

# Aspergillozun Tanı ve Sağaltımı

Doç. Dr.Yaşar BAYINDIR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

Hyalin bir küf mantarı olan *Aspergillus*, alerjik cevaba bağlı alerjik bronkopulmoner aspergilloza neden olduğu gibi, kronik nekrotizan pnömoni, invaziv pulmoner aspergilloz ve diğer dokuların invazyonuna bağlı klinik tablolar olarak bilinen yarı invaziv veya invaziv aspergilloz (İA)'a neden olabilmektedir (1). Günümüzde İA, immünkompromize hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (2). Hastalığın önlenmesindeki zorluklar, risk altındaki hasta sayısı ve spektrumundaki değişim nedeniyle *Aspergillus* infeksiyonlarında giderek artış görülmektedir (3).

İA'nın sağaltım başarısının önündeki en büyük engelin tanıdaki zorluklar olduğu bilinmesine rağmen, nötropeni ve immünsüpresif tedavi gibi bağışıklık sistemini etkileyen faktörler de sağaltım sonucunu doğrudan etkilemektedir. Antifungal sağaltımdaki yeni arayışlar, radyolojik testlerdeki ilerlemeler ve yeni laboratuvar testleri geliştirme çabaları, değişen fungal epidemiyolojiyi de kapsayacak şekilde İA dahil invaziv fungal infeksiyonların (İFİ) gelişmesini önlemek ve erkenden sağaltımı sağlamaya yöneliktir.

## Mikrolojik Özellikler

İA'ya neden olan en yaygın türler, büyük çoğunluğu *Aspergillus fumigatus* olmakla birlikte, *A. flavus*; *A. terreus*'tur. *A. niger* daha nadir olarak izole edilmektedir (1).

*Aspergillus* türleri, değişik besiyerlerinde kolayca üreyebilen mantarlardır. Oldukça geniş ısı yelpazesinde 24-72 saatte hızlıca üremektedirler. Kan kültürleri hala nadiren pozitifdir ve sıklıkla invaziv hastalıktan çok kontaminasyonu yansıtmaktadır (4). Patojenik *Aspergillus* türlerinin ayırt edici karakteristik özelliği 37°C'de üreyebilmeleridir. Ayrıca, *A. fumigatus* 45°C ve üzerinde üreyebilmektedir. Bir *Aspergillus* türünün olası tanısı genellikle tipik sporlanmanın olduğu besiyerinde mikroskopik ve makroskopik koloni görünümüyle kolayca yapılmaktadır (1).

## Tanı Yöntemleri

İA'nın tanısı, klinik belirtiler, kültürde üreme, histopatolojik özellikler, kültür dışı testler ve radyolojik tetkiklerden faydalanılarak konulmaya çalışılmakla birlikte, kesin tanı koymak her zaman kolay değildir (5). Kesin tanı histopatolojik olarak hifa invazyonunun gösterilmesi ve kültür pozitifliğiyle konulmaktadır (5). Patolojik örneklerde *Aspergillus* hifaları Gomori metenamin gümüş boyası veya Periyodik-Asit Schiff (PAS) gibi fungal boyalarla çok kolay boyanmaktadır. *Aspergillus* hifa-

ları 3-6 µm çapında, şeffaf, septalı ve dar açılarla dallanan yapıdadır (1). Bu özellikleriyle genellikle zigomikoz etkenlerinden ayrılmasına rağmen *Fusarium*, *Scedosporium* (*Pseudallescheria*) ve diğer fırsatçı küf mantarlarından ayırt edilmesi güçtür. Bu durumda üreme özelliklerinden faydalanılmaktadır (1). Ayrıca, invaziv bir yöntem olan doku biyopsileri yüksek riskli ve kanama problemi olan hastalarda her zaman uygulanamamaktadır. Biyopsi ve kültür sonuçlarının uzun sürede çıkması veya biyopsi yapabilmek için pansitopeninin düzelmesinin beklenmesi, sağaltım kararının gecikmesine de neden olabilmektedir (6). Ancak, kültür ile tür düzeyinde doğru tayin yapılabilmekte ve gerektiğinde duyarlılık testi ile İA'nın sağaltımı yönlendirilebilmektedir. Balgam, bronşial yıkama ve bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinden yapılan kültürler, ağırlıklı olarak immünkompromize hastalarda İA tanısı için yüksek pozitif tahmin değerine sahiptir (>%60). Buna rağmen duyarlılık düşüktür (<%30) ve genellikle pozitiflik hastalığın geç döneminde ortaya çıkmaktadır (7). Kan kültürlerinin de tanı değeri düşüktür. Ancak, kan kültüründe *A. terreus* üremesi, fungemi-yi gösterebilir (8).

İnvaziv pulmoner aspergillozun tanısında radyolojik bulgular da yardımcıdır. Duyarlılık ve özgüllükleri düşük olduğundan düz akciğer grafilerinin tanıdaki değeri sınırlıdır (9). Buna rağmen, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) invaziv pulmoner aspergillozun erken tanı ve sağaltım kararı için önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir (6). Febril nötropenik hastalarda yapılmış bir çalışmada, erken ve rutin olarak BT kullanımı sayesinde uygulanan antifungal ve cerrahi sağaltımın, hastalık bulgularının geç dönemde fark edildiğinde başlanana göre sağ kalım oranını anlamlı ölçüde artırdığı bildirilmiştir (9). Ayrıca, YÇBT kullanımı ile BAL, perkütan iğne biyopsisi ve açık akciğer biyopsisi gibi invaziv tanı yaklaşımlarının kullanım sıklığı da azalmaktadır (2).

YÇBT ile, pulmoner aspergillozun erken dönemlerinde küçük kama şeklinde subplevral lezyonlar veya nodülleri fark etmek mümkün olabilir (hale belirtisi). Ağır nötropenili hastalarda hale belirtisi, akut İA için oldukça spesifiktir. Buna rağmen duyarlılığı düşüktür (%33-60) ve bu görüntü erken kaybolabilir (10). İA tanısında faydalı olabilmesi için infeksiyonun ortaya çıkışından ilk beş gün içinde BT uygulanması önerilmektedir. Nötrofillerin ortaya çıkışıyla bu lezyonlar birleşir ve kaviteleşme gösterir. Geç invaziv infeksiyonun klasik bir belirtisi olan "hava-hilal" belirtisi oluşur. Buna rağmen, "hava-hilal" belirtisi tipik olarak infeksiyonun üçüncü haftasına kadar ortaya çık-

mayabilir ve İA tanısına oldukça yardımcı olan bu görünüm geç dönemde ortaya çıkabilir (11). Yüksek riskli, nötropenik ve kemik iliği nakli yapılmış hastalarda invaziv pulmoner aspergillozun tanısında YÇBT bulguları kullanılmaktadır. Ancak, solid organ nakli yapılmış hastalar gibi birçok hasta grubunda YÇBT bulguları tek başına yararlı değildir. Nokardia ve diğer fırsatçı patojenler de akciğerde benzer nodüller ve kaviter lezyonlar yapabilmektedir (1).

#### Kültür Dışı Tanı Yöntemleri

İA'nın hızlı tanısında kültür dışı yöntemler de kullanılmaktadır (5). Antikor testleri geliştirilmiş olmasına rağmen, immünsüpre hastalarda antikor yanıtı iyi olmadığından tanıda sınırlı yarar sağlamaktadır (1).

Galaktomannan (GM), İA'lı hastaların serumunda saptayabilen *Aspergillus*'a ait polisakkarid yapıda hücre duvar komponentidir (12). İA tanısı için, lateks aglutinasyon testine göre limiti 10 kat düşürerek GM'yi 0,5 ng/ml kadar düşük konsantrasyonlarda saptayabilen monoklonal antikor kullanan bir sandviç ELISA testi lisans almıştır (Platelia *Aspergillus*, Sonofi Diagnostics Pasteur, Marnes-la-Coquette, France; BioRad, Redmond, Washington) (1). Lösemi nedeniyle kemoterapi uygulanan ağır nötropenik ve flukonazol profilaksisi altındaki kemik iliği nakli yapılmış hastalarda İA'nın tanısı için GM'nin rolü araştırılmıştır (13). Bu çalışmalarda duyarlılık %67-100, özgüllük ise %86-99 arasında değişmektedir (2). Yine seri izlem yapıldığında GM testinin İA tanısını ortalama 6-14 gün öne çektiği gösterilmiştir (12). Ancak, hastaların immün durumu, anti-GM antikorlarının varlığı, diyet, antifungal ve antibakteriyel sağaltım, GM testinin performansını ve değerlendirilmesini etkileyebilmektedir (13). Piperasilin-tazobaktam olmak üzere beta-laktam antibiyotik alanlarda, tahıl ürünleri, makarna, ek besleyici gıdalar, gıda üretiminde sıklıkla kullanılan *A. oryzae*'nin fermentasyon ürünleriyle üretilen soya fasulyesi tüketen kişilerde yanlış pozitiflikler olabilmektedir. Serum dışı sıvılarda özellikle BAL sıvısında GM testinin duyarlılığı yüksekken, özgüllüğü düşüktür (2).

1, 3-β-D-glukan (BG), *Zygomycetes* veya *Cryptococcus neoformans* dışındaki birçok patojenik maya ve filamentöz mantarların hücre duvar komponentidir. BG'nin 1 pg/ml seviyelerini bile saptayabilen oldukça duyarlı kolorimetrik bir test ticari olarak bulunmaktadır. Sınırlı çalışmalarda duyarlılık %55-100, özgüllük %52-100 olarak bildirilmiştir (14, 15). Bakteriyel infeksiyon, siroz, hemodiyaliz, abdominal cerrahi, kemoterapi ve antibiyotik uygulaması durumlarında yanlış pozitiflikler bildirilmiştir (2). BG testinin daha düşük oranda duyarlı ve tekrarlanabilir olduğu, İA'da GM testine göre daha geç pozitifleştiği kabul edilmektedir (16). Yeni bir çalışmada ise, hematolojik maligniteli yüksek riskli nötropenik hastalarda GM ve BG testlerinin kombine kullanımının duyarlılık ve özgüllüğü arttırdığı bildirilmiştir (17). BG testi, GM testine göre daha geniş bir mantar spektrumuna sahiptir. Bu nedenle invaziv mantar infeksiyonu için yüksek risk taşıyan hastalarda preemp-tif sağaltım endikasyonunu genişletebilmektedir. Bu nedenle

pozitif BG testinin tanı ve optimal preemp-tif sağaltımı belirle-medeki yerinin kesin olmadığı varsayılmaktadır (1).

#### Moleküler Tanı Yöntemleri

*Aspergillus* nükleik asitlerini saptayan polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testinin İA'nın erken tanısındaki değeri giderek artmaktadır. PZR testi, hızlı tanı şansı vermekte ve *Aspergillus* yanında diğer fırsatçı mantarları cins düzeyinde saptayabilmektedir (18). PZR'nin duyarlılığı mükemmel olmasına rağmen özgüllüğü düşüktür. Yanlış pozitiflikler de yaygın olarak görülmektedir (2). Ayrıca, örnek tipi (serum, BAL sıvısı), amplifikasyon yöntemi (nested veya konvansiyonel PZR), protokol (real-time kantitatif veya konvansiyonel PZR) ve primer seçimi (*Aspergillus* veya tüm küf, tüm fungal primerler) gibi konular hala standardize edilmemiştir. Ticari sistemlerin henüz olması İA tanısındaki kullanımını kısıtlamaktadır.

#### Testlerin Birlikte Kullanımı

İA tanısı için kültür dışı yöntemlerde duyarlılığın yeterli olmaması ve infeksiyonun herhangi bir döneminde pozitifleşebil-meleri nedeniyle, bu testlerin kombine edilmesi üzerinde durulmuştur (1). Florent ve ark. antifungal profilaksi alan hematolojik maligniteli hastalarda PZR ve GM testlerinin birlikte kullanımının duyarlılığı %83,3, negatif tahmin değerini ise %97,6 oranında arttırdığını bildirmişlerdir. Buna rağmen bu kombinasyonun özgüllüğü ve pozitif tahmin değerini azalttığı bildirilmiştir (19). Ayrıca 11'inin İA tanısı aldığı 40 hematolojik maligniteli yüksek riskli hastada yapılan küçük bir retrospektif çalışma, GM ve BG testlerinin kombine edilmesiyle duyarlılık ve negatif tahmin değerleri etkilenmeden özgüllük ve pozitif tahmin değerinin %100 yükseldiğini göstermiştir (17).

Sonuç olarak, klinik bulgular ile birlikte radyolojik, mikrobiyolojik ve serolojik tanı testlerinin birlikte kullanımı önerilmektedir. İnvaziv aspergillozun tanısında bir standardizasyon sağlanarak önemli bir ilerleme kaydedilmesine rağmen, *Aspergillus* infeksiyonlarının üçte birinden fazlasında ölüm öncesi tanı konamamaktadır (2, 5).

#### Sağaltım

Antifungal sağaltımda önemli ilerlemelere rağmen İA'da güncel sağaltım seçeneklerinin başarısı sınırlı kalmıştır. Sağaltım başarısı, konağın immün durumu ve tanı anında infeksiyonun yaygınlığı gibi birçok faktöre bağlıdır (1). Genel olarak, invaziv fungal infeksiyonların önlenmesi ve sağaltımında profilaksi, empirik antifungal sağaltım, preemp-tif antifungal sağaltım ve kanıtlanmış fungal infeksiyonun sağaltımı olmak üzere başlıca dört strateji uygulanmaktadır (Tablo 1) (20).

**Tablo 1. İnvaziv Fungal İnfeksiyonlarının Önlem ve Sağaltım Stratejileri (20 Nolu kaynaktan alınmıştır)**

Strateji	Tanımlama
Profilaksi	İnfeksiyon riskinin yüksek olduğu dönemde fungal infeksiyonları önlemek üzere antifungal sağaltımın başlanması
Empirik sağaltım	Febril nötropenik hastalarda mevcut antifungal sağaltımın değiştirilmesi veya başlanması. Genellikle ateş 4-7 günlük uygun antibakteriyel sağaltıma rağmen devam etmektedir ve kaynak tespit edilememiştir.
Preemptif sağaltım	Empirik sağaltıma benzer. Erken İFİ sağaltımı amaçlanmaktadır. Ancak, radyolojik bulgular, laboratuvar belirteçler veya her ikisi İFİ tanısını desteklemektedir
Kanıtlanmış İFİ sağaltımı	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Mantar Çalışma Grubu kriterlerine göre kesin veya olası İFİ varlığı (5).

Erken ve etkili antifungal sağaltım, invaziv aspergillozda klinik iyileşmeyi sağlayan önemli bir kriterdir. Ancak, erken tanı konulması daha önce de belirtildiği gibi oldukça güçtür. Yıllardır altın standart olarak kabul edilen amfoterisin B deoksikolatın etkinliği sınırlıdır ve toksik etkileri oldukça fazladır (21). Bu nedenle, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, ekinokandinler ve yeni azoller gibi *Aspergillus*'a etkili yeni antifungal ilaçlar geliştirilmiştir. *Aspergillus*'a etkili antifungal ilaçların avantaj ve dezavantajları Tablo 2'de gösterilmiştir (21).

**Tablo 2. Aspergillus Türlerine Etkili Antifungal İlaçlar (21 Nolu kaynaktan alınmıştır)**

	Antifungaller	Avantaj ve dezavantajlar
Polienler	Amfoterisin B deoksikolat	Sınırlı etki. Artmış mortalite ve hastane maliyetine neden olan toksik etkiler. Devamlı infüzyonla toksik etkilerde azalma.
	Amfoterisin B lipid formülasyonları: L-AmB, ABLCD, ABCD	AmB'den daha az toksisite. Sistemik toksisite: ABCD>>ABLC>L-AmB Yüksek dozlarda artmış etki. Maliyette artış.
Triazololler	İtrakonazol	İkinci basamak ve ardışıl oral sağaltımda endike. IV formda azalmış etki. Kemoterapi ile etkileşim sonrası karaciğer/böbrek toksisitesi. Gastrointestinal yan etkiler.
	Vorikonazol	Avantajlarından dolayı birçok hastada primer sağaltım endikasyonu. İlaç etkileşimleri. Görme, karaciğer ve deri yan etkileri.
	Posakonazol	Klinik uygulamalarda iyi tolerans. Sadece oral form.
Ekinokandinler	Kasopofungin, mikafungin, anidulafungin	Kurtarma ve kombinasyon sağaltımı. İyi tolerans. Siklosporin ile ilaç etkileşimi.

### Vorikonazol

Vorikonazol İA'ya etkili geniş spektrumlu bir triazolüdür. İnvaziv aspergillozlu hastalarda primer sağaltım seçeneği olarak önerilmektedir (21). Hem oral hem intravenöz formu bulunmaktadır. *A. terreus* dahil birçok *Aspergillus* türüne karşı potent fungusidal etkiye sahiptir (1, 21). Primer sağaltımda vorikonazolün önerilmesi amfoterisin B deoksikolat ile yapılan randomize karşılaştırmalı çalışma sonucunda gerçekleşmiştir (22). Bu çalışmada, vorikonazolün klinik başarısı %52 iken amfoterisin B deoksikolatın %31 olduğu bildirilmiştir. Santral sinir sistemi infeksiyonları gibi ekstrapulmoner infeksiyonları olan hastalar ve kemik iliği nakli yapılmış hastalar gibi mortalitesi oldukça yüksek olan hastalarda vorikonazolün üstünlüğü gösterilmiştir (21, 22). Vorikonazolün uzun süreli sağ kalmı da üstün olduğu bildirilmiştir (22).

Vorikonazol, iyi tolere edilebilmekte ve uygun farmakokinetik özellikler sergilemektedir. Siklosporin, takrolimus ve sirolimus gibi immünsüpresif ajanlarla etkileşmektedir. Sirolimusla birlikte kullanımı kontrendikedir. En yaygın yan etkisi geri dönüşümlü görme bozukluklarıdır. Hastaların yaklaşık %30'unda geliştiği bildirilmektedir (21, 22). Bu etki dozla iliş-

kilidir ve patolojik sekel kalmaksızın ışık algılamasında geçici bir artış veya değişim ortaya çıkmaktadır. Diğer yan etkiler oldukça azdır. Karaciğer fonksiyon bozuklukları %10-15, deride döküntü %6, bulantı ve kusma %2 ve iştahsızlık %1 oranlarında görülmektedir (1).

#### **Amfoterisin B Deoksikolat**

Kırk yıldan fazla süredir amfoterisin B deoksikolat, İA'lı hastaların sağaltımında standart olmuştur (21). Özellikle yüksek riskli hasalarda amfoterisin B deoksikolat sınırlı etki göstermekte, böbrek yetmezliği gibi önemli yan etkilere neden olmakta, mortalite ve maliyeti artırmaktadır (21,22). Ayrıca, *A. terreus* gibi türlerde direnç problemi bulunmaktadır (21).

#### **Amfoterisin B Lipid Formülasyonları**

Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, daha düşük toksik etki ve daha yüksek doz uygulanmasını sağlamaktadır (1). İnvaziv aspergillozda lipid formülasyonların optimal dozları henüz kesinleşmemiş olmasına rağmen, 3-5 mg/kg/gün veya daha yüksek dozlarının iyi sonuçlar sağladığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (23). Lipid formülasyonlar, İA'nın kurtarma sağaltımında da kullanılmaktadır. Amfoterisin B'nin kolloidal dispersiyon formu İA'nın primer sağaltımında kullanılmıştır (24, 25). Ancak sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır. Amfoterisin B deoksikolat ile karşılaştırıldığında sadece toksik etkilere minimal bir azalma olmuş sonuçlarda iyileşme saptanmamıştır. Bu çalışma sonuçları lipid formülasyonların standart amfoterisin B'den oldukça pahalı olmasına rağmen mali kaynaklar elverdiği takdirde mortalite ve morbiditesi yüksek olan riskli gruplarda kullanılabileceğini göstermektedir (1). Ancak, İA'da ilk sağaltım seçeneğini vorikonazol oluşturmaktadır.

#### **Diğer Triazololler**

*Aspergillus*'a etkili olmasına karşın, sadece oral formunun bulunması, biyoyararlanımının iyi olmaması, ilaç etkileşimi ve toksik etkilerinin olması nedeniyle, yüksek riskli İA'lı hastalarda bu bileşiklerden itrakonazolün etkinliği sınırlı kalmıştır (21). Sadece oral sağaltım alabilecek daha az immünsüpresyonlu hastalarda ve ardışıl sağaltımda bir seçenek olarak değerlendirilmektedir (1, 21).

Vorikonazol yanında diğer ikinci kuşak triazolollerden posakonazol ve ravukonazol, *Aspergillus* dahil geniş bir etki spektrumu elde etmek için üretilmiştir. Posakonazolün sadece oral formu bulunmaktadır ve *Aspergillus*'a etkinliği in vitro ve in vivo çalışmalarda gösterilmiştir (1, 21). Konvansiyonel antifungal sağaltıma yanıtız veya tolere edemeyen İA'lı hastalarda yapılan dıştan kontrollü çok merkezli bir çalışmada, posakonazolün kurtarma sağaltımında etkin olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada posakonazol alan 107 hastanın 47 (%44)'sinde yan etki saptanmıştır (26). Gastrointestinal yan etkilerden bulantı (%12), kusma (%5), iştahsızlık (%3) ve karın ağrısı (%2), karaciğere ait yan etkilerden karaciğer enzimlerinde artış (%3) veya alanin aminotransferaz yüksekliği

(%2) ve deri döküntüsü (%4) bildirilmiştir. Yapılan farmakokinetik çalışmalara göre posakonazolün besin veya sıvılarla birlikte alınması önerilmektedir. Ravukonazol ise, erken faz klinik çalışmalarda değerlendirilmiş ve etkinliği hayvan çalışmalarında da gösterilmiştir (1).

#### **Ekinokandinler**

Ekinokandinler, *Aspergillus* türlerine etkili yeni sınıf bir antifungaldir (27). İntravenöz olarak uygulanırlar ve fungusların hücre duvarında  $\beta$ -1,3-glukan sentezi için gereken glukan sentetaz enzimini engellerler (28). Bu etkiler fungusidal değildir ancak hücre duvar gelişimini durdururlar. Bu yüzden ekinokandinler, kurtarma sağaltımında veya özellikle yeni azoller olmak üzere diğer antifungallerle kombinasyon sağaltımlarında tercih edilmektedir (21, 27). Ekinokandinler grubu içinde kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin yer almaktadır. Kaspofungin, oldukça iyi tolere edilebilen bir antifungaldir (27).

#### **Kombinasyon Sağaltımı**

İnvaziv aspergilloz sağaltımında amfoterisin B, yeni azoller ve ekinokandinlerin etkili olduğu insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmesine rağmen, tedavi başarısızlığı ve mortalite yüksekliği hala devam etmektedir. Kurtarma sağaltımlarının da başarısı düşüktür (27). Başarıyı artırmak için hücre membranını etkileyen polienler ve triazolollerle hücre duvarını etkileyen ekinokandinlerin kombine edilmesi gündeme gelmiştir (27). Azollerle amfoterisin B arasında ise antagonizma olduğu bildirilmiştir (29). Azollerin kullanımıyla hücre duvarındaki ergosterol azalmakta ve amfoterisin B'nin hedefi bu şekilde ortadan kalkarak antagonizma ortaya çıkmaktadır. Yeni azollerle yapılan diğer klinik çalışmalarda ise bu etki gösterilememiştir. Bu antagonizmanın kliniğe yansımaları sınırlı kalmıştır (30).

İnvaziv aspergillozun kurtarma sağaltımında kaspofungin-vorikonazol ve kaspofungin-amfoterisin B kombinasyonlarını değerlendiren çok merkezli prospektif bir çalışmada önceki antifungallere yanıtız hastalarda tedavi sonunda %55 ve tedavinin 84. gününde %49'luk başarı elde edilmiştir (27).

Sonuç olarak, İA'nın primer sağaltımında vorikonazol tercih edilmelidir. Vorikonazolü tolere edemeyen, kullanması kontrendike olan veya sağaltıma rağmen hastalığı ilerleyen hastalarda amfoterisin B lipid formülasyonları, ekinokandinler veya diğer triazololler alternatif seçenekler olarak değerlendirilmelidir. Prospektif klinik çalışma verileri bulunmadığından primer sağaltımda kombinasyon henüz rutin olarak önerilmemektedir. Ancak ilerleyen infeksiyonda tek antifungal ile kötü gidişatı engellemek için kurtarma sağaltımı olarak ikinci bir antifungal eklenebilir. İntravenöz sağaltımdan sonra oral azollerle ardışıl sağaltım iyi bir seçenek olabilir. İnvaziv aspergillozda antifungal sağaltımın optimal süresi bilinmemesine rağmen, konak savunmasının düzelmesi klinik olarak başarının köşe taşı oluşturmaktadır (2).

## KAYNAKLAR

1. Patterson TF. *Aspergillus species*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005:2958-73.
2. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Defining the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2006; 44 (Suppl): 163-72.
3. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-803.
4. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus species*: A hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1824-33.
5. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: An international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
6. Kontoyiannis DP, Bodey GP. Invasive aspergillosis in 2002: an update. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 161-72.
7. Horvath JA, Dummer S. The use of respiratory-tract cultures in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Am J Med* 1996; 100: 171-8.
8. Kontoyiannis DP, Sumoza D, Tarrand J, Bodey GP, Storey R, Raad II. Significance of aspergillemia in patients with cancer: a 10-year study. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 188-189.
9. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15: 139-47.
10. Lee YR, Choi YW, Lee KJ, Jeon SC, Park CK, Heo JN. CT halo sign: the spectrum of pulmonary diseases. *Br J Radiol* 2005; 78: 862-865.
11. Caillot D, Couaillier JF, Casasnovas O, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 253-59.
12. Maertens J, Van Eldere J, Verhaegen J, Verbeken E, Verschakelen J, Boogaerts M. Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002; 186: 1297-306.
13. 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.
14. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 199-205.
15. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1-3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 654-59.
16. Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 2733-41.
17. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1-3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 299-305.
18. El-Mahallawy HA, Shaker HH, Ali Helmy H, Mostafa T, Razak Abo-Sedah A. Evaluation of pan-fungal PCR assay and *Aspergillus* antigen detection in the diagnosis of invasive fungal infections in high risk paediatric cancer patients. *Med Mycol* 2006; 44: 733-9.
19. Florent M, Katsahian S, Vekhoff A, et al. Prospective evaluation of a polymerase chain reaction-ELISA targeted to *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus flavus* for the early diagnosis of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect Dis* 2006; 193: 741-7.
20. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 402-9.
21. Patterson TF. Treatment of invasive aspergillosis: Polyenes, echinocandins, or azoles? *Med Mycol* 2006; 44 (Suppl): 357-62.
22. 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.
23. Linden PK, Coley K, Fontes P, Fung JJ, Kusne S. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: Outcome comparison of therapy with amphotericin B lipid complex and a historical cohort treated with conventional amphotericin B. *Clin Infect Dis* 2003; 37:17-25.
24. Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 359-66.
25. Walsh TJ, 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.
26. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2-12.
27. Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, et al. Multicenter, non-comparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. *Cancer* 2006; 15: 107: 2888-97.
28. Bowman JC, Hicks PS, Kurtz MB, et al. The antifungal echinocandin caspofungin kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3001-12.
29. Schaffner A, Frick PG. The effect of ketoconazole on amphotericin B in a model of disseminated aspergillosis. *J Infect Dis* 1985; 151: 902-10.
30. George D, Kordick D, Minitzer P, Patterson TF, Andriole VT. Combination therapy in experimental invasive aspergillosis. *J Infect Dis* 1993; 168: 692-8.