

# Hematolojik Kanserli ve Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonlu Hastalarda Akciğerin Mantar İnfeksiyonlarına Klinik Yaklaşım

Selda Sayın-Kutlu<sup>1</sup>, İsmail Sarı<sup>2</sup>

**Özet:** Hematolojik kanserli ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda, invazif fungal infeksiyonların sıklığında, son yıllarda önemli bir artış görülmektedir. Bu hastalarda invazif fungal infeksiyona bağlı asıl morbidite ve mortalite nedenini fungal pnömoniler oluşturmaktadır. Bu pnömonilerde etken olarak, en sık *Aspergillus* türleri ve diğer küf mantarlarından *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri izole edilmektedir. Nadir olarak, küf olmayan fungal ajanlardan *Candida*, *Cryptococcus*, *Trichosporon* türleri ve *Pneumocystis jirovecii*, pnömoniye neden olabilmektedir. Bu hastalarda görülen fungal pnömoniye uygun yaklaşımın belirlenmesinde, fungal epidemiyoloji, risk faktörleri ve kliniğinin anlaşılması etkili olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Hematolojik kanser, hematopoetik kök hücre transplantasyonu, fungal pnömoni.

**Summary:** Clinical approach to fungal pneumoniae in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation recipients. In recent years, there has been an important increase of the invasive fungal infections in patients with hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation recipients in recent years. Fungal pneumonia constitutes the main cause of morbidity and mortality due to invasive fungal infections in these patients. Invasive fungal infections in general and fungal pneumonia in particular are important causes of morbidity and mortality in these patients. *Aspergillus* spp. and other molds such as *Zygomycetes*, *Fusarium* or *Scedosporium* spp. represent the most frequently isolated microorganisms in these pneumoniae. Rarely, pneumonia could be due to other 'no-molds' fungal agents such as *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., *Trichosporon* spp. or *Pneumocystis jirovecii*. Understanding the fungal epidemiology, risk factors and clinical features will be effective in the determination of the appropriate approach to fungal pneumoniae in these patients.

**Key Words:** Hematologic malignancy, hematopoietic stem cell transplantation, fungal pneumoniae.

## Giriş

Hematolojik kanserli ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) yapılan hastalarda, önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan, invazif fungal infeksiyon (İFİ)'lerin sıklığında, son yıllarda önemli bir artış görülmektedir (1-3). Konak savunmasında yetersizlikle sonuçlanan ağır/yoğun sitotoksik kemoterapi rejimlerinin ve HKHT'nin daha sık uygulanması, bu artışın başlıca nedenleridir. Son yirmi yılda; tümör yükünü azaltmak amacıyla kemoterapiye ek olarak ablatif radyasyon tedavisi uygulanması, gerek HKHT hazırlama tedavisi gerekse graft-versus-host hastalığı (GVHH) profilaksisi ve tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, siklosporin, takrolimus ve mikofenolat mofetil gibi immünoşüpresif ilaçların daha sık kullanımı bu artışta rol oynamaktadır (3-5). Bu derlemede hematolojik kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda mantarların etken olduğu akciğer infeksiyonlarının epidemiyolojik ve klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

## Epidemiyoloji

Nötropenik hastalarda infeksiyonlar, transfüzyon reaksiyonları, ilaç reaksiyonları, doku nekrozu ve hematopoetik bü-

yüme faktörleri gibi birçok neden ateşe yol açmaktadır (1). Bu ateş nedenlerinin yaklaşık %5-10'unu ise tanısı kesinleşmiş mantar infeksiyonları oluşturmaktadır (6). Hematolojik kanserli ve HKHT'li hastalarda son yıllarda fungal infeksiyonların epidemiyolojisinde değişim görülmektedir. Flukonazole duyarlı *Candida* türlerinin sıklığı azalırken, flukonazole dirençli *Candida*'ların ve küf mantarlarının görülme sıklığı artmaktadır. İnvazif küf infeksiyonlarında en sık etken, *Aspergillus fumigatus* başta olmak üzere *Aspergillus* türleridir. Son yıllarda *A. fumigatus* dışı *Aspergillus* türleri de etken olarak daha sık izole edilmektedir. Ayrıca *Aspergillus terreus* gibi amfoterisin B'ye dirençli türlerle gelişen infeksiyonlar görülebilmektedir. Allojenik HKHT alıcılarında, diğer fırsatçı küf mantarlarından *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri ve mayalardan da *Trichosporon* türlerinde (özellikle de birçok kez kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda) artış görülmektedir (1,7). Bu hastalarda alta yatan kanserin tekarrülmesi, birçok kez sitotoksik rejim ve GVHH nedeniyle immünoşüpresif tedavi uygulanması immünoşüpresyonun daha ağır olmasına neden olmaktadır (1,7,8).

Hematolojik kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda İFİ'ye bağlı asıl morbidite ve mortalite nedeni fungal pnömonilerdir (4). Bu hastalardaki fungal pnömonilerde etken olarak, en sık *Aspergillus* spp. ve diğer küf mantarları; *Zygomycetes*, *Fusarium* ve *Scedosporium* izole edilmektedir. Nadir

- (1) Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli
- (2) Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli

olarak, küf olmayan fungal ajanlardan *Candida* spp., *Cryptococcus* spp. ve *Pneumocystis jirovecii*, pnömoniye neden olabilmektedir (3-5,9).

#### **Hematolojik Kanserli Hastalarda İFİ Risk Faktörleri**

Hematolojik kanserli hastalarda, İFİ sıklığı altta yatan hastalığa ve kemoterapi rejimine göre değişen nötropeni süresi ile ilişkilidir (3). Solid tümör, myelom ve lenfoma için standard tedavi alan birçok hastada nötropeni süresinin kısa olması nedeniyle fungal infeksiyonlar daha az sıklıkla görülmektedir. Ancak remisyon-indüksiyon tedavisi alan lösemi hastaları, nötropeninin sıklıkla uzun sürmesi nedeniyle, yüksek risk altındadır (10). Hematolojik kanserlerden en sık akut myeloid lösemi (AML)'de (%12) İFİ gelişmektedir. Daha sonra sırasıyla akut lenfoblastik lösemi (ALL) (%6.5) ve kronik myeloid lösemi (KML)'de (%2.5) sık olarak görülmektedir (3).

Akut myeloid lösemide kemoterapiyi takiben oluşan nötropenin derin ve uzun süreli olması ve hücrel immünitenin uzun süre baskılanması fungal infeksiyon gelişimi için yüksek risk oluşturmaktadır (4,11). Fludarabin monofosfat ya da 2-klorodeoksiadenozin gibi purin nükleozid analogları, T hücre fonksiyonlarının (özellikle CD4 fonksiyonlarının) uzun süreli bozulmasına neden olmaktadır (11). Kemik iliği baskılayıcı etkisi belirgin olan siklofosamid ve sitarabin (ARA-C) gibi kemoterapi ajanları hematolojik kanserli hastalarda genellikle yüksek dozlarda kullanılmaktadır (11). Steroid kullanımı ALL'de İFİ gelişimi için ek risk oluşturmaktadır (4). Hem myeloid hem de lenfoid seriyi hedef alan kombinasyon kemoterapileri, hematolojik kanserli hastaların remisyon oranını artırmakla birlikte, bu hastalardaki İFİ gelişme riskini de yükseltmektedir (11).

#### **Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Sonrası İFİ Risk Faktörleri**

İnfeksiyon gelişimi için en önemli risk faktörleri nötropeni (engraftman öncesi) ve GVHH'dir. Diğer risk faktörleri arasında ise epitel bariyerlerin bozulması, monosit fonksiyonlarının zayıflaması, hücrel immünitede yetersizliğe yol açan transplantasyon işlemi, hasta ve hastalıkla ilgili özelliklerin yanı sıra çevresel koşullar da yer almaktadır (Tablo 1) (12,13).

Malign hücrelerin öldürülmesinde yüksek doz tedavinin esas olduğu düşüncesi, 1990'lı yıllarda allojenik HKHT'nin malignite eradikasyonundaki asıl etkisinin verici T hücrelerine ait olduğu (graft versus lösemi etkisi) şeklinde değişikliğe uğramıştır. Bu durumda beklenti, verilen hematopoetik hü-

relerle oluşan yeni immün sistemin kür sağlamasıdır. Kür sağlayan gerçek etkinin yüksek doz tedaviye ait olmaması, verici hücrelerine yer açmak için kemik iliğinin ortadan kaldırılmasının gerekmediğinin anlaşılması, transplant öncesi hazırlama rejimlerinde önemli değişikliklerin yapılmasını sağlamıştır. Çok daha az toksik, yeterli immünoşüpresyonu ve graftı içeren uygulamalarla graft versus lösemi etkisi sağlayan başarılı transplantlar yapılmaya başlanmıştır (14,15). Bu farklı hazırlama anlayışı "non-myeloablative", diğer bir ifade ile myeloablasyon yapmayan hazırlama rejimi şeklinde isimlendirilmiştir. Bu yöntem, düşük toksik etki ile ileri yaş ve/veya organ fonksiyon bozukluğu olan hastalarda transplantasyon imkanı sağlamaktadır (16). Hazırlama rejiminin daha düşük dozlar ile yapılması nedeniyle, nötropenik dönem daha kısa seyretmekte ve gastrointestinal yan etkiler daha az görülmektedir (16,17). Ancak hem humoral hem de hücrel immünitede ciddi bozulma meydana gelmektedir. Bu nedenle myeloablative transplantasyon ile yoğunluğu azaltılmış kök hücre transplantasyonu arasında immün iyileşme yönünden fark bulunmamaktadır. Myeloablative transplantasyonda olduğu gibi yoğunluğu azaltılmış kök hücre transplantasyonunda da İFİ önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (16). Non-myeloablative kök hücre transplantasyonu sonrası İFİ, ciddi akut GVHH, kronik yaygın GVHH, kortikosteroid kullanımı (>2 mg/kg/gün), CMV antiijenemisi, CMV hastalığı ve lenfopeni (<300/mm<sup>3</sup>) geliştiği durumlarda artmaktadır. Nonmyeloablative rejimde İFİ gelişiminin geç döneme kaymasında (ortalama başlangıç 107 gün); nötropeni süresinin kısaltılması, kalan immünitenin savunma oluşturması, akut GVHH başlangıcının gecikmesi ve CMV ile geç infeksiyon etkili gözükmektedir (17).

#### **Tanı**

İFİ tanısında, altın standard doku biyopsisi ve kültürüdür. Bununla birlikte invazif işlemler, hematolojik kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda sıklıkla komplike seyretmekte, kanama ve sekonder infeksiyonlara neden olabilmektedir. Kesin tanının zor olması nedeniyle, iki mantar çalışma grubunun işbirliği ile "kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve düşük olasılıklı İFİ" tanımlamaları yapılmıştır (Tablo 2) (18).

#### **Aspergillus İnfeksiyonları**

*Aspergillus* türleri konağa solunum sistemi, hasarlı cilt ya da operatif yaralar, kornea ve kulak yolu ile girmektedir. İnfeksiyonların %80-90'ını akciğer infeksiyonları oluşturmaktadır. İmmünoşüpresyon derecesi ve tipine göre pulmoner as-

**Tablo 1. HKHT Sonrası İFİ Risk Faktörleri (12,13)**

<b>Transplantasyon İşlemi ile İlgili Risk Faktörleri</b>	<b>Hasta ve Hastalıkla İlgili Risk Faktörleri</b>	<b>Çevresel Faktörler ve Fungal Kolonizasyon</b>
Nötropeni	Hematolojik hastalığın tipi	Coğrafi faktörler
Akut ve kronik GVHH	Demir yüklenmesi	Mevsim
T hücre azalması	Yaş	Fungal kolonizasyon
CMV infeksiyonu	HKHT öncesi fungal infeksiyonlar	Çevresel faktörler (hava, inşaat, su)
Venooklüzif hastalık	Bakteriyemi	HEPA filtre bulunmaması
	Santral venöz kateter kullanımı	
	Splenektomi	

**Tablo 2. EORTC\*/MSG\*\* İFİ Tam Kriterleri (18)**

Kanıtlanmış İFİ	İnfekte dokuda pozitif histopatolojik inceleme ± Aynı örnekte pozitif mikrobiyolojik kültür (Bu kriter için İFİ tanısı tür ve genusa özel olmalı)
Yüksek olasılıklı İFİ	İFİ için klinik kriter ± İFİ gösteren radyolojik bulgu ± Hastalıklı bölgeden alınan pozitif mikrobiyolojik örnek
Düşük olasılıklı İFİ	İFİ için klinik kriter ± İFİ gösteren radyolojik bulgu

\* European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC), İFİ Çalışma Grubu  
\*\* National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Mantar Çalışma Grubu (MSG)

pergillozun klinik şekli değişmektedir (19). En sık görülen şekil, invazif pulmoner aspergilloz (İPA)'dur.

### İnvazif Pulmoner Aspergilloz (İPA)

**Epidemiyoloji:** İPA gelişiminde en önemli risk faktörleri arasında derin ve uzamış nötropeni ile yüksek doz kortikosteroid veya diğer immünoşüpresif tedaviler yer almaktadır. Sitotoksik kemoterapiye bağlı mukozal bariyerlerde hasar oluşması ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına bağlı mikrobiyal florada bozulma da risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (20,21). Nötropeni süresi uzadıkça İPA riski artmaktadır. Nötropeni süresi 10–12 günden az olduğunda, İPA nadir görülmektedir (22). İlk üç haftada İPA gelişme sıklığında her gün %1 oranında artış beklenirken, beşinci haftadan sonra artış her gün %4–5 oranında olmaktadır (23-25). En önemli risk faktörü olarak nötropeni tanımlanmakla birlikte, son serilerde İPA tanısı alan HKHT alıcılarının üçte birinden daha az kısmının, tanı sırasında nötropenik olduğu bildirilmiştir (26-27). Risk faktörleri arasında GVHH tedavisinde yüksek doz kortikosteroid kullanımı gibi diğer immünoşüpresyon nedenleri daha ön plana çıkmaktadır (22).

İPA, hem hematolojik kanserli hem de HKHT alıcılarında daha sık gelişmektedir (28). Allojenik HKHT alıcılarında İPA sıklığı alıcı-donör HLA uyumuna, myeloablatif, nonmyeloablatif kök hücre uygulamasına göre değişmektedir (16,28). Otolog kök hücre alıcılarında, allojenik kök hücre alıcılarına göre İPA daha az görülmekte ve bunların çoğu (%86) nötropenik dönemde ortaya çıkmaktadır (24,28). An-

cak CD34 zenginleştirilmiş otolog kök hücre ürününde, T hücre, doğal öldürücü hücreler ve monositlerin miktarı önemli oranda azaltılmakta; bu da immün düzeltilmeyi olumsuz etkileyerek, infeksiyon oranını artırmaktadır. Bu nedenle fırsatçı infeksiyonlar, CD34 zenginleştirilmiş otolog transplantasyonda, allojenik transplantasyonla karşılaştırılabilir oranlarda görülmektedir (29).

Allojenik kök hücre transplantasyonunda, İPA için risk faktörleri transplantasyon sonrası ilk 40 gün, 40 gün-6 ay ve 6 ay sonrası olmak üzere üç dönemde incelenmektedir (Tablo 3) (27).

Graft versus host hastalığı immünoşüpresif etkiye ve immünojenik düzelmenin gecikmesine neden olmaktadır (4,21). Hem akut GVHH hem de kronik GVHH'de mortalite oranının azaltılması için etkin immünoşüpresif ajanların kullanılması İPA riskini de artırmaktadır (6,27). GVHH tedavisinde, antisitokin anti-korları da kullanılmaktadır ve TNF-alfa inhibitörü infliximab ciddi GVHH'de tercih edilmektedir (27). TNF-alfa inhibitörleri GVHH dışında son yıllarda romatoid artrit, Crohn hastalığı ve çeşitli inflamatuvar hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır (13). Kullanımı giderek artmakta olan bu ilaç, İFİ oranını da artırmaktadır (27).

Myeloablatif kök hücre alıcılarında İPA erken dönem olarak kabul edilen transplantasyon sonrası ilk 20 günde ve geç dönem olarak tanımlanan 100'üncü günden sonra daha fazla görülmektedir. Son yıllarda kemik iliği transplant hastalarında engraftman öncesi dönemde İPA sıklığı göreceli olarak azalırken, engraftman sonrası dönemde ise ciddi oranda artış göstermektedir. Bu durum engraftman öncesi dönemde nötropeni süresinin kısılması, toplanan kök hücre ürününde myeloid progenitorların artması, hematopoetik büyüme faktörleri ile tedavi, akraba olmayan ve HLA uygunsuz donörlerle transplantasyonun artması, periferik kök hücrelerin kullanılması, nonmyeloablatif rejimlerin yaygın hale gelmesi, donör lenfosit infüzyonu, monoklonal antikor (infiximab ve alemtuzumab) kullanımı ve erken transplantasyon periyodunda sağkalımın artmasından kaynaklanmaktadır (6,11,29,30).

İnvazif aspergilloz (İA) görülme sıklığı, myeloablatif allojenik transplantasyonda %4.3 ve nonmyeloablatif transplantasyonda %7.9 olarak saptanmıştır. Yine mortalite oranla-

**Tablo 3. Allojenik Kök Hücre Transplantasyonunda İPA Risk Faktörleri (27)**

İlk 40 Gün	40 Gün - 6 Ay	6 Ay Sonrası
İleri yaş, Donör tipi (kordon kanı), Aplastik anemi, Myelodisplastik sendromlar	İleri yaş, T hücre azaltılmış veya CD34-seçilmiş kök hücreleri kullanılması, GVHH, Nötropeni, Lenfopeni, Kortikosteroid kullanımı, CMV, RSV infeksiyonları, Multipl myelom	Kronik GVHH, CMV infeksiyonu

rı sırasıyla %76 ve %86 olarak bulunmuştur. Myeloablatif kök hücre transplantasyonunda İPA bimodal dağılım göstermekte iken, nonmyeloablatif transplantasyonda geç döneme doğru kayma olmaktadır (16).

**Klinik:** İPA'nın inkübasyon periyodu bilinmemektedir. Hastaların önemli bir kısmında, İPA'nın hastaneye kabul sırasında ya da ilk iki hafta içinde ortaya çıkması, infeksiyonun toplum kökenli olduğunu düşündürmektedir (22). Ancak hastane havalandırma ve su sistemlerinin sporlarla kontaminasyonu ile birçok hastada nozokomiyal bulaşma da söz konusudur (5). İnşaat çalışmaları da lokal epidemilere neden olabilmektedir (2).

İnvazif *Aspergillus* infeksiyonlarında, primer infeksiyon odağı çoğunlukla alt solunum sistemidir. İnvazif infeksiyon nadir olarak sinüsler, gastrointestinal sistem ya da ciltten başlayabilmektedir (23). Akut infeksiyonda, hastaların %25-33'ünde başlangıçta hiçbir semptom görülmeyebilmektedir. Hematolojik kanserli hastaların çoğunda İPA hızlı ilerlerken, diabetes mellitus gibi daha az immünoşüpresyonu olan hastalarda semptomlar daha belirgin olmakta ve yavaş ilerleme göstermektedir (19).

İPA kuru öksürük, dispne, plöretik göğüs ağrısı ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen yüksek ateş gibi semptomlar ile seyretmektedir (22,31). Uzamış nötropeni olan ya da kortikosteroid tedavisi alan, pulmoner infiltrasyon gelişen hastalarda, yüksek ateşin uzun sürmesi ya da yeniden ortaya çıkması İPA'nın en önemli bulgusu olarak kabul edilmektedir (13). Bununla birlikte bu hastalarda, inflamatuvar yanıtın az olması nedeniyle pulmoner infiltrasyon; kortikosteroid kullanımı nedeniyle ise yüksek ateş saptanamayabilmektedir. Diğer klinik bulgular arasında hemoptizi, pnömotoraks ve pleval efüzyon yer almaktadır (22). Nötropenik hastalarda pulmoner hemoraji ve hemoptizi; vasküler invazyon sonucu gelişen hemorajik infarkta bağlı olabileceği gibi nötropenin iyileşmesi döneminde ortaya çıkan mikotik anevrizmaya bağlı da olabilmektedir. Bu anevrizmaların rüptüre olması ile fatal hemoptizi meydana gelebilmektedir (32). Nötropenik hastada oluşan spontan pnömotoraks yüksek olasılıkla İA ya da zigmikozu işaret etmektedir. Ancak tüm bu bulgular spesifik olmadığı gibi hastalığın ilerlemesine rağmen daha silik kalabilmektedir (19). İnfeksiyon ilerlediğinde, hayatı tehdit edici hipoksi gelişebilmektedir (22). Etkenin hematogen yolla yayılması ile diğer odaklarda infarkt ve hemoraji görülebilmektedir (23). *Aspergillus* türleri anatomik bariyerleri geçerek, pleval aralık, interkostal kaslar, kostalar, paryetal perikard ya da büyük damarlara invaze olabilmektedir. Perikardiyal alanda infeksiyon oluştuğunda, hif elementleri perikardiyal efüzyona neden olabilmekte ve epikard ve myokarda kadar ilerleyerek myokardiyal infarkta yol açabilmektedir. Perikardiyal efüzyon hızla birikerek, perikardiyal taponada neden olabilmektedir. Kosta ve interkostal sinirlere invazyon, ciddi ağrıya neden olabilmektedir (32).

*Aspergillus* akciğerde nodüler lezyonlara, multipl lezyonlara ve difüz pulmoner infiltrasyona neden ola-

bilmektedir (13). Fokal hastalık (nodüler hastalık) difüz ve her iki akciğerin tutulduğu hastalığa göre daha iyi ve daha yavaş seyretmektedir. Fokal hastalığıdaki en önemli problem hemoptizidir ve bu da sıklıkla hayatı tehdit edici bir komplikasyondur (19,25). Hematolojik kanserli hastalarda İPA sıklıkla difüz pulmoner hastalık şeklinde görülürken, HKHT alıcılarda, genellikle diğer organların da tutulduğu diseminasyon şeklinde görülmektedir (10,33).

İPA'da mortalite oranı altta yatan hastalığa, infeksiyon bölgesine ve antifungal tedaviye göre değişmektedir. Bir meta analizde İPA'da mortalite oranları, akut lösemi ve lenfomada %49.3, allojenik HKHT'de ise %86.7 olarak saptanmıştır. Ayrıca, akciğerde lokal tutulum olduğunda %29.5, difüz tutulum olduğunda %60.2 ve diseminasyon hastalığında %80.1 mortalite oranları bildirilmiştir (33). HKHT sonrası gelişen İPA'da mortalite üzerine etki eden faktörlerin incelendiği çalışmada; hastanın 12-35 yaşında olması, diseminasyonun İA gelişmesi, pleval efüzyon varlığı, monosit sayısının <120 hücre/mm<sup>3</sup>, son iki ay içerisinde uzun süreli ya da tanı sırasında  $\geq 2$  mg/kg dozunda steroid kullanılması ve kontrol altına alınamamış GVHH olmasının mortalite oranını önemli oranda artırdığı gösterilmiştir (34). Bir diğer çalışmada da, ek olarak, HKHT öncesinde solunum fonksiyon bozukluğu bulunması, HLA uyumsuz kök hücre nakli uygulaması, nötropeni, bilirübin ve kreatinin düzeylerinde yükselme ve 40'ıncı günden sonra İA gelişmesi mortalite oranını artıran faktörler olarak bildirilmiştir (35). İPA, yüksek mortaliteye neden olmasının yanı sıra hem hastanede yatış süresini hem de maliyeti önemli oranda artırmaktadır (36).

#### **İPA Relapsı (Nüks)**

Daha önce İPA tanısı alan ve başarıyla tedavi edilen hematolojik kanserli hastalarda, sitotoksik kemoterapi ve/veya HKHT'yi takiben, aynı *Aspergillus* suşuyla yeni infeksiyon oluşması İA relapsı olarak tanımlanmaktadır. Ancak relapsın, aynı *Aspergillus* türünün farklı suşuyla oluşan reinfeksiyondan klinik özellikler ve geleneksel laboratuvar metodlarıyla ayırt edilmesi mümkün gözükmemektedir (37). İA relapsını artıran birçok faktör belirlenmiştir (Tablo 4). Relaps İA'da, primer İPA'ya göre mortalite oranı artmaktadır ve mortalite oranı %88-100'e ulaşmaktadır (38,39).

#### **Kronik İPA**

Akut hastalıktan daha az görülmekte ve sıklıkla AIDS, kronik granüloamatöz hastalık, diabetes mellitus, alkolizm ve

**Tablo 4. İnvazif Aspergilloz Relapsını Artıran Faktörler (37)**

- Daha önce dökümanite edilmiş İA (kanıtlanmış /yüksek olasılıklı)
- Başka bir odakta aspergilloz infeksiyonu (sinüsler ya da diğer organlar)
- Daha önceden var olan İA'da kısmi klinik yanıt ve görüntüleme yöntemlerinde gerilemenin tam olmaması
- Kortikosteroid kullanımı
- Altta yatan hematolojik hastalığının remisyonunda olmaması
- Yüksek doz sitozin arabinozid kullanımı
- Üçten fazla antibiyotik kullanımı
- Nötropeni süresinin 28 günden uzun sürmesi
- Akriba olmayan ve/veya HLA uyumsuz donörden kök hücre alınması
- Bir aydan daha kısa süren primer antifungal tedavi
- Hematopoetik kök hücre kaynağı (risk; kordon kanı > kemik iliği > periferik kan)

kronik obstrüktif akciğer hastalığı için kortikosteroid tedavisi alanlarda ortaya çıkmaktadır. Hastalarda genellikle hafif veya orta düzeyde hemoptizi ile karakterize kronik prodüktif öksürük mevcuttur. Kırınglık ve kilo kaybı sık görülmektedir. Bununla birlikte bu hastalarda ateş bazen yükselmekte ve çoğunlukla hafif düzeyde seyretmektedir (19).

#### ***Aspergillus Trakeobronşiti***

*Aspergillus* trakeobronşiti, hava yollarında ülserasyon ve plak oluşumu ile karakterize ciddi inflamasyon ile seyretmektedir. Bazen hava yolu obstrüksiyonuna ve sekonder atelektaziye yol açabilmektedir (23). Bu klinik tablo, çoğunlukla AIDS ve akciğer transplantasyonu alıcılarında görülmektedir. Sıklıkla akciğer transplantının sütür hattında oluşmakta ve anastomoz bölgesinin açılmasına neden olmaktadır. Dispne, öksürük, göğüs ağrısı, ateş ve hemoptizi gibi semptomlar görülebilmektedir. Semptomlar hafif düzeyde olabilmekte ve rejeksiyon gibi diğer nedenlerle karışabilmektedir. Nadir olarak trakea ve bronş perforasyonu oluşabilmektedir. Hastalık hava yolu obstrüksiyonu veya disemine hastalık gelişmesi sonucu mortal seyredabilmektedir (19-22).

#### ***Zygomycetes İnfeksiyonları***

İnfeksiyonların çoğu *Mucor* ve *Rhizopus* türleri ile oluşmaktadır (40). Genellikle uzun süreli nötropeni, GVHH, kortikosteroid tedavisi, diyabetik ketoasidoz, demir yüklenmesi ve hümmoral immünitenin zayıflaması durumlarında ortaya çıkmaktadır (25,29). İnfeksiyon görülme sıklığı, özellikle vorikonazol profilaksisi ya da tedavisi alan hastalarda artmaktadır (1,3,41). Allojenik HKHT alıcılarında transplantasyon sonrası, nötropenin olduğu erken dönemde ve daha sık olarak GVHH döneminde görülmektedir (9,29,40). Hematopetik kök hücre alıcılarında, altta yatan hastalığın myelodisplastik sendrom olması ve GVHH gelişmesi, en önemli risk faktörleridir (9).

İnfeksiyon, sıklıkla pulmoner hastalık ya da rinoserebral hastalık şeklinde ortaya çıkmaktadır. Kanserli ve HKHT uygulanan hastalarda pulmoner hastalık, diyabetik hastalarda ise sinüs hastalığı daha fazla görülmektedir (29,42). Pulmoner infeksiyonun kliniği değişkenlik göstermekte, ateş, öksürük ve göğüs ağrısı görülebilmektedir. Damar invazyonu, tromboz ve infarkt gelişmesi ile infeksiyon yayılabilmektedir.

Kanserli hastalarda, *Zygomycetes* infeksiyonlarında mortalite oranı %66, HKHT alıcılarında ise %91 olarak saptanmıştır (42). Altta yatan hastalığın kanser olmadığı hastalar ise nispeten daha iyi prognoza sahiptir (25). Pulmoner tutulumda ortalama mortalite oranı %76 iken, hastalığın yayıldığı durumlarda %95'e yükselmektedir (42). Eğer infekte pulmoner bölge cerrahi ile uzaklaştırılabilirse mortalite oranı düşmektedir. Lokalize hastalık, pulmoner tutulum olmaması, cerrahi tedavi ve nötropenin düzelmesi durumlarında hastalık genellikle iyi sonuçlanmaktadır (25).

#### ***Fusarium İnfeksiyonları***

Hematolojik kanserli ve allojenik HKHT'de yoğun sitotoksik kemoterapi uygulanması, invazif ve yaygın *Fusarium* infeksiyonlarının daha sık görülmesine neden olmaktadır (9,29). Bu hastalarda küfler arasında *Aspergillus* türlerinden

sonra ikinci sıklıkta görülen patojen *Fusarium* türleridir (25). Özellikle allojenik HKHT'de, altta yatan hastalık multipl myelom olduğunda ve HLA uyumsuz ya da akraba olmayan donör kullanıldığında görülme sıklığı artmaktadır (9). Allojenik HKHT alıcılarında HLA uyumlu ise insidansı %0.5 iken, HLA uyumsuz olduğunda insidans yaklaşık %2'ye ulaşmaktadır. HKHT alıcılarında, nötropeni, steroid kullanımı, akut ve kronik GVHH gelişmesi risk faktörleri olarak saptanmıştır (43).

İnfeksiyon, allojenik HKHT alıcılarında üç dönemde daha sık görülmektedir. İlk artış nötrofil iyileşmesi öncesi dönemde, ikinci artış transplantasyon sonrası ortalama 62. günde ve üçüncü artış transplantasyondan bir yıl sonra olmaktadır. En önemli giriş yerleri cilt ve solunum sistemidir. Sporların inhalasyonla alınması sonucu fungal sinüzit ve pnömoni ortaya çıkmaktadır (29). En sık görülen formu invazif pulmoner hastalık olmakla birlikte, hastaların %70'inde akciğerlerden diğer organlara yayılım olmaktadır (9,25). Kliniği, *Aspergillus* pnömonisine benzemektedir (5). Disemine infeksiyonda fungemi (%57) ve cilt lezyonları (%72) sık görülmektedir (44). Nötropeni disemine infeksiyon için esas risk faktördür ve nötrofil iyileşmesi olmadan fatal seyretmektedir. İnfeksiyonun iyileşebilmesi için de nötropenin düzelmesi ve altta yatan hastalığın kontrol altına alınması gerekmektedir (25).

#### ***Scedosporium İnfeksiyonları***

*Scedosporium apiospermum*, nötropenik hastalarda patojen olarak karşımıza çıkmakta ve özellikle HKHT sonrası ilk bir ayda daha sık infeksiyona neden olmaktadır (9,29,40). Klinik ve histolojik özellikleri *Aspergillus* infeksiyonuna benzemektedir (29). Nötropenik hastada geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına rağmen süren ateş, dispne ve göğüs ağrısı sıklıkla görülmektedir (25). Kan damarlarını invaze etmesi sonucu infarktlar oluşmaktadır. *S. apiospermum* sinopulmoner hastalık, endoftalmite ve santral sinir sistemine yayılım gösterebilmektedir.

*Scedosporium prolificans* hastalık spektrumu *S. apiospermum*'a benzemektedir (29). *S. prolificans* nötropenik hastalarda, hızlı seyirli ve çoğunlukla da tanıdan sonraki bir ay içinde ölümlü sonuçlanan infeksiyona neden olmaktadır. *Scedosporium* türlerinde antifungallere direnç oranı yüksek olduğu için, hastalığın kontrolünde immün fonksiyon ve cerrahi uygulama önemli rol oynamaktadır (25).

#### ***Candida Pnömonisi***

Kanserli hastalarda, *Candida* pnömonisi immünoşüpresyon ne kadar ağır olursa olsun nadir görülmektedir (45). Pulmoner kandidiyaz nadiren oral kavitede kolonize olan *Candida* türlerinin aspirasyonu ile oluşabildiği gibi, daha sıklıkla nötropenin düzeldiği, kandideminin geç döneminde oluşmaktadır (4,8,46). Bunun yanında disemine kandidiyazın akut döneminde de, akciğerde miliyer tutulum ortaya çıkabilmektedir (45). Hematolojik kanserli ve HKHT alıcılarında *Candida* infeksiyonları için risk faktörleri arasında; uzun süreli nötropeni (>2 hafta), ciddi gastrointestinal hasar, birden fazla alanda kolonizasyon, antifungal profilaksi verilmemesi, inşaat çalışmaları, daha öncesine ait İFİ öyküsü ve steroid kullanımı yer almaktadır (2).

### Trichosporon İnfeksiyonları

Genellikle iki patojen *Trichosporon beigeli* ve *Blastoschizomyces capitatus* neden olmaktadır.

*Trichosporon spp.*: Doğada toprak ve sulara yaygın olarak bulunan *Trichosporon* türleri, insanlarda deri, üst solunum yolları ve gastrointestinal sistemde kolonize olabilmektedir. Çoğunlukla hematolojik kanserli, HKHT ve solid organ alıcıları üzere immünoşüpre hastalarda yüksek oranda morbidite ve ölüme neden olabilen fungemi ve disemine enfeksiyona neden olmaktadır (47). Hastalık genellikle kateterle ilişkilidir ve sıklıkla fungal enfeksiyon için amfoterisin B ya da azol türevi antifungal alan hastalarda görülmektedir (45,47). Risk faktörleri arasında sitotoksik kemoterapiye bağlı gelişen mukozit ve enterit, vasküler kateter takılması ve cerrahi nedeniyle mukozal bariyerin bozulması yanında nötropeni, kortikosteroid ve diğer immünoşüpresif ajanların kullanımı yer almaktadır (4).

Nötropenik hastalarda disemine *Trichosporon* enfeksiyonu, çoğunlukla ani başlangıçlı ateş, fungemi, fungüri, azotemi, pulmoner infiltratlar ve deri lezyonları ile seyretmektedir (48). Hematojen yayılımı ile pnömoni oluşmakla birlikte semptom ve bulguları spesifik değildir (4). Otuz günlük mortalite oranının %53 olarak saptandığı 17 hastalık bir seride, pulmoner tutulum ve disemine hastalık kötü prognoz göstergesi olarak saptanmıştır (47).

*Blastoschizomyces capitatus*: Sağlıklı kişilerde onikomikoz etkeni olan ve normal florada yer alan *B. capitatus*, hematolojik kanserli hastalarda, invazif enfeksiyona neden olmaktadır. Çoğunlukla antibiyotik ve hatta antifungal tedaviye rağmen devam eden ateş en önemli bulgudur. Diğer semptom ve bulgular arasında pulmoner tutulumu gösteren öksürük, balgam, göğüs ağrısı, spontan pnömotoraks ve pulmoner infiltrasyon yer almaktadır. Akciğer infiltrasyonu çoğunlukla akciğer grafisinde görülebilmekte ve pulmoner miçetomanın klasik görüntüsüne benzemektedir (4).

Hematolojik kanserli hastalarda invazif *B. capitatus* enfeksiyonu için esas risk faktörleri uzamış nötropeni ve kortikosteroid kullanımı olarak belirtilmektedir (4). Dört farklı serideki toplam 50 hastanın değerlendirmesinde, hastaların %90'ının nötropenik olduğu saptanmıştır. Bu değerlendirmede hastaların %78'inde fungemi ve %66'sında pulmoner tutulum rapor edilmiştir. Yirmi altı hasta için, 30 günlük ölüm oranının %52 olarak saptandığı bu çalışmada, kateterin erken çıkarılmasının ve etkin antifungal kullanımının sağkalm oranını artırdığı gösterilmiştir (49).

### Kriptokok İnfeksiyonları

Hematolojik kanserli hastalarda kriptokok enfeksiyonu nadir görülmekte ve tanısı zor konulmaktadır. Bu enfeksiyonda konak savunması, genellikle T hücre immünesine bağlıdır. Nötropeni nadir olarak kriptokok enfeksiyonları ile ilişkili bulunmuştur. Lenforetiküler kanser olması ve kortikosteroid tedavisi en önemli risk faktörleridir. Lenforetiküler kanserlerden, derin hücresel yetmezlik bulunması nedeniyle Hodgkin hastalığında daha sık görülmektedir. Hodgkin hastalığında, steroid kullanımı ve splenektomi de varsa, hücresel yetmezlik artmaktadır. Pürin analoglarının uzun süreli ve önemli oranda T lenfosit depresyonu yapması nedeniyle bu ilaçları kullanan hastalarda da kriptokok enfeksiyonu fazla

görülür (4). HKHT alıcılarında ise, GVHH ve tedavisinde sistemik kortikosteroid kullanımı risk oluşturmaktadır (45). Flukonazol ve diğer antifungal ilaçların profilaksisinde yaygın kullanımı, kriptokok enfeksiyonlarında kısmi azalmaya neden olmuştur (4).

Kriptokok esas olarak inhalasyonla alınmakta ve kana yayılım sonrası santral sinir sistemine ulaşarak menenjitte neden olmaktadır. En sık görülen form menenjit olması yanında, primer pnömoni, fungemi, kutanöz ve viseral dağılım da görülebilmektedir (45). Pulmoner kriptokok enfeksiyonunda ateş, öksürük, dispne ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülmektedir. HIV enfeksiyonunda görülen pnömonide intertisyel tutulum söz konusu iken, hematolojik kanserin de bulunduğu HIV dışındaki diğer hastalıklarda nodüler tutulum daha sık görülmektedir (4). Kanserli hastalarda mortalite oranının, AIDS'li hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (50).

### *Pneumocystis jirovecii* Pnömonisi

Hematolojik hastalıklarda *P. jirovecii* pnömonisi (PCP) oldukça nadir görülmektedir. Genellikle lenfoproliferatif hastalıklarda görülmekle birlikte, diğer hematolojik kanserlerde de görülebilmektedir. Hematolojik kanserli hastalarda, sitotoksik kemoterapinin, en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir (51,52). Kemoterapi ilaçları gibi uzun süreli steroid tedavisinin de risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52,53). Hastalardaki lenfosit sayısının 500/mm<sup>3</sup> altında olması ve hematolojik kanserli hastada pnömoni gelişmesi tanımlanmış diğer risk faktörleridir (52).

AIDS dışı immünoşüpre hastalarda, PCP çoğunlukla ani başlamakta ve hızlı seyretmektedir. Az bir kısım hastada, AIDS'te olduğu gibi daha az belirtili, sinsi seyirli pnömoni görülebilmektedir. Öksürük, dispne ve ateş başlıca semptomlardır. Klinik tablo hızla ilerleyerek, solunum yetmezliğine neden olabilmektedir (4,54). Hematolojik kanserli ve PCP olan hastaların yaklaşık yarısında yoğun bakım takibi, üçte birinde mekanik ventilasyon uygulaması gerekmektedir ve bu olguların yine üçte biri ölümlü sonuçlanmaktadır. Yükselmiş CRP ve LDH, mekanik ventilasyon uygulanması ve yüksek solunum sayısı bu hastalarda prognozu kötüleştiren faktörler olarak saptanmıştır (54).

### Sonuç

Hematolojik kanserli hastaların tedavi rejimlerinde meydana gelen gelişmeler ve HKHT'nin artan oranda uygulanması ve yaygın fungal profilaksi kullanılması ile bu hastaların yaşam süreleri uzamaktadır. Ancak bu gelişmelerin yanında dirençli fungal enfeksiyonların sıklığı artmaktadır. Değişen fungal epidemiyoloji, risk faktörleri ve kliniğinin anlaşılması, bu enfeksiyonlara uygun yaklaşımı belirleyecektir.

### Kaynaklar

1. Segal HB, Almyroudis NG, Battiwala M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 402-9
2. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* 2002; 81: 233-43
3. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fun-

- gal infections in patients with hematologic malignancies: the SE-IFEM-2004 study. *Haematologica* 2006; 91: 1068-75
4. Pagano L, Caira M, Fianchi L. Pulmonary fungal infection with yeasts and pneumocystis in patients with hematological malignancy. *Ann Med* 2005; 37: 259-69
  5. Pagano L, Fianchi L, Leone G. Fungal pneumonia due to molds in patients with hematological malignancies. *J Chemother* 2006; 18: 339-52
  6. Karthaus M, Cornely OA. Recent developments in the management of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* 2005; 84: 207-16
  7. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infection in patients with hematological malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica* 2006; 91: 986-9
  8. Kontoyiannis DP, Reddy BT, Torres HA, et al. Pulmonary candidiasis in patients with cancer: an autopsy study. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 400-3
  9. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 909-17
  10. Richardson MD. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemoter* 2005; 56 (Suppl. 1): i5-i11
  11. Wiederhold NP, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 1592-610
  12. De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the developments of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transplant Infect Dis* 2002; 4: 3-9
  13. Marr KA, Bowden RA. Fungal infections in patients undergoing blood and marrow transplantation. *Transplant Infect Dis* 1999; 1: 237-46
  14. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog containing chemotherapy: harnessing graftversus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89:12-20
  15. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-63
  16. Kami M, Murashige N, Tanaka Y, Narimatsu H. Antifungal prophylaxis following reduced-intensity stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis* 2006; 8: 190-202
  17. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA, et al. Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 2003; 102: 827-33
  18. Ascioglu 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. The Invasive Fungal Infections Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer; Mycoses Study Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14
  19. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 781-805
  20. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard J-F, Brücker G and Invasive Aspergillosis Surveillance Network of the Assistance Publique-Hopitaux de Paris. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect* 2002; 51: 288-96
  21. Nosari A, Oreste P, Cairoli R, et al. Invasive aspergillosis in haematological malignancies: clinical findings and management for intensive chemotherapy completion. *Am J Hematol* 2001; 68:231-6
  22. Patterson TF. Aspergillus species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005: 2958-73
  23. Soubani AO, Chandrasekar PH. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002; 121: 1988-99
  24. Ho PL, Yuen KY. Aspergillosis in bone marrow transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 34: 55-69
  25. Steinbach WS, Marr KA. Mold infections after hematopoietic stem cell transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, eds. *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003: 466-82
  26. Wald A, Leisenring W, van Burik JA, Bowden RA. Epidemiology of aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 1997; 175: 1459-66
  27. 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
  28. Morgan J, Wannemuehler KA, Marr KA, Hadley S, Kontoyiannis DP, Walsh TJ, et al. Incidence of invasive aspergillosis following hematopoietic stem cell and solid organ transplantation: interim results of a prospective multicenter surveillance program. *Med Mycol* 2005; 43(Suppl. 1): S49-58
  29. Bhatti Z, Shaukat A, Almyroudis NG, Segal BH. Review of epidemiology, diagnosis, and treatment of invasive mould infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mycopathologia* 2006; 162: 1-15
  30. Nucci M, Marr KA. Emerging fungal diseases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 521-6
  31. Oren I, Goldstein N. Invasive pulmonary aspergillosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 195-200
  32. Muller F-MC, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 563-74
  33. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 358-66
  34. Cordonnier C, Ribaud P, Herbrecht R, et al. Prognostic factors for death due to invasive aspergillosis after hematopoietic stem cell transplantation: a 1-year retrospective study of consecutive patients at french transplantation centers. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 955-63
  35. Upton A, Kirby KA, Carpenter P, Boeckh M, Marr KA. Invasive aspergillosis following hematopoietic cell transplantation: outcomes and prognostic factors associated with mortality. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 531-40
  36. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 2006; 117: 711-6
  37. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Clinical issues regarding relapsing aspergillosis and the efficacy of secondary antifungal prophylaxis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1584-91
  38. Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, Prentice HG, Engelhard D, De Bacquer D, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1098-103
  39. Fukuda T, Boeckh M, Guthrie KA, et al. Invasive aspergillosis before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 10-year experience at a single transplant center. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004; 10: 494-503
  40. Nucci M. Emerging moulds: Fusarium, Scedosporium and Zygomycetes in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003; 16: 607-12
  41. Maschmeyer G. The changing epidemiology of invasive fungal infections: new threats. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27(Suppl.

- 1): S3-6
42. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 634-53
  43. Nucci M, Marr KA, Queiroz-Telles F, et al. Fusarium infection in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1237-42
  44. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by Fusarium species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 909-20
  45. Segal BH, Walsh TS. Yeast infections after hematopoietic stem cell transplantation. In: Bowden RA, Ljungman P, Paya CV, eds. *Transplant Infections*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2003: 439-52
  46. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 161-89
  47. Kontoyiannis DP, Torres HA, Chagua M, et al. Trichosporonosis in a tertiary care cancer center: risk factors, changing spectrum and determinants of outcome. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 564-9
  48. Walsh JT, Melcher GP, Rinaldi MG, et al. Trichosporon beige-*lii*, an emerging pathogen resistant to amphotericin B. *J Clin Microbiol* 1990; 1616-22
  49. Martino R, Salavert M, Parody R, et al. Blastoschizomyces capitatus infection in patients with leukemia: report of 26 cases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 335-41
  50. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, et al. Comparison of the efficacy of amphotericin B and fluconazole in the treatment of cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients; retrospective analysis of 83 cases. French Cryptococcosis Study Group. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 154-60
  51. Byrd JC, Hargis JB, Kester KE, Hospenthal DR, Knutson SW, Diehl LF. Opportunistic pulmonary infections with fludarabine in previously treated patients with low-grade lymphoid malignancies: a role for Pneumocystis carinii pneumonia prophylaxis. *Am J Hematol* 1995; 49: 135-42
  52. Roblot F, Imbert S, Godet C, et al. Risk factors analysis for Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) in patients with haematological malignancies and pneumonia. *Scand J Infect Dis* 2004; 36: 848-54
  53. Anaissie EJ, Kontoyiannis DP, O'Brien S, et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 559-66
  54. Roblot F, Godet C, Le Moal G, et al. Analysis of underlying diseases and prognosis factors associated with Pneumocystis carinii pneumonia in immunocompromised HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 523-31