

# Antifungal Yönetimi

## Antifungal Stewardship

Sabahat ÇEKEN<sup>1</sup>, Mustafa ERTEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### ÖZET

Antimikrobiyal yönetimi programları özellikle antibiyotik kullanımının düzenlenmesinde önemli gelişmelere neden olmuştur. Fungal enfeksiyonların yönetimi ile ilgili az sayıda çalışma mevcuttur. Son yıllarda immünsüpresif tedavilerin artmasıyla fungal enfeksiyonların sayısında artış görülmektedir. Morbidite ve mortalitesi yüksek olan bu enfeksiyonların klinik bulguları nonspesifiktir, tanısı deneyimli klinisyenler için bile zordur ve tanı araçları kısıtlıdır. Antifungal ilaçların yan etkileri ve ilaç etkileşimi fazladır, maliyeti yüksektir. Bu nedenle, bu hastalıkların tanısı ve tedavisinin geliştirilmesi için multidisipliner olarak geliştirilecek antifungal yönetimi programlarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Antifungal yönetimi; Candida; Aspergillus

### SUMMARY

## Antifungal Stewardship

Sabahat ÇEKEN<sup>1</sup>, Mustafa ERTEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinic of Infectious Disease and Clinical Microbiology, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Antimicrobial stewardship programs have led to significant improvements especially in the management of antibiotic use. There are few studies regarding antifungal stewardship. In recent years, the number of fungal infections has multiplied with the increase in immunosuppressive treatments. As clinical findings are non-specific, diagnostic tools are limited and diagnosis is challenging even for experienced clinicians, and morbidity and mortality is high in these infections. Side effects and drug interactions of antifungal drugs are high and costly. Therefore, there is a need for a multidisciplinary antifungal stewardship program to be developed for the diagnosis and treatment of these diseases.

**Key Words:** Antifungal stewardship; Candida; Aspergillus

“Antimicrobial Stewardship” yani antimikrobiyal yönetimi; antimikrobiyal tedaviye başlamak, izlemek ve yönlendirmek için yapılan program veya seri müdahalelerin tamamıdır<sup>[1]</sup>. Antimikrobiyal yönetimi (AMY) programlarının amacı; kaynakların kullanımının doğru bir şekilde planlanması, antimikrobiyal ilaçların gelecekteki etkinliğinin korunması ve hasta tedavisinin geliştirilmesi, aynı zamanda ikincil hedef olarak da maliyet planlamasıdır<sup>[2]</sup>. 2007 yılında “Infectious Diseases Society of America (IDSA)” ve “Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)” tarafından hazırlanan AMY rehberi bu programların geliştirilmesine katkıda bulunmuştur<sup>[3]</sup>. AMY programları daha çok antibiyotik yönetimine odaklanmıştır. Bunun sebebi bakteriyel infeksiyonların sıklığı ve çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların tedavisinde karşılaşılan zorluklardır<sup>[4,5]</sup>.

Son yıllarda malignite veya inflamatuvar hastalıklarda agresif tedavi yöntemlerinin kullanımıyla fungal infeksiyonların oranı artmıştır. Bu infeksiyonların klinik bulgularının özgün olmaması ve tanıda karşılaşılan zorluklar nedeniyle antifungal ilaçların ampirik olarak kullanımı çok fazladır. Hastaların komorbiditelerinin toksisite ve ilaç etkileşimini artırması, doktorları yeni çıkan etkinliği fazla, toksisitesi az olan daha geniş spektrumlu pahalı ilaçlara yönlendirmektedir. Öte yandan uygun olmayan antifungal tercihi veya uygun tedavide gecikme; antifungal direnç gelişimine, hasta morbidite ve mortalitesinde artışa ve tedavi giderlerinin artmasına neden olmaktadır<sup>[6]</sup>.

Klinisyenlerin antifungal yönetimi ile ilgili bilgileri oldukça sınırlıdır. Bu durumu carpıcı bir şekilde özetleyen çalışmalar mevcuttur. Antifungal ilaç reçeteleyen doktorların fungal infeksiyonlarla ilgili bilgi düzeyini araştıran bir çalışmada; dört Avrupa ülkesinden 121 klinisyene 20 soruluk bir anket yöneltilmiştir. Bu ankette uygun cevap ( $\pm$  SD) sayısı  $5.8 \pm 1.7$  olarak bildirilmiştir. Kolonizasyon-infeksiyon ayrımını yapabilen klinisyen oranı kandida için %69, aspergillus için %52 olarak bildirilmiştir. Katılımcıların %38'i antifungal profilaksi endikasyonlarını, %42'si invaziv aspergilloz tanısında galaktomannanın önemini doğru bilmıştır<sup>[7]</sup>.

Üçüncü basamak bir hastanede antifungal tedavi alan 100 hastanın incelendiği bir çalışmada;

gereksiz antifungal ilaç kullanımı (%16), yanlış ilaç seçimi (%31), intravenözden oral tedaviye geçme (%20), kültür sonucuna göre ilaç değişikliği yapılmaması (%35) ve uygun olmayan tedavi süresi (%27) gibi hataların yapıldığı görülmüştür. Uygunsuz tedavinin maliyeti 50.536 Euro artırdığı saptanmıştır. Uygunsuz antifungal ilaç kullanımının infeksiyon hastalıkları konsültasyonu istenmeyen hastalarda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%74.1-%33.3,  $p < 0.001$ ). Antifungal yönetimi (AFY) programlarına acilen ihtiyaç olduğu belirtilmiştir<sup>[8]</sup>.

AFY programları; antifungal ilaçların uygun kullanımıyla etkinliğinin korunmasını, istenmeyen yan etkilerin önlenmesini, morbidite ve mortalitenin azaltılmasını amaçlamaktadır. Bu programların ikinci hedefi ise hasta bakım kalitesinden ödün vermeden maliyeti azaltmaktır. İdeal bir AFY nasıl olmalı diye düşünenecek olursak; öncelikle izlenecek yolları belirleyen bir ekip olmalıdır. Bu ekip, hastane yönetimi, infeksiyon kontrol komitesi ve programa dahil olacak kliniklerin yöneticileri tarafından da desteklenmelidir<sup>[9]</sup>.

AFY ekibi invaziv fungal infeksiyonların (İFİ) kliniği, fungal epidemiyoloji ve antifungal duyarlılık paternleri, İFİ'lerin laboratuvar tanısında ve antifungal ilaçların farmakokinetiği, dozları ve ilaç etkileşimi konusunda bilgili ve tecrübeli kişilerden oluşan multidisipliner bir ekip olmalıdır. AFY ekibi infeksiyon hastalıkları uzmanı, klinik farmakolog (eczacı), klinik mikrobiyolog, hematolog ve pediatrik infeksiyon hastalıkları uzmanından oluşabilir. Hastanenin ve takip edilen hastaların özelliğine göre bu ekibe yoğun bakım, göğüs hastalıkları ve genel cerrahi gibi branşlardan da hekimler dahil edilebilir<sup>[5,10]</sup>.

Bu ekibin lideri, hastaneye göre değişebilmekle birlikte genellikle infeksiyon hastalıkları uzmanıdır. İnfeksiyon hastalıkları uzmanı, AFY takımında anahtar rol oynar. İFİ gelişim riski olan hastaların belirlenmesinde ve İFİ tanı ve tedavisinde klinisyene yol gösterebilir. Profilaktik veya ampirik olarak başlanmış antifungal ilaçların uygunsuzluğu durumunda kesilmesine karar verebilir. Hastane genelinde salgınları tespit edebilir. AFY için yerel rehberlerin hazırlanmasında görev alabilir. Bu ekipte yer alan klinik farmakolog, hastane genelinde, bölüme göre veya ilaca göre, antifungal

kullanımının kayıt altına alınmasını sağlayabilir. Otomasyon sistemi üzerinden, antifungal ilaçların ilaç etkileşimi, toksisite ve fiyatlarının görülebildiği bir reçete rehberi oluşturabilir. Gerekirse otomatik “stop order” oluşturma ve ilaç düzeyi takibinin değerlendirilmesi de klinik farmakoloğun görevleri arasındadır. Klinik mikrobiyoloji uzmanı da İFİ tanısında kullanılan güncel laboratuvar yöntemlerinin takip edilmesi, biyomarkırlar ve moleküler yöntemlerin kullanılması ve test sonuçlarının yorumlanmasında, kültür ile etkenin tespit edilmesi ve antifungal duyarlılık testlerinin yapılması ve yorumlanmasında görev alabilir. Ayrıca, salgın veya beklenmedik durumların tespiti ve ilaç düzeyi takibinin değerlendirilmesinde de rol alabilir. Ülkemizde klinik farmakolog sayısının çok yetersiz olması nedeniyle bu rolü klinik eczacılar üstlenebilir.

Hematoloji uzmanları, İFİ riski yüksek olan hastaları takip eden hekim grubu olduğundan bu konuda klinik tecrübeleri oldukça fazladır. Altta yatan hastalığa göre İFİ gelişme riski, antifungal profilaksi gerekliliği ve hastanın klinik durumuna göre invaziv işlemlerin yapılmasının uygunluğu konusunda ekibe destek olabilir<sup>[5,9,10]</sup>.

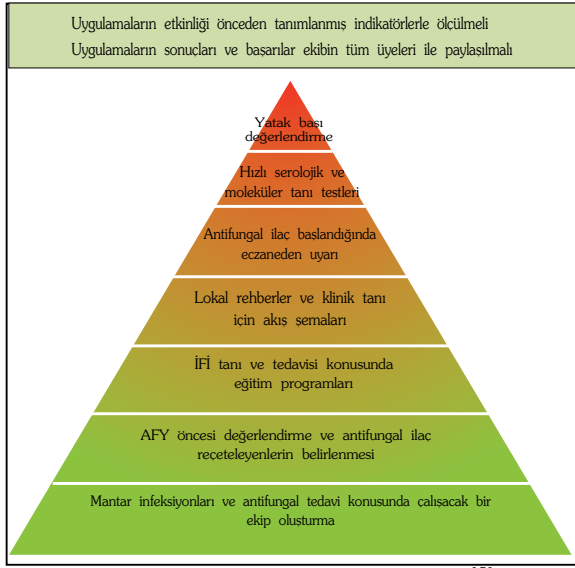
Ekibin güvenilirliği üyelerinin bilgi ve deneyimlerine, iyi iletişim becerilerinin olmasına bağlıdır. Kanaat önderlerinin gruba dahil edilmesi önemlidir. Bütün üyelerin toplantılara katılması ve hedeflerin belirlenmesi, eğitim faaliyetlerinin düzenlenmesi ve sonuçların değerlendirilmesinde rol alması gerekir<sup>[10]</sup>.

AFY ekibi kurulduktan sonra sıra hedef ve indikatörlerin seçimine gelir. Öncelikle hedefler belirlenmeli ve bu hedeflere ulaşıp ulaşılmadığını takip etmek için indikatörler seçilmelidir. İndikatörler programın çalıştığını gösteren ölçülebilir parametreler olmalıdır. Bunlar; tedavi günü [days of therapy (DOT)], günlük tanımlanmış doz [daily defined dose (DDD)], kandidemi epizodları, antifungal direnç oranları, antifungal ilaçların maliyeti, ve antifungal tedavi alan hastaların oranı gibi parametrelerdir. Önerilere uyum oranı, eğitimlere katılan kişi sayısı, AFY programından memnuniyet durumu ve reçete yazan klinisyenlerin bilgi düzeyi de belirli aralıklarla ölçülebilir. Yazılı bir yıllık plan yapılması, verilerin toplanması ve belirli aralıklarla toplanılıp sonuçların grafik olarak sunulması ve değerlendirilmesi gerekir<sup>[5,10]</sup>.

AFY için kullanılacak stratejilerin seçimi de önemlidir. Bunlar antifungal kullanımının onaya bağlı olması, otomatik “stop order” gibi kısıtlayıcı veya eğitimle destekleme, rehber oluşturma ve konunun uzmanlarıyla hasta başı değerlendirme gibi ikna edici yöntemler de olabilir<sup>[11,12]</sup>. Antimikrobiyal kullanımında kısıtlama yönteminin değerlendirildiği bir çalışmada dört yıl süreyle kaspofungin, itrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B lipid formülü de kısıtlanmıştır. Bu süre zarfında antifungal kullanımında %28 oranında azalma ( $p= 0.02$ ) görüldüğü ve mortalitenin artmadığı bildirilmiştir<sup>[13]</sup>. İkna edici yöntemler daha fazla zaman ve gayret gerektirir, fakat uzun dönemde kısıtlamadan daha iyi ilerlemeye neden olur. “Stop order” kullanmak antibiyotik yönetimi programlarında önerilmektedir fakat fungal infeksiyonların tanısı daha zor olduğu için deneyim gerektirir<sup>[11,14]</sup>.

İspanya’da yapılan bir çalışmada vorikonazol, kaspofungin ve lipozomal amfoterisin B (L-AmB) kullanımı incelenmiş ve zorunlu olmayan önerilerde bulunulmuştur. Bu 12 aylık dönem, önerilerden önceki 12 ayla kıyaslanmıştır. İncelenen 662 tedavinin %15’inde intravenözden oral forma geçiş, %8’inde antifungal ilacın kesilmesi, %6’sında antifungalın flukonazol ile değiştirilmesi olmak üzere toplam %29’unda değişiklik önerilmiştir. Bu dönemde vorikonazol kullanımında %31.4, kaspofungin kullanımında %20.2 azalma olduğu bildirilmiştir. Antifungal maliyeti 370.681 Dolar azalırken kandidemi insidansı, flukonazole dirençli kandida infeksiyonu ve mortalitede artış bildirilmemiştir<sup>[11]</sup>.

AFY programlarında; eğitim faaliyetleri, doz ayarlama araçları, antifungal reçeteleme formlarının kullanımı, reçetelerin kontrol edilmesi gibi birden fazla yöntemin bir arada kullanıldığı demet uygulamaları da tavsiye edilmektedir<sup>[9]</sup>. Tayland’da yapılan bir çalışmada, karaciğer ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması uygulaması ve antifungal reçeteleme formu kullanımından oluşan bir demet uygulamasından önceki 18 ay, uygulama sonrası 18 ay ile karşılaştırılmıştır. Antifungal kullanımının %59 azaldığı, uygunsuz antifungal kullanımının %71’den %24’e düştüğü, flukonazol kullanımının ve *Candida glabrata* ve *Candida krusei* infeksiyonlarının azaldığı gözlenmiştir. Bu süre içinde antifungal harcamalarından da 31.615 Dolar tasarruf edildiği bildirilmiştir<sup>[15]</sup>.



Şekil 1. Basamak basamak antifungal yönetimi<sup>[5]</sup>.

Elektronik reçete uygulaması da AFY programlarının yürütülmesinde kullanılan yöntemlerden biridir. Bu uygulamada her antifungal ilaç için geçerli bir endikasyon, ilaç etkileşimi ve toksisite konusunda uyarı ve yerel rehberlere link bulunabilir. Bu uygulamayla eczacılar antifungal tedavi maliyetini de monitörize edebilir<sup>[5,9]</sup>.

Bazı klinisyenlerin kendi hasta gruplarının genel rehberlerde tam olarak yer almadığını düşünmesi uluslararası veya ulusal rehberlere uyumu azaltmaktadır. Lokal epidemiyolojik ve demografik verilere dayanılarak oluşturulan yerel rehberler AFY programına uyumu artırabilir. Rehberde fungal infeksiyonların tanı kriterleri, profilaksi ve tedavi önerileri, antifungal ilaçların doz ayarlaması endikasyonları ve AFY ekibi üyelerinin telefon numaraları gibi bilgiler yer alabilir. Rehber AFY ekibinin multidisipliner üyeleri tarafından hazırlanmalı ve en az iki yılda bir yenilenmelidir. Cep rehberi şeklinde olması kullanımını kolaylaştırır<sup>[9]</sup>.

Altı yıllık bir süre boyunca AFY programının yürütüldüğü ve yerel rehberin kullanıldığı bir çalışmada rehberle uyumun %88 olduğu görülmüştür. AFY programının etkin ve sürdürülebilir olduğu, klinisyenlerden kabul gördüğü bildirilmiştir<sup>[16]</sup>.

İnfeksiyon hastalıkları uzmanlarının yatak başı ziyaretleri ile antifungal tedavi alan hastaları takip eden klinisyenle birlikte değerlendirmesi de AFY programlarının uygulamalarından biridir. Bu yönte-

min kullanıldığı bir çalışmada üçüncü basamak bir hastanede bir yılda 453 hastaya yatak başı ziyareti yapılmış, hastalardan %40.4'üne tanı prosedürü önerilmiş, %32'sinde tedavi değişikliği yapılmıştır. Bir yılın sonunda bir önceki yıla göre maliyette 915808 Dolar azalma olduğu gözlenmiştir<sup>[12]</sup>.

AFY programlarının yürütülmesinde her hastanede farklı zorluklarla karşılaşılabilir. Bunlardan en sık karşılaşılanlar personel ve finansman zorluğu, teknik desteğin yetersizliği ve reçete yazan klinisyenlerin muhalefettir. Klinisyenlerin yanı sıra AFY ekibinde yer almayan infeksiyon hastalıkları uzmanlarının da karar verme yetkilerini kaybetme kaygısı olabilir. Bu nedenle yapıcı davranılmalı ve ekibe mümkün olduğunca fazla kişi dahil edilmelidir<sup>[17,18]</sup>. AFY programı başladıktan sonra hızla etki gösterip uygunsuz antifungal kullanımında düşme görülebilir. Fakat 2-3 yıl sonra işler monotonlaşıp ekibin motivasyonunu kaybetmesi de mümkün olabilir. Bunun olmaması için genç ve istekli kişilerin ekibe dahil edilmesi ve programın geliştirilmesi gerekir<sup>[9]</sup>. Şekil 1'de basamak basamak antifungal yönetimi görülmektedir.

## KANDİDA İNFEKSİYONLARININ YÖNETİMİ

İnvaziv kandidiyaz; *Candida* spp. ile olan kan akımı ve derin doku infeksiyonlarından oluşur ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir<sup>[19]</sup>.

### Epidemiyoloji

Son yıllarda yapılan çalışmalarda *Candida* spp. kan akımı infeksiyonlarında dördüncü ila onuncu sırada etken olarak görülmektedir. İnsidansı farklı bölgelerde değişmekle beraber 0.02-1.73 olgu/1000 hastaneye yatış olarak bildirilmektedir<sup>[20]</sup>.

Kandidemili hastalarda mortalite oranı %20-49 arasında değişmektedir<sup>[21]</sup>. İnvaziv kandidiyaz, önceki yıllarda yenidoğanlarda, maligniteli hastalarda, cerrahi ve yoğun bakım hastalarında sık görülürken, artık iç hastalıkları servislerinde de görülmeye başlanmıştır. Yıllar içinde etken olan tür dağılımında da değişiklikler görülmektedir. Geçmişte *Candida albicans* en sık görülürken, son yıllarda yapılan çalışmalarda non-albicans kandida türleri daha sık görülmektedir. Kandidemi etkeni olan kandida izolatlarının türlere göre tiplendirildiği SENTRY, PATH ve CDC çalışmalarında *C. albicans* sıklığı %41-47 arasında

bildirilmiştir. En sık görülen diğer etkenler *C. glabrata* (%18-27), *Candida parapsilosis* (%16-18) ve *Candida tropicalis* (%9-11)'tir<sup>[22-24]</sup>.

Ülkemizden yapılan ve 2010-2016 yılları arasında 351 kandidemili hastanın incelendiği bir çalışmada; etkenlerin %48.1'i *C. albicans*, %25.1'i *C. parapsilosis*, %11.7'si *C. glabrata* olarak bildirilmiştir<sup>[25]</sup>. Kanser hastalarında son dört yılda kandidemi etkenlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise en sık saptanan türler *C. albicans* (%48.3), *C. glabrata* (%13.3), *C. parapsilosis* (%10), *C. krusei* (%8.3) ve *C. tropicalis* (%8.3)'tir<sup>[26]</sup>.

Kandida türlerinin dağılımını bilmek tedavi sevimini etkileyeceği için önemlidir. Son yıllarda özellikle yoğun bakım ve kanser hastalarında antifungal kullanımının artmasıyla kullanılan ilaçlara dirençli türlerin sıklığı artmaktadır. Otuz bir ülkeden 1514 kandida susunun duyarlılık paterninin incelendiği SENTRY 2013 çalışmasında *C. albicans* suslarında ekinokandin direnci saptanmazken, flukonazol ve vorikonazol duyarlılığı da sırasıyla %99.6 ve %99.7 olarak bildirilmiştir. *C. tropicalis*'in flukonazol ve vorikonazol direnci %11.6 bulunurken, *C. glabrata*'da flukonazol direnci %12 olarak rapor edilmiştir<sup>[27]</sup>. SENTRY 2014 çalışmasında ise flukonazol direnci *C. albicans* ve *C. tropicalis* suslarında %2, *C. glabrata*'da %11, *C. parapsilosis*'te %4.3 olarak bildirilmiştir<sup>[28]</sup>.

### Kandidemi İçin Risk Faktörleri

Kandida infeksiyonlarının spesifik klinik bulgularının olmaması, tanıda kullanılan yöntemlerin geç sonuç vermesi ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle erken tanı için bazı risk faktörleri kullanılmaktadır. Hematolojik malignite, nötropeni, geçirilmiş abdominal cerrahi, solid organ transplantasyonu, prematüre infant veya 70 yaş üstü olmak kandidemi için genel risk faktörleridir. Kandidemi riskini artıran özel faktörler ise; yoğun bakımda yedi günden uzun süre yatış [odds ratio (OR)= 9.73], santral venöz kateter (OR= 7.23), diyaliz (OR= 18.13), antibiyotik tedavisi (her antibiyotik sınıfı için OR= 1.73), total parenteral nutrisyon (OR= 8.87) ve kandida kolonizasyonu (OR= 10.37)<sup>[29,30]</sup>.

### Tanı

Kandida infeksiyonlarının klinik bulguları genellikle spesifik değildir ve infeksiyonun geç dönemlerinde ortaya çıkar. Fizik muayenede göz dibi

incelenmesi endoftalmi tanısında önemlidir. Cilt muayenesi günlük olarak yapılmalı, döküntülerden biyopsi alınmalı ve kültüre gönderilmelidir. Kalp muayenesinde üfürüm duyulan hastalara endokardit açısından ekokardiyografi yapılmalıdır.

Tanıda altın standart etkenin kültürde üretilmesidir. Kandida infeksiyonlarında kan kültürünün duyarlılığı %50 civarındadır<sup>[31]</sup>. Etken üretilse bile en erken iki üç günde sonuçlanır, bazen yedi günü geçebilir<sup>[32]</sup>.

Bu nedenle kandida infeksiyonu riski olan hastalarda erken tanı ve preemtif (tanıya dayalı) tedavi için kültür dışı yöntemler de kullanılmaktadır. Bunlar kandida antijen ve antikorlarını tespit eden yöntemlerdir. Bu biyomarkırlardan en çok kullanılanlardan biri olan mannan/antimannan antikor testinin duyarlılığı %83, özgüllüğü %86 olarak bildirilmiştir. Kan kültüründen altı gün önce pozitifleşen testin özellikle negatif prediktif değeri yüksektir.

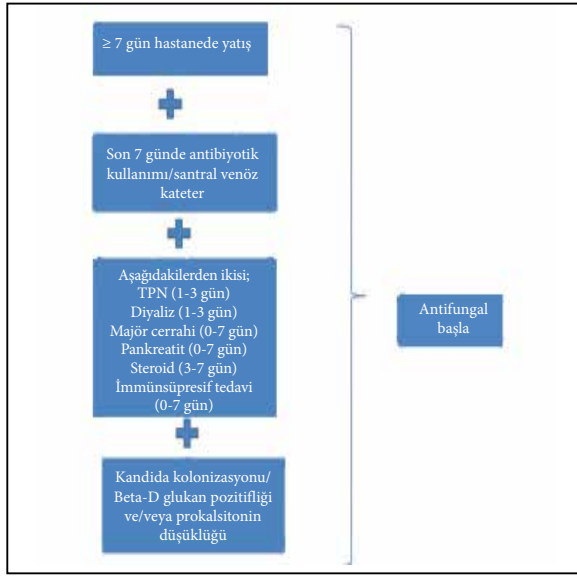
Beta-D glukon *Candida* spp., *Aspergillus* spp. ve *Pneumocystis jiroveci* gibi pek çok mantarın hücre duvarında bulunur. Duyarlılığı %75.3, özgüllüğü %85 olan bu testin, kandida türlerine spesifik olmadığından, yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinin duyarlılığı %95, özgüllüğü %92 olarak bildirilmiştir. Fakat standardize edilmemiştir<sup>[33]</sup>.

### Antifungal Tedaviye Karar Verme

Yapılan çalışmalarda antifungal tedaviye ilk kan kültürü üredikten sonraki 12 saatte başlanmamasının mortaliteyi anlamlı olarak artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle antifungal tedaviye başlamaya karar vermekte yardımcı olabilecek stratejiler geliştirilmeye çalışılmaktadır<sup>[34]</sup>. Kandida skoru da bu yöntemlerden biridir. Hastanın sepsiste olması iki puan, multifokal kandida kolonizasyonu, geçirilmiş abdominal cerrahi ve total parenteral nutrisyonun her biri bir puan olarak değerlendirildiğinde; kandida skorunun > 2.5 olmasının invaziv kandidiyaz riskini 7.75 kat artırdığı bildirilmiştir<sup>[35]</sup>. Tablo 1'de kandida türlerinin antifungal duyarlılık profili, Şekil 2'de erken antifungal tedavi başlama kriterleri, görülmektedir.

### Tedavi

İnvaziv kandida infeksiyonlarında tedavi profilaktik, ampirik, preemtif veya hedefe yönelik olarak uygulanabilir. Nötropenik hastalarda an-



Şekil 2. Erken antifungal tedavi başlama kriterleri [19].

tifungal profilaksinin yararı gösterilmiştir. Fakat fungal infeksiyonun gösterilemediği, nötropenik olmayan, sepsisli kritik hastalarda antifungal tedavi tartışmalıdır. Flukonazol ile antifungal profilaksi tekrarlayan gastrointestinal perforasyonu olan ve anastomoz kaçağı olan hastalar dışında önerilmektedir.<sup>[35]</sup>

İnvaziv kandidiyaz riski olan hastada ateşi açıklayacak başka bir neden yoksa, kandida serolojisi pozitif veya steril olmayan bölgelerden alınan kültür pozitifliği varsa, hasta septik soktaysa en kısa sürede ampirik tedavi başlanmalıdır<sup>[33]</sup>.

Başlangıç tedavisi için "Infectious Disease Society of America (IDSA)" 2016 rehberinde

ekinokandinler önerilmektedir (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta. IDSA rehberinde kanıt düzeyi yüksek, orta, düşük ve çok düşük olarak, öneri gücü ise güçlü ve zayıf olarak belirtilmiştir). Öncesinde azol tedavisi veya azol dirençli kandida suşu ile kolonizasyon yoksa flukonazol (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta), diğer ilaçlara intolerans varsa L-AmB kullanılabilir (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük). Önerilen tedavi süresi iki haftadır<sup>[33,36]</sup>. Tablo 2'de kandida infeksiyonlarında kullanılan antifungal ilaçlar görülmektedir.

Hedefe yönelik tedavide ilk tercih edilecek ilaç ekinokandinlerdir. Tedavi süresi negatif kan kültüründen sonra 14 gün daha olmalıdır. Kültür negatifliği görülene kadar her gün veya gün aşırı kan kültürü alınması önerilmektedir. On günlük intravenöz tedavi ile stabil olan hastada oral tedaviye geçilebilir. Dört beş günlük tedaviye rağmen yanıt alınamıyorsa ve kültürde üreme yoksa ampirik tedavi sonlandırılmalıdır<sup>[33]</sup>.

Nötropenik hastalarda kandidemi tedavisinde de ilk seçenek ekinokandinlerdir, alternatif olarak L-AmB kullanılabilir (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta). Kritik olmayan ve daha önce azol kullanmamış hastada veya duyarlı suşla infeksiyonlarda idame tedavisinde flukonazol kullanılabilir. Kullanılan ajanın küf etkili olması isteniyorsa idamede vorikonazol de kullanılabilir (zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük). *C. krusei* infeksiyonunda ekinokandin, L-AmB veya vorikonazol kullanılabilir. Metastatik infeksiyonu olmayan hastalarda tedavi süresi; kandidemiye bağlı semptomlar ve nötropeni düzeliş kan kültürleri negatifleştikten sonra iki haftadır (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük).

Tablo 1. Kandida türlerinin antifungal duyarlılık profili<sup>[29]</sup>

	CLSI verilerine göre duyarlılık				
	AMB	FLC	ITR	VOR	Ekinokandin
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S/?*
<i>Candida glabrata</i>	S/NS	SDD/R	SDD/R	S/NS	S/R
<i>Candida krusei</i>	S/NS	R	SDD/R	S	S

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute, AMB: Amfoterisin B, FLC: Flukonazol, ITR: İtrakonazol, VOR: Vorikonazol, S: Duyarlı, NS: Duyarlı değil, SDD: Doza bağlı duyarlı, R: Dirençli.

\* *C. parapsilosis* için ekinokandin minimum inhibitör konsantrasyonu yüksek olduğundan bu tür için flukonazol tercih edilir.

**Tablo 2. Kandida infeksiyonlarında kullanılan antifungal ilaçlar**

Grup	Etki mekanizması	İlaç	Doz
Ekinokandin	1,3 Beta-D gluklan sentezini inhibe eder, mantar duvar sentezini bozar Fungisidal Biyofilme etkili	Kaspofungin	70 mg/gün IV yükleme dozu 50 mg/gün IV idame
		Anidulafungin	200 mg/gün yükleme dozu 100 mg/gün IV idame
		Mikafungin	100 mg/gün IV
Azol	Hücre duvarında 14 alfa demetilaz enzimini inhibe eder Lanosterolün ergosterole dönüşünü engeller Fungistatik	Flukonazol	800 mg/gün yükleme dozu 400-800 mg/gün IV idame
		Vorikonazol	2 x 6 mg/kg/gün yükleme dozu 2 x 4 mg/kg/gün IV idame
Polyen	Hücre membranındaki ergosterole bağlanır Membranda kanallar oluşturur Hücre içi elektrolit ve proteinler dışarı çıkar Fungisidal	Amfoterisin B deoksikolat	0.5-1.0 mg/kg/gün IV
		L-AmB	3 mg/kg/gün IV

IV: İntravenöz, L-AmB: Lipozomal amfoterisin B.

İnfeksiyonun kaynağı santral venöz kateter ise kateter en kısa zamanda çıkartılmalıdır. Solunum örneğinde kandida üremesi genellikle kolonizasyonu gösterir, nadiren tedavi gerektirir (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta).

**İntraabdominal kandidiyaz:** İntraabdominal infeksiyon bulgusu ve yeni geçirilmiş abdominal cerrahi, anastomoz kaçağı, nekrotizan pankreatit gibi risk faktörleri varsa ampirik antifungal tedavi başlanmalıdır (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta). Tedavi süresi kaynak kontrolü ve klinik yanıtı göre belirlenir (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük).

**Asemptomatik kandidüri:** Üriner kateter çıkartılır. Nötropenik hasta ve < 1500 g bebek kandidemi gibi tedavi edilir. Ürolojik girişim uygulanacak hastaya flukonazol veya AmB deoksikolat verilir. Diğer hastalara antifungal tedavi verilmez (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük).

**Kandida piyelonefriti:** Duyarlı suslar için flukonazol iki hafta, flukonazole dirençli *C. glabrata* için AmB deoksikolat 0.3-0.6 mg/kg ± flusitozin 4 x 25 mg/kg 1-7 gün, *C. crusei* için AmB deoksikolat 1-7 gün önerilir. Obstrüksiyon varsa düzeltilmeli (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük), nefrostomi kanülü veya stent varsa çekilmeli veya değiştirilmelidir (zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük).

**Kronik dissemine kandidiyaz (hepatosplenik kandidiyaz):** Başlangıç tedavisi L-AmB veya kaspofungindir. Oral flukonazol ile devam edebilir. Tedavi görüntülemeye lezyonlar düzeline kadar antifungal tedavi verilmelidir (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük).

**Kandida endokarditi:** L-AmB 3-5 mg/kg/gün ± flusitozin 4 x 25 mg/kg veya yüksek doz ekinokandin (kaspofungin 150 mg/gün, mikafungin 150 mg/gün, anidulafungin 200 mg/gün) kullanılabilir. Flukonazole duyarlı suslarda 800/400 mg/gün flukonazol ile idame tedavi önerilir. Kapak replasmanı yapılmalı ve en az altı hafta antifungal tedavi verilmelidir (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük).

**Santral sinir sistemi infeksiyonları:** L-AmB 3-5 mg/kg/gün ± flusitozin 4 x 25 mg/kg, flukonazole duyarlı suslarda 800/400 mg/gün flukonazol ile idame tedavi önerilir. Tedavi beyin omurilik sıvısı (BOS) ve görüntüleme bulguları düzeline kadar devam etmelidir (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük). Şant varsa çıkartılmalı, çıkartılmıyorsa şant içine AmB deoksikolat uygulanmalıdır (zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük).

**Kandida endoftalmi:** Sistemik kandida infeksiyonu varsa sistemik tedaviye ek olarak intravitreal enjeksiyon ± vitrektomi yapılması önerilir. İntravitreal enjeksiyon için AmB deoksikolat 5-10

µg/0.1 mL steril su veya vorikonazol 100 µg/0.1 mL steril su kullanılabilir. Tedavi lezyonlar düzeline kadar (4-6 hafta) sürdürülmelidir (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük)<sup>[33]</sup>.

### İNVAZİV ASPERGİLLOZ

En sık solunum yolu olmak üzere immünyetmezlikli hastalarda pek çok klinik şekilde ortaya çıkabilir. Aspergillus konidyalarının inhalasyonu ile enfeksiyon başlar, damar invazyonu yaygındır. İn-kübasyon süresi net olarak bilinmemekle beraber nötropenik hastalarda yaklaşık 15 gün olduğu düşünülmektedir<sup>[37]</sup>. İnvaziv aspergilloz olgularının çoğu sporadik olgular olmakla beraber hastanede yatıktan yedi gün veya sonra gelişen enfeksiyonların nozokomiyal olma ihtimali yüksektir.<sup>[38]</sup>

İnvaziv aspergilloz için risk altında olan hasta grubu; uzamış nötropenisi olan hastalar, allojenik kök hücre nakli (AKHN) alıcıları, akut miyeloid lösemi, miyelodisplastik sendrom ve aplastik anemi için kemoterapi alan hastalar, solid organ transplant alıcıları, kalıtsal veya kazanılmış immün yetmezliği olan hastalar ve kortikosteroid kullanan hastalardır<sup>[39,40]</sup>.

### Tanı

Kesin tanı için doku ve sıvı örneklerinin histopatolojik/sitolojik incelenmesi ve kültürü önerilir. Atipik görünümlü bir izolat veya direnç endişesi varsa tür düzeyinde tanımlama yapılmalıdır (güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek). Bu yöntemler uzun zaman alır ve örnek almak için bronkoalveoler lavaj (BAL), transtorasik biyopsi gibi invaziv işlemler gerektirir. Bu nedenle tanıda kültür dışı yöntemler de kullanılmaktadır. PCR gibi moleküler yöntemler ümit vericidir. Serum ve tam kan örneklerinden çalışılan *Aspergillus* PCR testlerinin değerlendirildiği çalışmaları içeren bir meta-analizde duyarlılığı %84, özgüllüğü %76 olarak bildirilmiştir<sup>[41]</sup>. Fakat henüz kullanılan ticari olarak onaylanmış bir test yoktur. Sonuçları diğer tanı testleri ve klinik ile birlikte değerlendirilmelidir (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta).

Serum ve BAL galaktomannan, invaziv aspergilloz tanısı için hematolojik malignitesi olan hastalar ve AKHN hastalarına önerilmektedir (güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek). Yapılan çalışmalarda bu hasta grubunda duyarlılığın %70 civarında olduğu gösterilmiştir<sup>[42]</sup>. Fakat nötropenik olmayan

hastalarda duyarlılığı daha düşüktür. Küflere etkili profilaksi ya da tedavi alan asemptomatik hastalara kanda rutin galaktomannan taraması önerilmez fakat BAL sıvısında galaktomannan bakılabilir (güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek)<sup>[40]</sup>. BAL sıvısı kültür ve sitoloji için de gönderilmelidir. Geçmişte piperasilin-tazobaktam ve amoksisilin-klavulanik asit gibi antibiyotik kullanan hastalarda yalancı pozitiflik bildirilmiştir. *Bifidobacterium* kolonizasyonu olan hastalarda, BAL sıvısında Plasmalyte kullanımında ve *Penicillium*, *Fusarium*, *Histoplasma* ve *Blastomyces* gibi mantarlarla olan enfeksiyonlarda da yalancı pozitiflik görülebilir<sup>[43]</sup>.

Beta-D-glukan testi yüksek riskli hastalarda kullanılabilir fakat invaziv aspergilloz için spesifik değildir. Kandida, *Fusarium* ve *P. jiroveci* enfeksiyonlarında da pozitif bulunabilir<sup>[40]</sup>.

### Radyolojik Tanı

İnvaziv pulmoner aspergilloz şüphesi olan hastalara toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) önerilir (güçlü öneri, kanıt düzeyi yüksek). Nodül veya kitle büyük damara yakınsa kontrast madde verilmesi önerilir, rutin önerilmez (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta). Kontrol BT tedavi başladıktan sonra en erken iki hafta sonra çekilmelidir, fakat klinik kötüleşme varsa daha erken de çekilebilir (zayıf öneri, kanıt düzeyi düşük). Tipik BT bulguları nodüller, konsolidasyon ve kama şeklinde infarktlardır. Nötropenik hastalarda çapı 1 cm'nin üstünde olan nodül ve etrafındaki buzlu cam opasitesinden oluşan "halo sign" görülebilir. Plevral efüzyon ve daha geç dönemde hava hilal belirtisi ve kavite görülebilir<sup>[44,45]</sup>.

### Tedavi

İndüksiyon tedavisi alan akut lösemi ve miyelodisplastik sendrom hastaları ve graft versus host hastalığı tedavisi alan AKHN hastaları ve akciğer nakli yapılan hastalara invaziv aspergilloz için profilaksi önerilir. Triazololler ilk seçenektir. Posakonazol 3 x 200 mg/gün kullanılabilir. Alternatif olarak vorikonazol, mikafungin veya kaspofungin kullanılabilir. Primer tedavide IDSA rehberinde vorikonazol (2 x 6 mg/kg yükleme, 2 x 4 mg/kg idame) ilk seçenek olarak, alternatif tedavide L-AmB (3-5 mg/kg) veya isavukonazol (2 gün 3 x 200 mg, daha sonra 200 mg/gün) önerilirken, ECIL-6 rehberinde isavukonazol de ilk seçenek olarak önerilmektedir<sup>[40,46]</sup>.



Ekinokandinler primer tedavide önerilmez (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta), diğer ilaçlar kontrendike ise düşünülebilir<sup>[40]</sup>. Primer tedavide kombinasyon önerilmemektedir, invaziv aspergilloz tanısı kanıtlanmış bazı hastalarda vorikonazol + ekinokandin kombinasyonu kullanılabilir (zayıf öneri, kanıt düzeyi orta). Tedavi süresi en az 6-12 haftadır (güçlü öneri, kanıt düzeyi düşük). Tedaviye yanıtız olgularda kurtarma tedavisi olarak antifungal ilacın sınıfını değiştirmek, kombinasyon tedavisi, cerrahi rezeksiyon ve immünsüpresyonun azaltılması denenebilir.

İnvaziv pulmoner aspergilloz tedavisi sonrası immünsüpresyon gerekiyorsa sekonder profilaksi önerilmektedir (güçlü öneri, kanıt düzeyi orta)<sup>[40]</sup>.

Özetle, antifungal kullanımını en iyi şekilde yönetmek için; profilaksi sadece seçilmiş hastalarda kullanılmalı, risk faktörlerine göre en uygun ilaç hemen başlanmalı, uygun dozda ve uygun süre verilmelidir. Uygun olmayan ilaç hemen kesilmeli ve mümkün olduğunda de-eskalasyon yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Tamma PD, Cosgrove SE. Antimicrobial stewardship. *Infect Dis Clin Am* 2011;25:245-60.
2. MacDougall C, Polk RE. Antimicrobial stewardship programs in health care systems. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:638-56.
3. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159-77.
4. Boucher HW. Challenges in anti-infective development in the era of bad bugs, no drugs: a regulatory perspective using the example of bloodstream infection as an indication. *Clin Infect Dis* 2010;50(Suppl 1):S4-9.
5. Munoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses* 2015;58(Suppl 2):S14-25.
6. Richardson MD. An introduction to antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(Suppl 2):ii3.
7. Valerio M, Vena A, Bouza E, Reiter N, Viale P, Hochreiter M, et al. How much European prescribing physicians know about invasive fungal infections management? *BMC Infect Dis* 2015;15:80.
8. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Munoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E; COMIC Study Group (Collaborative Group on Mycoses). Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother* 2014;69:1993-9.
9. Munoz P, Bouza E; COMIC (Collaboration Group on Mycosis) study group. The current treatment landscape: the need for antifungal stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(Suppl 2):ii5-ii12klj.
10. Agrawal S, Barnes R, Bruggemann RJ, Rautemaa-Richardson R, Warris A. The role of the multidisciplinary team in antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(Suppl 2):ii37-ii42.
11. Lopez-Medrano F, San Juan R, Lizasoain M, Catalán M, Ferrari JM, Chaves F, et al. A non-compulsory stewardship programme for the management of antifungals in a university-affiliated hospital. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:56-61.
12. Valerio M, Munoz P, Rodriguez CG, Caliz B, Padilla B, Fernández-Cruz, et al. Antifungal stewardship in a tertiary-care institution: a bedside intervention. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:492:e1-9.
13. Cook PP, Catrou PG, Christie JD, Young PD, Polk RE. Reduction in broad-spectrum antimicrobial use associated with no improvement in hospital antibiogram. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:853-9.
14. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e51-77.
15. Apisarnthanarak A, Yatraser A, Mundy LM; Thammasat University Antimicrobial Stewardship Team. Impact of education and an antifungal stewardship program for candidiasis at a Thai tertiary care center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010;31:722-7.
16. Mondain V, Lieutier F, Hasseine L, Gari-Toussaint M, Poiree M, Lions C, et al. A 6-year antifungal stewardship programme in a teaching hospital. *Infection* 2013;41:621-8.
17. Howard P, Pulcini C, Levy Hara G, West RM, Gould IM, Harbarth S, et al. An international cross-sectional survey of antimicrobial stewardship programmes in hospitals. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1245-55.
18. Charani E, Castro-Sanchez E, Sevdalis N, Kyratsis Y, Drumright L, Shah N, et al. Understanding the determinants of antimicrobial prescribing within hospitals: the role of "prescribing etiquette". *Clin Infect Dis* 2013;57:188-96.
19. Bassetti M, Peghin M, Timsit JF. The current treatment landscape: candidiasis *J Antimicrob Chemother* 2016;71(Suppl 2):ii13-ii22.
20. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen HB. Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States:1999-2008. *Crit Care Med* 2015;43:65-77.
21. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172-7.
22. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: Comparison of species distributions and antifungal resistance patterns in community-onset and nosocomial isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:561-6.

23. Pfaller MA, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche HU, Quan SP, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012;74:323-31.
24. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis* 2012;55:1352-61.
25. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. *Mycoses* 2017;60:198-203.
26. Mert D, Yilmaz GR, Çeken S, İskender G, Ertek M. Candidemia in patients followed up in Oncology Hospital. E-poster ECCMID 2017.
27. Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Pfaller MA. Antifungal susceptibility patterns of a global collection of fungal isolates: results of the SENTRY Antifungal Surveillance Program (2013). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2016;85:200-4.
28. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Castanheira M. Activity of a Long-Acting Echinocandin (CD101) and Seven Comparator Antifungal Agents Tested Against a Global Collection of Contemporary Invasive Fungal Isolates in the SENTRY 2014 Antifungal Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61. pii:e02045-16.
29. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172-7.
30. Pfaller MA, Castanheira M. Nosocomial candidiasis: antifungal stewardship and the importance of rapid diagnosis. *Med Mycol* 2016;54:1-22.
31. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56:1284-92.
32. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, Reller LB, Perfect JR, Alexander BD. Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2011;49:2879-83.
33. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62:e1-e50.
34. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3640-5.
35. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-7.
36. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):S19-37.
37. Patterson TF. *Aspergillus species in Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 8th ed. Elsevier, 2015:2895-908.
38. Yokoe D, Casper C, Dubberke E, Lee G, Muñoz P, Palmore T, et al. Infection prevention and control in healthcare facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:495-507.
39. Maertens JA, Blennow O, Duarte RF, Munoz P. The current management landscape: aspergillosis. *J Antimicrob Chemother* 2016;71(Suppl 2):ii23-ii29.
40. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2016:63.
41. Arvanitis M, Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Caliendo AM, Mylonakis E. PCR in diagnosis of invasive aspergillosis: a meta-analysis of diagnostic performance. *J Clin Microbiol* 2014;52:3731-42.
42. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006;42:1417-27.
43. Mennink-Kersten MA, Donnelly JP, Verweij PE. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis* 2004;4:349-57.
44. Bruno C, Minniti S, Vassanelli A, Pozzi-Mucelli R. Comparison of CT features of *Aspergillus* and bacterial pneumonia in severely neutropenic patients. *J Thorac Imaging* 2007;22:160-5.
45. Brook O, Guralnik L, Hardak E, Oren I, Sprecher H, Zuckerman T, et al. Radiological findings of early invasive pulmonary aspergillosis in immune-compromised patients. *Hematol Oncol* 2009;27:102-6.
46. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll A, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017;102:433-4.

#### Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Sabahat ÇEKEN

Dr. Abdurrahman Yurtaslan

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,  
Ankara-Türkiye

E-posta: sabahatceken@yahoo.com