

Transplantasyon ve Hematoloji Hastalarında Mantar Enfeksiyonları

Dr Zayre Erturan

İ.Ü. İstanbul Tıp Fak. Tıbbi
Mikrobiyoloji AD

Hematoloji Hastalarında invazif fungal infeksiyonlar

Risk→ sitotoksik kemoterapinin yoğunluğu
nötropenin süresi
immunsupresyonun derecesi
hastanın yaşı
akut GVH hastalığının varlığı...

⇒ en riskli hastalar **akut lösemililer** (AL)
ve **kök hücre transplantasyonlular** (KHT)

AML→ İFE insidansı %10-25
Allojenik KHT→ %7-15

Hematolojik Maligniteli (HM) Hastalarda Fungal Enfeksiyonlar

18 merkezden 11.802 HM hastası
→ **5 yılda 538** invazif fungal enfeksiyon (İFE)

→ genel İFE insidansı %4.6

Küf %2.9

maya %1.6

Hematolojik maligniteli (HM) hastalarda küf/maya infeksiyonlarının insidansı

| HM | No. of patients | No. of IFI (incidence) | Molds | | Yeasts | |
|-------|-----------------|------------------------|-----------|-------------|-----------|-------------|
| | | | No. cases | Incidence % | No. cases | Incidence % |
| AML | 3012 | 373 (12%) | 239 | 7.9 | 134 | 4.4 |
| ALL | 1173 | 77 (6.5%) | 51 | 4.3 | 26 | 2.2 |
| CML | 596 | 15 (2.5%) | 14 | 2.3 | 1 | 0.2 |
| CLL | 1104 | 6 (0.5%) | 5 | 0.4 | 1 | 0.1 |
| NHL | 3457 | 54 (1.6%) | 30 | 0.9 | 24 | 0.7 |
| HD | 844 | 6 (0.7%) | 3 | 0.35 | 3 | 0.35 |
| MM | 1616 | 7 (0.5%) | 4 | 0.3 | 3 | 0.2 |
| Total | 11802 | 538 (4.6%) | 346 | 2.9 | 192 | 1.6 |

HM: hematologic malignancies; AML: acute myeloid leukemia; ALL: acute lymphoid leukemia; CML: chronic myeloid leukemia; CLL: chronic lymphoid leukemia; NHL: non-Hodgkin's lymphoma; HD: Hodgkin's disease; MM: multiple myeloma; IFI: invasive fungal infection.

HM hastalarda görülen İFE'dan sorumlu mantarların dağılımı

| <i>Infections caused by</i> | <i>No. of cases (%)</i> | <i>Incidence %</i> |
|-----------------------------|-------------------------|--------------------|
|-----------------------------|-------------------------|--------------------|

| | | |
|--------------|------------------|------------|
| Molds | 346 (100) | 2.9 |
|--------------|------------------|------------|

%53 A. fumigatus

| | | |
|-------------------------|----------|------|
| <i>Aspergillus spp.</i> | 310 (90) | 2.6 |
| <i>Zygomycetes</i> | 14 (4) | 0.1 |
| <i>Fusarium spp.</i> | 15 (4) | 0.1 |
| Others* | 7 (2) | 0.06 |

| | | |
|---------------|------------------|------------|
| Yeasts | 192 (100) | 1.6 |
|---------------|------------------|------------|

%57 non-albicans

| | | |
|--------------------------|----------|------|
| <i>Candida spp.</i> | 175 (91) | 1.5 |
| <i>Cryptococcus spp.</i> | 8 (4) | 0.07 |
| <i>Trichosporon spp.</i> | 7 (4) | 0.06 |
| Others° | 2 (1) | 0.02 |

**Scedosporium spp.* (n=3), *Acremonium spp.* (n=2), *Cladosporium spp.* (n=1), *Penicillium spp.* (n=1); °*Rhodotorula spp.* 1, *Hansenula* (n=1).

HM hastalarında İFE'ya bağlı mortalite

Küf infeksiyonları

En yüksek mortalite **Aspergilloz**lu AML (%2.6)

İFE'ya göre ölüm oranları → **Mukormikoz %64**

Fusariyoz %53

Aspergilloz %42

Maya İnfeksiyonları

En yüksek mortalite oranı **kandidemili** AML (%1.4)

İFE'ya göre ölüm oranları → **Kriptokokkoz % 50**

Kandidemi %33

Trichosporonoz %29

Avrupa'da kandidemi epidemiyolojisi → 7 ülke, 106 merkez, 3 yıl
prospektif (**ECMM**) ⇒ 2.089 olgu

| Category (n) | <i>C.albicans</i> | <i>C.glabrata</i> | <i>C.parapsilosis</i> | <i>C.tropicalis</i> |
|---------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|
| Underlying condition | | | | |
| Surgery (933) | 58.0 | 16.3 | 12.6 | 6.1 |
| Intensive care (839) | 60.5 | 11.9 | 12.9 | 6.1 |
| Solid tumour (471) | 58.0 | 15.9 | 10.6 | 8.3 |
| Haematological malignancy (257) | 34.6* | 9.7 | 14.8 | 17.9* |
| Foetal immaturity (125) | 60.8 | 4.8* | 28.8* | 2.4 |
| HIV infection (63) | 65.1 | 9.5 | 6.3 | 6.3 |

*P ≤0.01

| | Danimarka | Finlandiya | Norveç | İsveç |
|----------------------------|-------------------|------------|-----------|------------|
| <u>Kandidemi insidansı</u> | 10.1 | 4 | 3.9 | 4.4 |
| <u>Candida türü (%)</u> | | | | |
| C. albicans | 295 (51.6) | 138 (63) | 137(69.9) | 266 (62.9) |
| C. glabrata | 165 (29) | 39(18) | 23 (11.7) | 65 (15.4) |
| C. tropicalis | 24 (4.2) | 8 (4) | 12 (6.1) | 21 (5) |
| C. parapsilosis | 9 (3.3) | 14 (7) | 13 (6.6) | 34 (8) |

Danimarka'da → **HM hastaları ↑**
flukonazol kullanımı ↑

} **(p < 0.001)**

Hematolojik hastalarda Kandidemi-Türkiye

Türkiye'de 381 Kandidemi olgu, 2001-2010, olguların %16.5 (**63**) HM
→ **NAC üreyen hastalar arasında hematolojik hastalığı olanlar** ↑
(p< 0.001)

Genel → C. albicans (%58.3), C. parapsilosis (%15.2), C. tropicalis (%13.4)
HM → C. albicans (%10.4) **C. tropicalis (%39.2)** C. parapsilosis (%19)

(p<0.001)



- HM hastalarında **C. glabrata** yok

Hematolojik hastalarda Kandidemi-Türkiye

Pediyatrik hematoloji hastalarında **4 yıllık** kandidemi (2010-2014)
26 hasta, **30 kandidemi**

-En sık altta yatan hastalık **Akut lösemi (%65)**

KHT (% 35)

- **NAC (%63)** > C. albicans (%37)

→ C. krusei (%24), C. parapsilosis (%7), C. tropicalis (%7)

Gökçebay DG et al .Mediterr J Hematol Infect Dis 2016; 8: e2016018

Pediyatrik HM hastalarında **7 yıllık** kandidemi (2007-2013)

114 hasta, **135 kandidemi**

- **NAC (81.4)** > C.albicans (18.5)

→ **C. parapsilosis (%61.4)**, C. tropicalis(%14.8), C. famata (%2.9)

Devrim İ et al. Turkish J Pediatr 2015; 57:225

KHT alıcılarında İFE

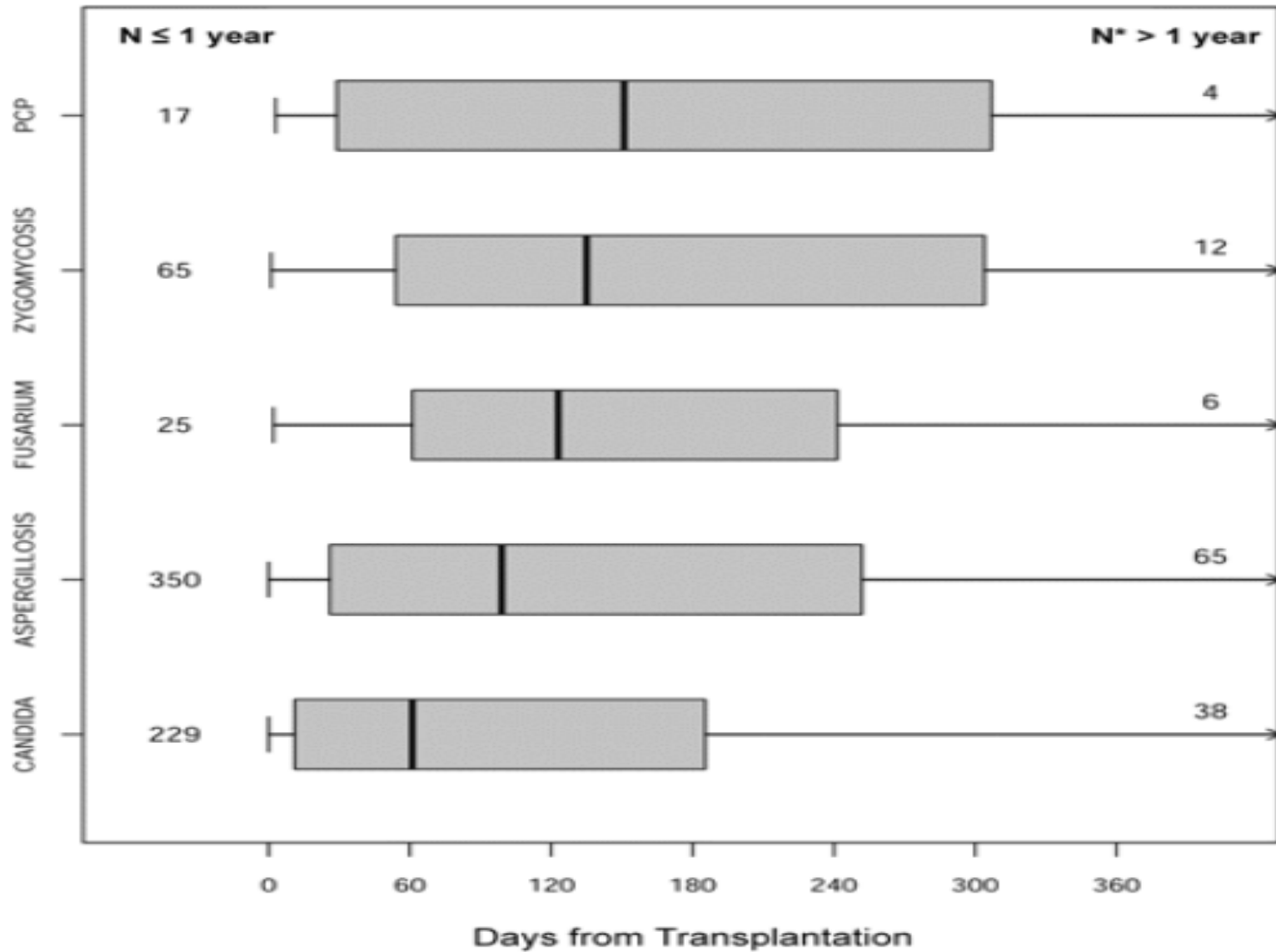
Transplant Associated Surveillance Network (**TRANSNET**)→

- **Prospektif** çalışma, **6 yıl, 23 merkez**
- %70 allojenik, %21 otolog
- **875 KHT** alıcısında **983 İFE** olgusu
- İFE için 12 aylık **kümülatif insidans**→**%3.4** (%0.9-13.2)
→ **İA ↑** (%0.6→%2.8), İK sabit (%1.1) kalmış
Non-Aspergillus küfler↓
- En sık İA (%43)→ A. fumigatus (%44)
İK (%28)→ **%70 non-albicans Candida**

KHT alıcılarında görülen İFE olgularının dağılımı

| KHT alıcıları | 875 | 875 | |
|----------------------------------|-----------------|------------------------------|----------------|
| | n(%) | n(%) | |
| İA | 425 (43) | İK | |
| | | 276 (28) | |
| A. fumigatus | 187 (44) | C. glabrata | 92 (33) |
| A. niger | 36 (9) | C. albicans | 55 (20) |
| A. flavus | 31 (7) | C. parapsilosis | 39 (14) |
| A. terreus | 22 (5) | C. tropicalis | 23 (8) |
| Multipl Aspergillus türleri | 27 (6) | C. krusei | 17 (6) |
| <u>Diğer Aspergillus türleri</u> | <u>13 (3)</u> | C. lusitaniae | 4 (2) |
| Mukormikoz | 77 (8) | Multipl Candida türleri | 15 (5) |
| Fusariyoz | 31 (3) | <u>Diğer Candida türleri</u> | <u>1 (0.4)</u> |
| Diğer küfler | 66 (7) | kriptokokkoz | 6 (0.6) |
| Pnömosistoz | 21 (2) | Diğer non-Candida mayalar | 16 (2) |
| Endemik mantarlar | 6 (0.6) | | |

KHT alıcılarında İFE oluşma zamanları



KHT alıcılarında İFE

| | TRANSNET | PATH |
|-------------|----------|-------|
| Aspergillus | %43 | %59.2 |
| Candida | %28 | %24.8 |
| Zygomycetes | % 8 | %7.2 |
| Fusarium | %3 | 1.6 |

A. fumigatus %37.2

Prospective Antifungal Therapy Alliance →
16 merkez, ,2004-2007, **234 hasta, 250 İFE**
İA sabit, İK ↓, **zigomikoz ve diğer küfler**↑

Non-albicans Candida %75.8

C. glabrata %43.5

C. albicans %24.19

C. krusei, C. parapsilosis %11.3

Neofytos D et al. 2009 ; 48: 265

KHT alıcılarında İFE

Prospektif çalışmalar →

◆ **Brazilya'da 8 merkezli, 3 yıl**

378 allojenik; 322 otolog KHT

| | | |
|------------------------------------|-------------|------|
| 1 yıllık kümülatif İFE insidansı → | %9.2 | %1.9 |
| İA | %2.3 | %0 |
| İK | %2.4 | %0.6 |
| Fusariyoz | %5.2 | %0.6 |

Nucci M et al. CMI 2013; 19:745

KHT alıcılarında İFE

◆ İtalya'da 30 merkez, 1858 hasta, 3 yıl

- İA %81.1, İK %11, zigomikoz %3.7, fusariyoz %1.8
- 12 aylık kümülatif insidans %8.8
- **İFE'lerin %57.3'ü erken oluştu** (posttransplantasyon 40 gün içinde)
%23.8 geç (41-100 gün), %18.9 çok geç (>100 gün)

⇒ ilişkisiz donörden veya kord kanından transplantasyon
transplantasyon anında aktif akut lösemi varlığı
İFE'nun önceden var olması

- **GM !**

Solid organ transplantasyonlularda İFE

Posttransplantasyon infeksiyonlarının zamansal komponenti

1.Ay

- En sık (%95)→teknik sorun/anatomik nedenle cerrahi sonucu
- Önceki infeksiyonun eradike edilmemesi→
kronik kortikosteroid alanlarda **Pneumocystis, Cryptococcus**
- Donördeki kan infeksiyonun allogrefti infekte etmesi→
endemik mikozlar

Aspergilloz gibi fırsatçı mantar infeksiyonu nadir, varlığında çevresel araştırma yapılmalı!

1-6 ay

yoğun temas olmadan Aspergilloz

CMV (+)→ mantarlar araştırılmalı

Solid organ transplantasyonlularda İFE

≥ 6 ay

- **Olguların %80'i** → organ fonksiyonu iyi, viral infeksiyon yok, immunsupresyon kontrol altında ⇒ **risk minimal,**
yoğun karşılaşma gerekli

En sık → **mukokutanöz Candida infeksiyonu**

C. neoformans'a bağlı asemptomatik pulmoner nodül

- **Transplantasyon sonrası zayıf gidiş,** allogreft fonksiyonu kötü kr/tekrarlayan viral infeksiyonlar, yoğun immunsupresyon → **Dissemine mantar infeksiyonları** (kriptokokkoz, İA, endemik mikoz)

Solid organ transplantasyonlularda İFE

-İFE gelişim riskini etkileyen faktörler → çevresel maruziyet
mantar ile kolonizasyon
antifungal profilaksi
net immunsupresyon durumu



Antirejeksiyon tedavileri, mukokutanöz bariyerlerde bozulmalar,
lökopeni, komorbidite durumları, kronik viral infeksiyonlar

Fishman JA N Engl J Med 2001; 357: 2601

SOT alıcılarında mantar infeksiyonları

5 yıllık prospektif çalışma, 15 transplantasyon merkezi, 1208 İFE :

- 1 yıllık İFE insidansı→

İnce barsak (%11.6), akciğer (%8.6)

Karaciğer (%4.7), Kalp (%4), pankreas (%3.4), böbrek (%1.3)

- **En sık İFE→**

akciğer transplantasyonlular hariç **invazif kandidiyaz**

akciğer transplantasyonlularda →İA

Pappas PG et al. Clin Infect Dis. 2010;50:1101 (TRANSNET)

SOT alıcılarında mantar infeksiyonları (TRANSNET)

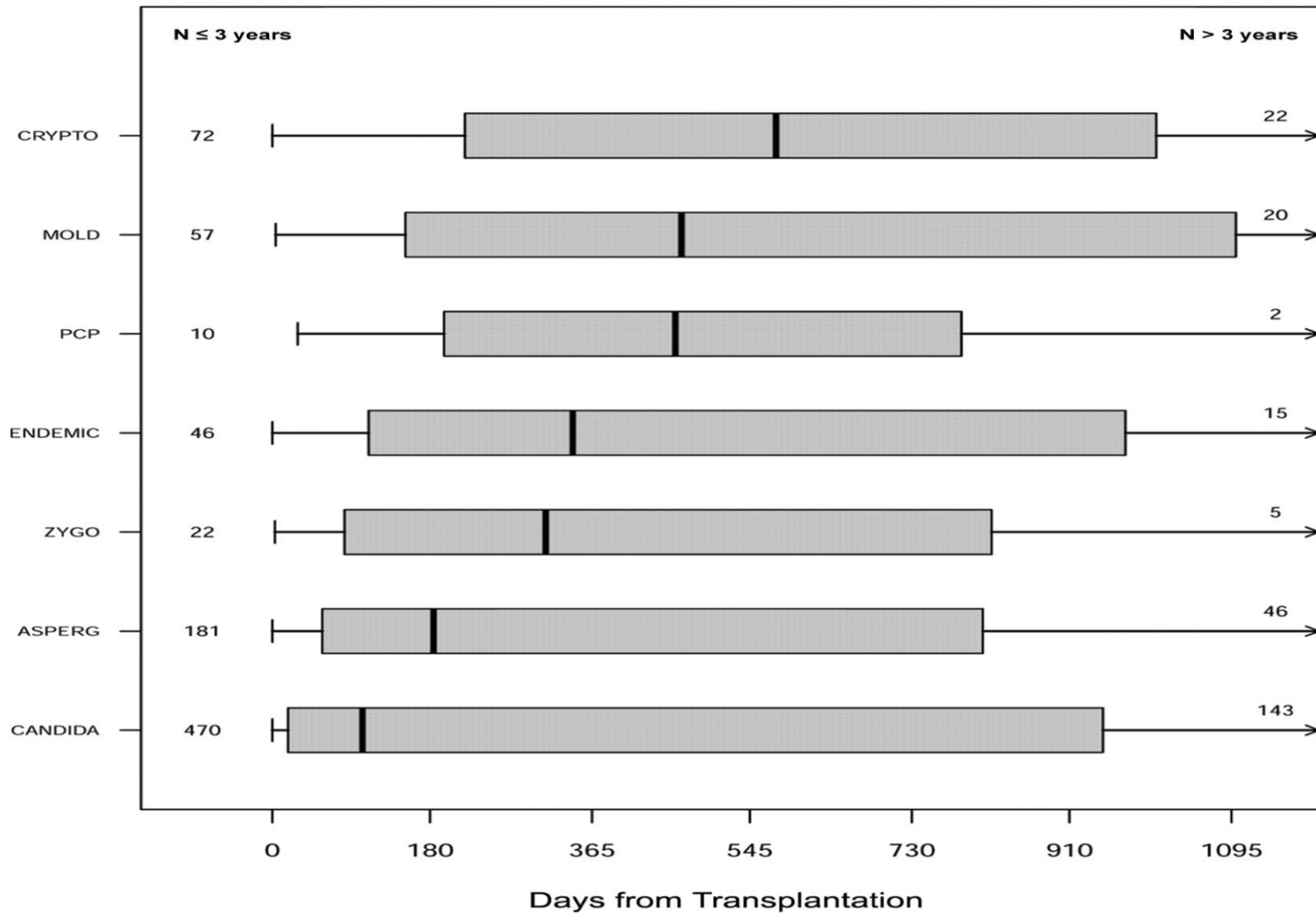
5 yıllık prospektif çalışma, 15 transplantasyon merkezi, 1208 İFE

| IFI type | Kidney (n = 332) | Liver (n = 378) | Pancreas (n = 128) | Lung (n = 248) | Heart (n = 99) | Small bowel (n = 22) |
|-------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|
| Candidiasis | 164 (49) | 255 (68) | 97 (76) | 56 (23) | 48 (49) | 19 (85) |
| Aspergillosis | 47 (14) | 42 (11) | 6 (5) | 109 (44) | 23 (23) | 0 (0) |
| Zygomycosis | 8 (2) | 9 (2) | 0 (0) | 8 (3) | 3 (3) | 0 (0) |
| Other mold | 10 (3.0) | 9 (2.4) | 4 (3.1) | 49 (19.8) | 7 (7.1) | 0 (0.0) |
| Unspecified mold | 7 (2.1) | 8 (2.1) | 0 (0.0) | 7 (2.8) | 2 (2.0) | 0 (0.0) |
| Cryptococcosis | 49 (15) | 24 (6) | 6 (5) | 6 (2) | 10 (10) | 1 (5) |
| Endemic mycoses | 33 (10) | 17 (5) | 8 (6) | 3 (1) | 3 (3) | 0 (0) |
| Pneumocystosis | 5 (1) | 0 (0) | 1 (1) | 4 (2) | 3 (3) | 0 (0) |
| Other yeast | 6 (1.8) | 9 (2.4) | 5 (3.9) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (5) |
| Unspecified yeast | 3 (0.9) | 5 (1.3) | 1 (0.8) | 6 (2.4) | 0 (0.0) | 1 (5) |

SOT alıcılarında mantar infeksiyonları

| IFI cases | |
|--|----------------|
| No. of cases | 1208 |
| Invasive candidiasis | 639 (52.9) |
| <i>Candida albicans</i> | 295/639 (46.2) |
| <i>Candida glabrata</i> | 158/639 (24.8) |
| <i>Candida krusei</i> | 13/639 (2.0) |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 55/639 (8.6) |
| <i>Candida tropicalis</i> | 28/639 (4.4) |
| <i>Candida lusitaniae</i> | 5/639 (0.8) |
| Multiple <i>Candida</i> species | 56/639 (8.8) |
| Other <i>Candida</i> species | 4/639 (0.6) |
| Unspecified <i>Candida</i> species | 25/639 (3.9) |
| Invasive aspergillosis | 227 (18.8) |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 136/227 (59.9) |
| <i>Aspergillus terreus</i> | 10/227 (4.4) |
| <i>Aspergillus niger</i> | 13/227 (5.7) |
| <i>Aspergillus flavus</i> | 16/227 (7.1) |
| Multiple <i>Aspergillus</i> species | 28/227 (12.3) |
| Other <i>Aspergillus</i> species | 8/227 (3.5) |
| Unspecified <i>Aspergillus</i> species | 16/227 (7.1) |
| Cryptococcosis | 97 (8.0) |
| Other mold | 79 (6.5) |
| Unspecified mold ^a | 24 (2.0) |
| Endemic fungi | 64 (5.3) |
| Zygomycosis | 28 (2.3) |
| Other yeast | 21 (1.7) |
| Unspecified yeasts | 16 (1.3) |
| Pneumocystosis | 13 (1.1) |

SOT 'da Spesifik fungal infeksiyonların oluşma zamanı



SOT alıcılarında **invazif küf** infeksiyonları

Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance: 25 merkez, 333 İFE

| Type of Organ | All | <i>Aspergillus</i> | | <i>Mucorales</i> | | Other moulds* | | Unidentified moulds | | Multiple | |
|---------------|-----------|--------------------|------------|------------------|---------|---------------|----------|---------------------|---------|----------|----------|
| | | proven | prob | proven | prob | proven | prob | proven | prob | proven | prob |
| | 333 (100) | 114 (34.2) | 132 (39.6) | 12 (3.6) | 1 (0.3) | 20 (6.0) | 13 (3.9) | 2 (0.6) | 1 (0.3) | 14 (4.2) | 23 (6.9) |
| Kidney | 45 (100) | 12 (26.7) | 16 (35.6) | 3 (6.7) | 1 (2.2) | 6 (13.3) | 1 (2.2) | 0 (0) | 0 (0) | 3 (6.7) | 3 (6.7) |
| Liver | 33 (100) | 12 (36.4) | 11 (33.3) | 7 (21.2) | 0 (0) | 1 (3.0) | 0 (0) | 1 (3.0) | 0 (0) | 1 (3.0) | 0 (0) |
| Lung | 209 (100) | 74 (35.4) | 82 (39.2) | 0 (0) | 0 (0) | 11 (5.3) | 12 (5.7) | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 9 (4.3) | 19 (9.1) |
| Heart | 22 (100) | 4 (18.2) | 14 (63.6) | 1 (4.5) | 0 (0) | 1 (4.5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (4.5) | 1 (4.5) |
| Small bowel | 4 (100) | 4 (100) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Multiple | 20 (100) | 8 (40.) | 9 (45.0) | 1 (5.0) | 0 (0) | 1 (5.0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 1 (5.0) |

*Others include *Cladosporium*, *Chrysosporium*, *Exophiala*, *Exophiala spinifera*, *Exophiala jeanselmei*, *Ochroconis*, *Rhizopus*, *Scedosporium apiospermum*, *Trichophyton rubrum*, and *Scopulariopsis brevicaulis*.

SOT alıcılarında invazif küf infeksiyonları

- **tek başına akciğer tutulumu** → %74
- dissemine infeksiyon → %15
- izole sinüs tutulumu en sık böbrek transpl.

Akciğer transpl. → İFE oluşma süresi en ↑ (484 gün)
mortalite en ↓ (%17)

Karaciğer transpl. → İFE oluşma süresi en ↓ (109 gün)
dissemine hastalık oranı en ↑ (%55)
mortalite en ↑ (%65)

SOT alıcılarında İnvazif Kandidiyazis

TRANSNET → 15 merkez/639 İK olgusu:

- **C. albicans (%46.3), C. glabrata (%24.4)**, C. parapsilosis (%8.1),
>1 Candida spp (>%10)
- Antifungal profilaksi → %39
- **Kandidemi (%44)**, intraabdominal infeksiyon (%14),
- Allogreft tutulumu → Karaciğer (%41.1), böbrek (%35.3),
pankreas+böbrek (%9.1), akciğer (%8.7)
- İK ortalama başlangıç süresi posttranspl. 80 gün (14-545 gün)
- **mortalite → NAC (%31.4) > C. albicans (%22.6), p=0.02**
- Ko-morbidite → %44.9 renal yetmezlik, %46.8 diabet
%38 allogreft rejeksiyonu, %29.3 malnutrisyon,
%23.5 hepatik yetmezlik

Transplantasyonlu hastalarda feohifomikoz

- TRANSNET→15 merkez, 5 yılda, 56 olgu, 26 KHT /30 SOT, prospektif
- 2.191 İFE olgusunda → **%2.6**

Organisms causing phaeohyphomycosis.

| Organism Genus | Number (%) | Number of deaths (%) |
|-------------------------|-------------------|-----------------------------|
| | n = 56 | |
| <i>Alternaria</i> | 18 (32.1) | 6 (33.3) |
| <i>Exophiala</i> | 6 (10.7) | 0 |
| <i>Cladophialophora</i> | 5 (8.9) | 1 (20) |
| <i>Scopulariopsis</i> | 5 (8.9) | 2 (40) |
| <i>Curvularia</i> | 4 (7.1) | 1 (25) |
| <i>Phialemonium</i> | 4 (7.1) | 1 (25) |
| <i>Exserohilum</i> | 3 (5.4) | 1 (33.3) |
| Sterile Black Mold | 3 (5.4) | 0 |
| <i>Microascus</i> | 2 (3.6) | 0 |
| <i>Bipolaris</i> | 1 (1.8) | 1 (100) |
| <i>Chaetomium</i> | 1 (1.8) | 1 (100) |
| <i>Cladosporium</i> | 1 (1.8) | 0 |
| <i>Ochroconis</i> | 1 (1.8) | 0 |
| <i>Phaeoacremonium</i> | 1 (1.8) | 0 |
| <i>Rhinoctadiella</i> | 1 (1.8) | 0 |

Transplantasyonlu hastalarda feohifomikoz

Site of infection by transplant type.

| Site | Stem cell transplant n = 26 (%) | Solid organ transplant n = 30 (%) | Total n = 56 (%) | P value |
|--------------|------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|---------|
| Pulmonary | 15 (57.7) | 8 (26.7) | 23 (41.1) | 0.019 |
| Disseminated | 12 (46.2) | 19 (63.3) | 31 (55.4) | 0.197 |
| Cutaneous/SC | 6 (23.1) | 16 (53.3) | 22 (39.3) | 0.021 |
| Sinus | 6 (23.1) | 3 (10) | 9 (16.1) | 0.184 |
| Bloodstream | 3 (11.5) | 0 | 3 (5.36) | 0.056 |
| CNS | 1 (3.85) | 0 | 1 (1.79) | 0.278 |

Abbreviations: CNS = central nervous system, SC = subcutaneous.

SOT alıcılarında İFE-Türkiye

313 renal transplantasyon hastası (1988-2010) → %10.30 en az bir inf.

Table 4 Distribution of the isolated fungi during 32 fungal infection episodes

| Causative microorganism [n (%)] | Frequency |
|---------------------------------|-----------|
| <i>Candida albicans</i> | 6 |
| <i>Aspergillus</i> spp. | 12 |
| <i>Candida glabrata</i> | 5 |
| <i>Candida krusei</i> | 2 |
| <i>Candida kefyr</i> | 2 |
| <i>Mucorales</i> spp. | 2 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 1 |
| <i>Trichosporon asahii</i> | 1 |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | 1 |

risk faktörleri:
-son 3 ayda antibiyotik
CMV, DM
- mortalite %53

Mukormikoz

-“Breakthrough” infeksiyonlarında $\uparrow \Rightarrow$ **Vorikonazol** , kaspofungin

- **Altta yatan en sık neden** \rightarrow **hematolojik malignite**

\Rightarrow **Akut miyeloid lösemi** insidansı (%1-8) > KHT alıcıları (%0.9-2)
 \rightarrow GVH !

- SOT'da \rightarrow % 0.2-1.6

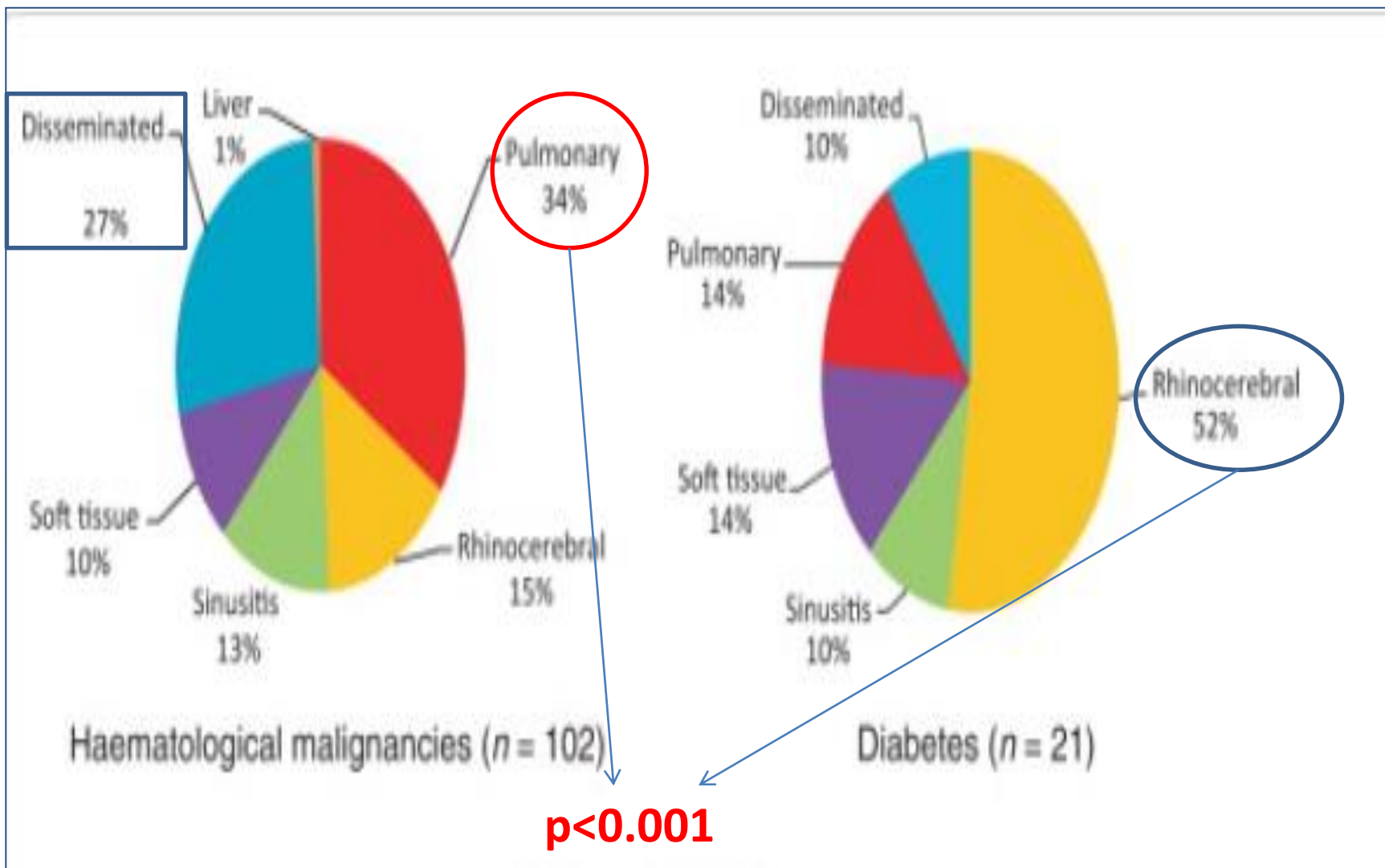
Petrikkos G et al. CID 2012; 54:23, Singh N et al. J Infect Dis 2009; 200:1002

Mukormikoz

Underlying conditions predisposing to zygomycosis and mortality^a

ECCM/230 olgu

| Underlying condition | Number of patients (%) | Number of patients who died (%) ^b |
|---|------------------------|--|
| Haematological malignancies ^c | 102 (44) | 49/95 (52) |
| Acute myeloid leukaemia | 49/102 (48) | |
| Acute lymphoblastic leukaemia | 22/102 (22) | |
| Non-Hodgkin lymphoma | 11/102 (11) | |
| Myelodysplastic syndrome | 6/102 (6) | |
| Other | 12/102 (12) | |
| Haematopoietic stem cell transplantation ^d | 21 (9) | 13/17 (76) |
| Other malignancies | 11 (5) | 5/9 (56) |
| Solid organ transplantation | 10 (4) | 5/10 (50) |
| Diabetes mellitus | 39 (17) | 18/33 (55) |
| Trauma | 39 (17) | 13/32 (41) |
| Burn | 7 (3) | 2/6 (33) |
| HIV/AIDS | 4 (2) | 0/3 (0) |
| Aplastic anaemia | 4 (2) | 1/4 (25) |
| Other ^e | 9 (4) | 4/9 (44) |



| Isolated fungi | Number (%) |
|---|------------|
| <i>Rhizopus</i> species | 58 (34) |
| Not speciated | 25 |
| <i>Rhizopus arrhizus</i> (<i>Rhizopus oryzae</i>) | 24 |
| <i>Rhizopus microsporus</i> | 7 |
| <i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>rhizopodiformis</i> | 1 |
| <i>Rhizopus pusillus</i> | 1 |
| <i>Mucor</i> species | 33 (19) |
| Not speciated | 31 |
| <i>Mucor circinelloides</i> | 2 |
| <i>Rhizomucor pusillus</i> | 5 |
| <i>Rhizomucor variabilis</i> | 4 |
| <i>Lichtheimia</i> species ^b | 32 (19) |
| Not speciated | 5 |
| <i>Lichtheimia corymbifera</i> | 27 |
| <i>Cunninghamella</i> species | 8 (5) |
| Not speciated | 3 |
| <i>Cunninghamella bertholletiae</i> | 5 |
| <i>Apophysomyces elegans</i> | 2 (1) |
| <i>Saksenae</i> species | 1 |
| Zygomycetes not specified | 19 (11) |
| Total | 172 (100) |

1 Two cases of *Lichtheimia corymbifera* from brain tissue, one of *Rhizopus oryzae* from sinus biopsy, one case of *Rhizopus pusillus* from lung tissue and one of *Rhizomucor* from bronchial aspirate.

2 Older names *Absidia* and *Mycocladius*.

Mukormikoz-Türkiye

151 olgu → **%39.7 hematolojik malignite**, %5.3 aplastik anemi
%2.6 organ nakli

-%60 rinoserebral, %27.8 sinoorbital, %4.6 Akciğer,%3.9 dissemine
-mortalite %50

-%39.9 Rhizopus spp,%37.2 Mucor spp

Zeka AN et al . Mikrobiyoloji Bülteni 2013: 47:708.

28 Mukormikoz olgusu →

- **%11'inde hematolojik malignite**, %4 aplastik anemi
% 4 böbrek transplantasyonu

- %67 rinocerebral, %29 nazal, %4 dissemine
- mortalite %54.3

- 12 kültür (+) , 9'u **Mucor spp**

Kurşun E et al. Mycoses 2015: 58:82

Fusariyoz

- HM ve KHT alıcılarda 2./3. en sık küf infeksiyonu → **dissemine inf. ↑**
- En sık → **akut lösemi, KHT alıcıları, SOT alıcılarında ↓**
- En sık etken **F. solani** (%50)

F. oxysporum, F. verticilloides, F. proliferatum

Nucci F et al Semin Respir Crit Care Med 2015; 36: 706

ECMM → 7 Avrupa ülkesi, 76 olgu (47 HM, 17 KHT), 2007-2012

- **Dissemine olgu** 63 → En çok **HM** (47/**%75**)
- En sık etken (dissemine %57, lokalize %54)
 - **Gibberella fujikuroi species complex**
(22 F. verticilloides, 20 F. proliferatum, 1F. andiyazi)
- 2. sıklıkta → **F. solani species complex** (dissemine %17, lokalize %38)
- genel mortalite %46 → F. solani (%67), F. proliferatum (%62.5)

Tortorano AM et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; 33: 1623

Fusariyoz-Türkiye

Türkiye'den ilk epidemiyolojik veriler → **20 yıl ,147 olgu**

(19 hematolojik → 11 AML)

→ % 31.9 **dissemine hastalık** → **%80 hematolojik hastalarda (%63)**

⇒ 3 F. proliferatum, 3 F. verticilloides

4 F. petroliphilum ,1 F. andiyazi

- Lokal invazif hastalık → 8 hematolojik hastada

(5 F. proliferatum, 2 F. solani, 1 F. petroliphilum)

⇒ **En sık F. fujikuroi species complex** (% 58)

F. solani species complex (% 42)

- Son yıllarda artış ($p < 0.01$)

Scedosporiyoz/Pseudallescheriyoz-Türkiye

AML hastasında remisyon-indüksiyon kemoterapisi sırasında gelişen pulmoner **S. apiospermum** infeksiyonu

Ergin Ç et al. Mikrobiyol Bul 2013; 47: 351

Böbrek transplantasyonlu hastada gelişen dissemine **Pseudallescheria boydii** infeksiyonu

Alpaydın S et al. Acta Neurol Belg 2015; 115: 489

Saprochaete capitata infeksiyonu- Türkiye

- Kayseri'de HM hastalarında S. capitata fungemi olgularında artış
- Türkiye'den bildirilen en geniş seri →2009-2014 , **18 fungemi**
→13 olgu (%72) akut lösemi
- Candida fungemisi ile kıyaslandığında→
nötropeni süresi daha uzun (21.5/8gün)
Caspofungin kullanımı daha↑
visseral disseminasyon daha sık
mortalite benzer (%39/%40)

Yeni tedavilerle ilişkili İFE'lar

- **Ruxolitinib**(Janus kinaz inhibitörü)→ hücresel bağışıklığı baskılar→ Miyelofibrozisli hastalarda C. neoformans, P. jirovecii, mukormikoz, Talaromyces marneffeii
- **Rituximab, Obnutuzumab** (anti-CD20 monoklonal AK)→ B lenfositlerini ↓ →NHL'da dissemine Talaromyces marneffeii infeksiyonu, P. jirovecii, C. neoformans, Cladophialophora bantiana
- **Infliximab** (anti-TNF α monoklonal AK)→steroid refrakter akut GVH'da Aspergilloz, nonalbicans Candida inf. ↑

Wysham NG et al. Chest 2013; 143:1478 , Lee SC et al BMJ 2014; Chan JF et al. Emerg Infect Dis 2015; 21: 1101, Chen CC Ann Hematol 2016; 95:361. Farkas JD et al. Chest. 2014; 145: 663. Marchand et al T. Leuk Lymphoma. 2013;54:643 ,Hemmaway C et al . Br J Haematol 2011 ;154:423, Marty FM et al, Blood 2013; 102: 2768, Tragiannidis A et al Mycoses 2016 (baskıda).

SONUÇ

- HM ve transplantasyonlu hastalarda **İFE sıklığı artmaktadır**
- Candida infeksiyonlarında **NAC türleri ↑**
- Mucorales ve Fusarium gibi **non-Aspergillus küfler ↑**
- Bu hastalarda **nadir etkenlerle oluşan mantar infeksiyonları** açısından dikkatli olunmalıdır
- İFE tanısındaki gecikme ciddi mortaliteye neden olabileceğinden → **erken tanı** önemlidir.