan hastaların fungal enfeksiyon geçmişi ve mevcut durumu

Tüm hastalar n=154 (%)	
İFE hikayesi olanlar	65 (42,2)
Antifungal profilaksi durumu	n=154 (%)
Primer profilaktik antifungal kullanımı, var	129 (83,8)
Sekonder profilaktik antifungal kullanımı, var	20 (13)
Allojeneik HKHT sırasında aktif fungal enfeksiyon tedavi alan	5 (3,2)
Profilaktik antifungal tipi	n=149 (%)
Flukonazol	88 (59,1)
Posakonazol	44 (29,5)
Vorikonazol	17 (11,4)
Fungal enfeksiyon (EORTC/MSG kriterlerine göre)	n=154 (%)
Kanıtlı	9 (5,9)
Yüksek olası	19 (12,3)
Olası	47 (30,5)
Olmayan	79 (51,3)
KGA pozitifliği olanlar	26 (16,9)
BT de bulgusu olanlar	34 (22,1)
Kültürde fungal ajan üreme, var	7 (4,5)
Patolojik bulgu	4 (2,6)
İnvaziv fungal enfeksiyon gelişen hastalar n=75 (%)	
Fungal enfeksiyon tipi	n=75 (%)
Pnömoni	26 (34,6)
Diğerleri	5 (9,4)
Odak belirlenemeyen	42 (56)
Tedavi tipi (başlangıç tedavisi)	n=75 (%)
L-AmB	43 (57,3)
Kaspofungin	24 (32,0)
Vorikonazol	8 (10,7)
İkili antifungal tedavi alan	10 (13,3)
HKHT: Hemopoetik kök hücre transplantasyonu, İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon, EORTC/MSG: Uluslararası Komite, KGA: Kanda galaktomannan antijeni, BT: Bilgisayarlı tomografi, L-AmB: Lipozomal amfoterisin-B	

($p=0,002$) anlamlı olarak daha fazla İFE görülmüştür. Ayrıca grup 1 (İFE gelişen) in nötropeni süresi ortalama $30,89 \pm 20,40$ (ortanca değer: 23,00) iken Grup 2 (İFE görülmeyen) nin ortalama $19,98 \pm 11,01$ (ortanca değer: 17,00) olduğu görüldü ($p=0,001$).

Hastalık tanısı, hazırlama rejimi, donör uyumu, akrabalık durumu ve geçirilmiş İFE öyküsü ile İFE gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tüm hastaların %12'si ($n=20$) kaybedildi. İFE görülen 75 hastada İFE'ye bağlı mortalite %24 ($n=18$) iken İFE görülmeyen 79 hastada mortalite %3 ($n=2$) olarak saptandı ($p=0,001$). Bu 18 hastanın ortalama nötropeni süresi $34,78 \pm 20,06$ (ortanca değer: 35,00) gün iken toplam sağ kalan 134 hastada nötropeni süresi $23,76 \pm 16,20$ (ortanca değer: 19,00) gün olarak görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,02$).

Bu 18 hastanın profilaktik antifungal süresi $23,00 \pm 17,58$ (ortanca değer: 23,00) görüldü. Bu 152 hastanın sağ kalan 134'inde profilaktik antifungal süresi $31,07 \pm 14,52$ (ortanca

değer: 30,00) olarak görüldü. Bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,017$).

TARTIŞMA

Allojeneik HKHT sonrası gelişen İFE sıklığını, tedavisi ve sonlanımını değerlendirdiğimiz çalışmamızda akut GVHD varlığı, GVHD için yüksek doz kortikosteroid (KS) kullanılması, CMV enfeksiyonu geçirilmesi ve nötropeni süresinin uzun olması İFE gelişimi için risk faktörleri olarak bulduk. Ayrıca nötropeni süresi nakil sonrası mortalite ile de ilişkili bulundu.

Çalışmamızdaki İFE dağılımına baktığımızda büyük çoğunluğu olası İFE olguları ve nedeni bilinmeyen ateş grubunun

Tablo 3. Kanıtlı İFE hastalarında etkenler ve bulgular

Kanıtlı İFE hastaları	Kültürde üreme ve bölgesi	Patoloji	KGA pozitifliği	BT bulgusu
1	Kan kültürü Candida crusei	yok	yok	yok
2	yok	Maksiller sinüs Aspergillus spp.	yok	var
3	Burun doku kültürü Aspergillus flavus	Burun biopsisi Mukormikozis	var	var
4	Kan kültürü Trichosporon spp.	yok	var	var
5	DTA Aspergillus spp.	yok	yok	var
6	Maksiller sinüs Pseudallescheria boydii	var	var	var
7	yok	Maksiller sinüs Aspergillus spp.	yok	var
8	Doku biyopsisi Aspergillus spp.	yok	yok	var
9	Kan kültürü Candida kefyr Saccharomyces cerevisiae	yok	yok	var

İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon, KGA: Kanda galaktomannan antijeni, BT: Bilgisayarlı tomografi, DTA: Derin trakeal aspirasyon

Tablo 4. İFE gelişimine etkisi olan faktörler

	Grup 1 (İFE gelişenler) n=75	Grup 2 (İFE gelişmeyenler) n=79	p-value
Akut GVHD varlığı			0,035
VAR	22	12	
CMV enfeksiyonu			0,002
VAR	31	15	
Nötropeni süresi (gün) median (min-mak)			0,001
	23,0 (8-87)	17,0 (5-71)	
Hastalık tanısı			0,67
AML	27	31	
ALL	13	11	
MDS	11	8	
Lenfoma	11	8	
MM	4	10	
AA	4	4	
Kronik lösemi	4	3	
Miyelofibrozis	1	4	
HLA uyumu (A, B, DRB1, C ve DQ çiftleri)			0,72
10/10 (tam)	61	65	
9/10 (iyi)	10	8	
5-8/10 (kısmi)	4	6	
Donör Tipi			0,26
Akraba	64	72	
Akraba dışı	11	7	
Hazırlama rejimi			0,09
Myeloablative	48	40	
Non-myeloablative	39	27	
Geçirilmiş İFE öyküsü			0,44
Var	34	31	

İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon, GVHD: Graft versus host hastalığı, CMV: Citomegalovirüs, AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfositik lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, MM: Multipl myelom, AA: Aplastik anemi, HLA: Human lökosit antijeni

oluşturduğunu görmekteyiz. Birçok çalışmada İFE için sadece kanıtlı ve yüksek olası hastalar kabul edilmiştir ve İFE insidansı %8,8 ile %26 arasında görülmüştür^{6,13,18,20,23,24,25}. Çalışmamızda İFE hastaları içinde kanıtlı ve yüksek olası gruba bakıldığında diğer çalışmalarla benzer olarak insidansın %18,2 olduğu görüldü.

Cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması ve allojeneik HKHT endikasyonu hazırlama rejimleri çalışmamızda literatürlerle benzerdi^{6,23,24,26}. Literatürle benzer olarak en çok kullanılan profilaktik antifungal flukonazoldü²⁷ ve İFE gelişen grupta en sık odak akciğerlerdi^{25,28}. İlk seçenek tedavide en çok tercih edilen ajan L-AmB olmuştur. Ampirik tedavide L-AmB ile kaspofungin yaklaşık aynı oranlarda tercih edilmiştir. Bu tedavi seçenekleri literatürle uyumlu idi^{29,30,31}.

Çalışmamızda kanıtlı İFE olan hastalarda etkenlerden en sık izole edileni aspergillus idi. Küf türleri ve non-albicans candida türleri daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedenlerinden biri flukonazole bağlı rutin profilaksi nedeniyle candida türlerinin azalmış olması olabilir. Son yıllardaki c.albicans dışı artışın merkezimizde de olduğu görülmektedir^{9,15}.

Bizim çalışmamızda hastalık tanısı, HLA uyumu, donör tipi, rejim tipi İFE gelişimi açısından anlamlı bulunmadı. Hastalık tanısı ve hazırlık rejimi tipinin İFE gelişimi açısından yapılan çalışmalarda da anlamlı bulunmazken HLA uyumu ve dönör tipi ile İFE gelişimi açısından çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmaktadır^{6,23,25,32}.

Daha önce geçirilmiş İFE öyküsü, İFE gelişimi için risk faktörü olarak literatürle uyumsuz olarak anlamlı bulunmadı^{6,23,24}. Bu durum çalışmamızda nedeni belli olmayan ateş tanısıyla başlanan antifungal tedaviler ve olası İFE'lerinde çalışmaya katılmış olmasından kaynaklanmış olabilir. Shi ve ark.⁶ tarafından yapılan ve allojeneik HKHT yapılan 408 hastanın incelendiği gözlemsel çalışmada geçirilmiş İFE öyküsü, HLA uyumsuzluğu, uzamış nötropeni süresi, grade 3 ve 4 akut GVHD gelişimi İFE gelişimi ile ilişkili bulunmuştu. Allojeneik HKHT yapılan 1248 hastayı içeren başka bir çalışmada da 163 hastada kanıtlı ve yüksek olası İFE gelişimi ve HLA uyumsuzluğu, nötropeni süresi ve GVHD gelişimi İFE açısından risk faktörleri olarak saptanmış¹⁰. Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada allojeneik HKHT yapılan hastalarda kanıtlanmış/olası İFE için bağımsız risk faktörleri diyabet, HLA uyumlu akraba dışı donör, uzun süreli şiddetli nötropeni ve immünsüpresif tedavi olarak tanımlanmıştır²³. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde akut GVHD varlığı, GVHD için yüksek doz KS kullanılması, CMV enfeksiyonu geçirilmesi İFE gelişimi için anlamlı risk faktörleri olarak saptanmıştır^{6,10,11,20,23,24,28,33}. Ayrıca uzamış nötropeni

İFE gelişiminde tüm hasta gruplarında en önemli risk faktörü olarak bulundu.

Çalışmamızda İFE'nin nakil tedavi mortalitesini belirgin artırdığı saptanmıştır (İFE grubunda %24, İFE olmayan grupta %2). Literatürde İFE'e bağlı mortalite oranları çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Çin'de yapılan ve 140 allojeneik HKHT yapılan hastanın değerlendirildiği çok merkezli bir gözlemsel çalışmada bizim çalışmamız ile benzer İFE gelişen hastalarda mortalite oranı %25 bulunmuştur²⁴. Birçok çalışmada ise mortalite oranları %40-90 arası değiştiği görüldü^{21,22}. Bu farklılığın daha yüksek mortalite oranı görülen çalışmalarda hasta izlem süresinin uzun olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, tek merkezli olması, hastaların takiplerinin sadece yatış sırasında yapılması ve ampirik antifungal tedavisinin başlanması sonrası klinik yanıt alınması nedeniyle ileri inceleme yapılmamasına bağlı kanıtlı İFE sayısının az olması olarak değerlendirildi.

SONUÇ

Çalışmamızda akut GVHD varlığı, CMV enfeksiyonu geçirilmesi ve nötropeni süresinin uzun olması İFE gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. Ayrıca nötropeni süresi allojeneik HKHT sonrası mortalite ile de ilişkili bulunmuştur. Nakil tedavi mortalitesini ciddi şekilde artıran İFE'lerin önlenmesi ve tedavisinde her merkezin İFE sıklığını değerlendirmesi, enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınması, antifungal profilaksi ve yüksek İFE riski taşıyan hastaların belirlenmesi ve hangi tedavi stratejisinin daha yararlı olduğuna karar vermesi uygun olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma Ege Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmiştir (karar no:17-2/7, tarih: 13.03.2017).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Dipnot

Yazarlık Katkıları

Konsept: E.O., N.S., M.T., F.Ş., G.S., B.A., F.V., Dizayn: B.A., F.V., Veri Toplama veya İşleme: E.O., Analiz veya Yorumlama: E.O., A.G., N.S., M.T., F.Ş., G.S., B.A., F.V., Literatür Arama: E.O., A.G., F.V., Yazan: E.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın finansal destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Elsevier, 2012;1158-9.
- Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-host disease - biologic process, prevention, and therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:2167-79.
- Sahin U, Toprak SK, Atilla PA, Atilla E, Demirer T. An overview of infectious complications after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Infect Chemother.* 2016;22:505-14.
- Neofytos D. Antimicrobial prophylaxis and preemptive approaches for the prevention of infections in the stem cell transplant recipient, with analogies to the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33:361-80.
- Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009;48:265-73.
- Shi JM, Pei XY, Luo Y, Tan YM, Tie RX, He JS, et al. Invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: single center experiences of 12 years. *J Zhejiang Univ-Sci B.* 2015;16:796-804
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.
- Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis.* 2020;71:1367-76.
- Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1091-100.
- Garcia-Vidal C, Upton A, Kirby KA, Marr KA. Epidemiology of invasive mold infections in allogeneic stem cell transplant recipients: biological risk factors for infection according to time after transplantation. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1041-50.
- Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood.* 2003;102:827-33.
- Thursky K, Byrnes G, Grigg A, Szer J, Slavin M. Risk factors for post-engraftment invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:115-21.
- Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, Coughlin E, Kourkoumpetis T, McAfee SL, et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:1190-6.
- Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation--a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis.* 1995;171:1545-52.
- Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, 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.
- Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood.* 2002;100:4358-66.
- Kontoyiannis DP, Wessel VC, Bodey GP, Rolston KV. Zygomycosis in the 1990s in a tertiary-care cancer center. *Clin Infect Dis.* 2000;30:851-6.
- Post MJ, Lass-Floerl C, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal infections in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients: a single-center study of 166 transplanted patients. *Transpl Infect Dis.* 2007;9:189-95.
- Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004 study--Sorveglianza epidemiologica infezioni fungine nelle emopatie maligne. *Clin Infect Dis.* 2007;45:1161-70.
- Koldehoff M, Zakrzewski JL. Modern management of respiratory failure due to pulmonary mycoses following allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation. *Am J Hematol.* 2005;79:158-63.
- Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32:358-66.
- Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev.* 2009;22:447-65.
- Liu YC, Chien SH, Fan NW, Hu MH, Gau JP, Liu CJ, et al. Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Microbiol Immunol Infect.* 2016;49:567-74.
- Sun Y, Meng F, Han M, Zhang X, Yu L, Huang H, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: a multicenter prospective observational study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:1117-26.
- Harrison N, Mitterbauer M, Tobudic S, Kalhs P, Rabitsch W, Greinix H, et al. Incidence and characteristics of invasive fungal diseases in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2015;15:584.
- Horowitz MM: Uses and Growth of Hematopoietic cell transplantation Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, (eds). *Stem Cell Transplantation* 5th ed. 2015.
- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. Third European Conference on Infections in Leukemia. European Conference on Infections in Leukemia. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:709-18.
- Maziarz RT, Brazauskas R, Chen M, McLeod AA, Martino R, Wingard JR, et al. Pre-existing invasive fungal infection is not a contraindication for allogeneic HSCT for patients with hematologic malignancies: a CIBMTR study. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52:270-8.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, Maertens JA, Baden LR, Dmoszynska A, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med.* 2004;351:1391-402.
- Morrissey CO, Gilroy NM, Macesic N, Walker P, Ananda-Rajah M, May M, et al. Consensus guidelines for the use of empiric and diagnostic-driven antifungal treatment strategies in haematological malignancy, 2014. *Intern Med J.* 2014;44:1298-314.
- Hebart H, Klingspor L, Klingebiel T, Loeffler J, Tollemer J, Ljungman P, et al. A prospective randomized controlled trial comparing PCR-based and empirical treatment with liposomal amphotericin B in patients after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009;43:553-61.

32. Girmenia C, Raiola AM, Picocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20:872-80.
33. Hovi L, Saarinen-Pihkala UM, Vetterranta K, Saxen H. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone Marrow Transplant*. 2000;26:999-1004.