

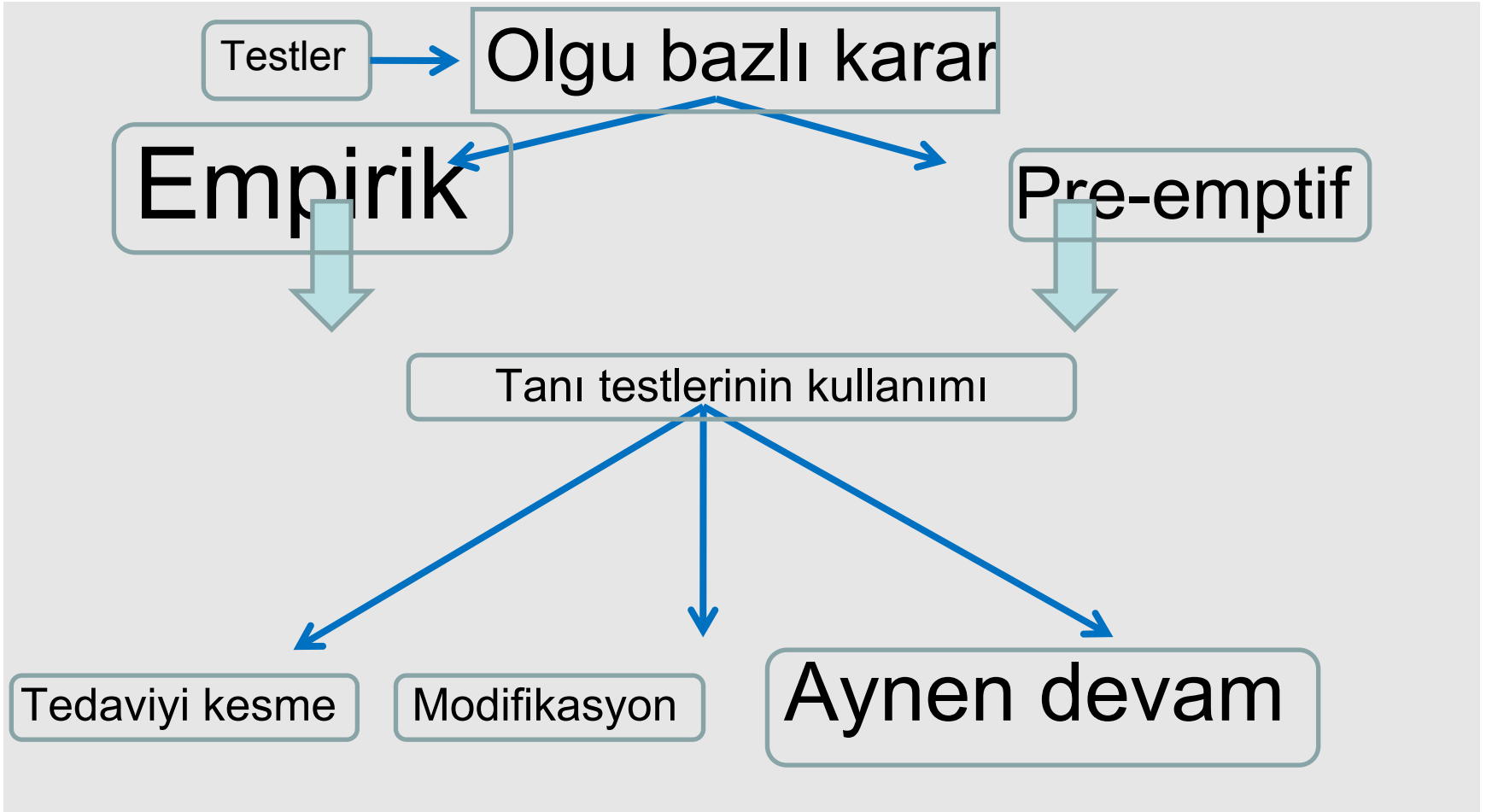
Uludağ Üniversitesi
Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş

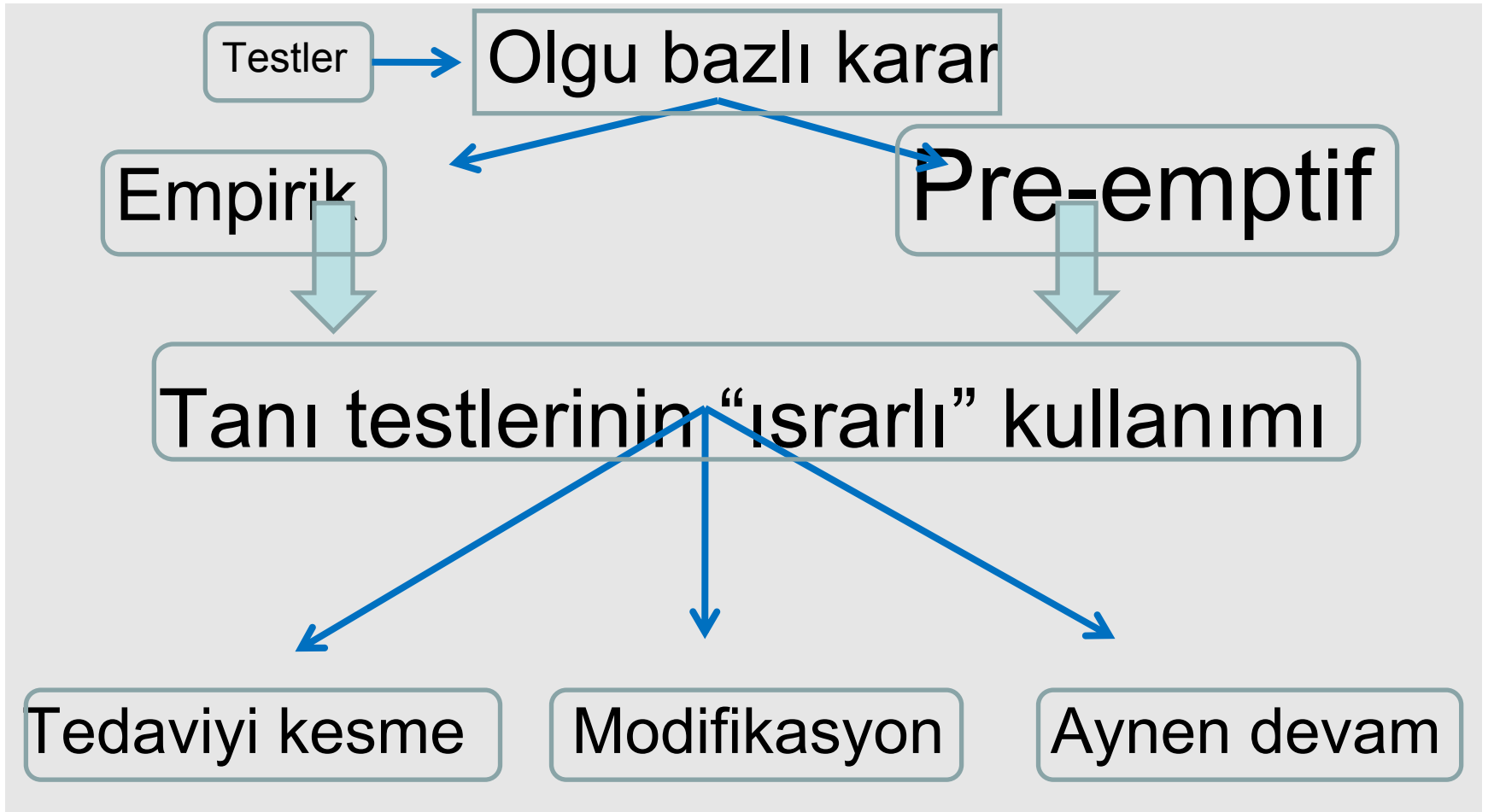
Uludağ Üniversitesi Erişkin Hematoloji Hastaları

- Tanıya yönelik yöntemlerin kendi olgularımızda gözden geçirilmesi
 - *Serum GM için *cut-off*
 - *Serum BG tanı değeri ve GM ile karşılaştırılması
 - *Serum ve BAL'da GM ve BG'nin tanı değeri
 - *BT'nin tanı değeri
- Zaman içinde tanı testlerini daha sık kullanma ve empirikten pre-emptif yaklaşıma geçiş

Temel Yaklaşım



Temel Yaklaşım



Yıldız Altundal ve ark Uludağ Üniversitesi Hematoloji BD 2005

- 160 hastaya ait 277 epizot
 - 6 epizot kanıtlanmış İPA (%2)
 - 19 epizot yüksek olasılıkla İPA (%6)
 - 91 epizot düşük olasılıkla İPA (%32)
 - 161 epizot İPA olmayan (%58)
- 2335 serum örneği değerlendirildi (8.4/epizot)
- Cut-off değerini belirlemek için değişik metotlar oluşturuldu

Metot A: İPA olmayanlar gerçek negatif
Metot B: İPA olmayanlar gerçek negatif
Metot C: İPA olmayanlar gerçek negatif
Metot D: İPA olmayanlar ve düşük olasılıklı İPA gerçek negatif

Kanıtlanmış İPA gerçek pozitif
Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA gerçek pozitif
Kanıtlanmış, yüksek ve düşük olasılıklı İPA gerçek pozitif
Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İPA gerçek pozitif

- Cut-off değeri; ard arda iki kez gelen serumlarda ≥ 1.5 ; 1.0; 0.8; 0.7; 0.5 değerleri pozitif olarak alınarak tüm metotlar için özgüllük, duyarlılık, PPV, ve NPV hesaplamaları yapıldı

Neg vs proven

Metod A	OD: 1.5	OD: 1.0	OD: 0.8	OD: 0.7	OD: 0.5
Sensitivite	85%	100%	100%	100%	100%
Spesifite	98%	95%	88%	80%	59%
PPV	66%	42%	24%	15%	8%
NPV	99%	100%	100%	100%	100%
Doğruluk	97%	95%	88%	80%	60%

Neg vs proven+probable

Metod B	OD: 1.5	OD: 1.0	OD: 0.8	OD: 0.7	OD: 0.5
Sensitivite	60%	64%	76%	80%	92%
Spesifite	98%	95%	88%	80%	59%
PPV	83%	66%	50%	38%	25%
NPV	94%	94%	95%	96%	97%
Doğruluk	93%	90%	86%	80%	63%

Neg vs proven+probable+possible

Metod C	OD: 1.5	OD: 1.0	OD: 0.8	OD: 0.7	OD: 0.5
Sensitivite	20%	24%	34%	44%	53%
Spesifite	98%	95%	88%	80%	59%
PPV	88%	77%	67%	61%	53%
NPV	63%	63%	65%	66%	69%
Doğruluk	65%	65%	65%	65%	61%

Neg+possibe vs proven+probable

Metod D	OD: 1.5	OD: 1.0	OD: 0.8	OD: 0.7	OD: 0.5
Sensitivite	60%	64%	76%	80%	16%
Spesifite	95%	92%	84%	74%	53%
PPV	55%	44%	32%	23%	16%
NPV	96%	96%	97%	97%	98%
Doğruluk	92%	89%	83%	75%	56%

Neg vs proven+probable

Metod B	OD: 1.5	OD: 1.0	OD: 0.8	OD: 0.7	OD: 0.5
Sensitivite	60%	64%	76%	80%	92%
Spesifite	98%	95%	88%	80%	59%
PPV	83%	66%	50%	38%	25%
NPV	94%	94%	95%	96%	97%
Doğruluk	93%	90%	86%	80%	63%

Cut-off: 0.85

Keskin K ve ark Uludağ Üniversitesi Hematoloji BD

- 45 Hastada 81 epizot incelendi
 - 2 epizot kanıtlanmış sinonazal aspergilloz (%2,5)
 - 2 epizot kanıtlanmış sinonazal zigomikoz (%2,5)
 - 14 epizot yüksek olasılıklı IPA (%17,3)
 - 7 epizot düşük olasılıklı IPA (%9,9)
 - 2 epizot düşük olasılıklı IK (%2,5)
 - 54 epizot non-IFI (565,4)
olarak değerlendirildi

Keskin K ve ark Uludağ Üniversitesi Hematoloji BD

- Metot A: kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı IFI
- Metot B: kanıtlanmış, yüksek ve düşük olasılıklı IFI

	Metot A	Metot B
BG sen	%68,75	%57,7
GM sen	%68,75	%47,8
BG spes	%84,1	%88,7
GM spes	%98,4	%98,2
BG NPV	%91,4	% 81
GM NPV	%92,5	%80,6
BG PPV	%52,4	%71,4
GM PPV	%91,7	%91,7

IPA tanısında GM ve BG testinin BAL sıvısında aranması

Burgazlıoğlu B ve ark. UÜ. Tıp Fakóltesi
Göğüs Hastalıkları AD

- IPA için yüksek riskli 45 hasta (çalışma grubu)
- IPA açısından risk taşımayan 22 hasta (kontrol grubu)

TOPLAM

67 hasta

Çalışma grubundaki mikolojik bulgular

<u>Direkt testler)</u>	<u>n (%)</u>
Mikroskopi (+)	9 (%20)
Kültür (+)	12 (%27)
<i>A fumigatus</i>	7 (%58)
<i>A flavus</i>	3 (%25)
<i>A niger</i>	1 (%8)
<i>A terreus</i>	1 (%8)

	Hasta grubu	Duyarlılık	Özgüllük	NPV	PPV
Serum GM	YO-IPA (n=17)	%70.6	%98	%90.7	%92.3
Serum BG	YO-IPA (n=17)	%35.3	%88	%80	%50
BAL GM	YO-IPA (n=17)	%100	%78	%100	%60.7
BAL BG	YO-IPA (n=17)	%82.3	%80	%93	%58.3
Serum GM	YO-IPA+ DO-IPA (n=25)	%48	%97.6	%75.9	%92.3
Serum BG	YO-IPA+ DO-IPA (n=25)	%24	%85.7	%65.4	%50
BAL GM	YO-IPA+ DO-IPA (n=25)	%76	%78.6	%84.6	%67.8
BAL BG	YO-IPA+ DO-IPA (n=25)	%68	%83.3	%81.4	%70.8

Son değerlendirmede İPA'lı hastalarda serolojik parametreler*

	≥ 3 pozitiflik	2 pozitif parametre	≤ 1 pozitif parametre
YO-İPA (17)	11 olgu	6 olgu	-
DO-İPA (8)	-	2 olgu	6 olgu
Non-İPA (42)	-	8 olgu	34 olgu

*Parametreler

1.Serum GM

2.Serum BG

3.BAL GM

4.BAL BG

BAL GM için cut-off belirlenmesi

Yapılan Roc analizinde;
%76,5 duyarlılık ve %92 özgüllükte
 $\geq 1,2$

- BAL serolojisinin serum serolojisine göre tanıda daha değerli olduğu
- Galaktomannan testinin serum ve BAL'da BG testine göre daha değerli olduğu
- Galaktomannan ve β -D-glukan testlerinin serum ve BAL'da beraber kullanılması durumunda üç ve üçün üzerinde pozitiflik olması IPA tanısını güçlendirmekte
- BAL GM için cut off ≥ 1 değerinin kullanılması

Bugünkü Yaklaşımımız

Yüksek riskli hastada
uzamış ateş

BT negatif
Seri seroloji negatif

Büyük olasılıkla
IFI değil
Antifungal
başlama

Ateş sürerse
BT'yi
tekrarla

BT nonspesifik
Seri seroloji negatif

Antifungal başla mutlak BAL ve BAL
serolojisi

BAL negatif
Seroloji negatif

Antifungalı erken
sonlandır

BT nonspesifik
Seroloji sınırda

BAL pozitif

Aynı antifunlale
devam veya
farklı antifungal

BT pozitif
Seri seroloji pozitif

Büyük olasılıkla
IFI
Antifungal
başla
BAL +/-

Bugünkü Yaklaşımımız

Yüksek riskli hastada
uzamış ateş

BT negatif
Seri seroloji negatif

Büyük olasılıkla
IFI değil
Antifungal
başlama

Ateş sürerse
BT'yi
tekrarla

BT nonspesifik
Seri seroloji negatif

Antifungal başla mutlak BAL ve BAL
serolojisi

BAL negatif
Seroloji negatif

Antifungalı erken
sonlandır

BT nonspesifik
Seroloji sınırda

BAL pozitif

Aynı antifunlale
devam veya
farklı antifungal

BT pozitif
Seri seroloji pozitif

Büyük olasılıkla
IFI
Antifungal
başla
BAL +/-

Antifungal Kullanımımız Retrospektif Analiz

Haziran 2006 - Ocak 2009 (2,5 yıllık dönem)

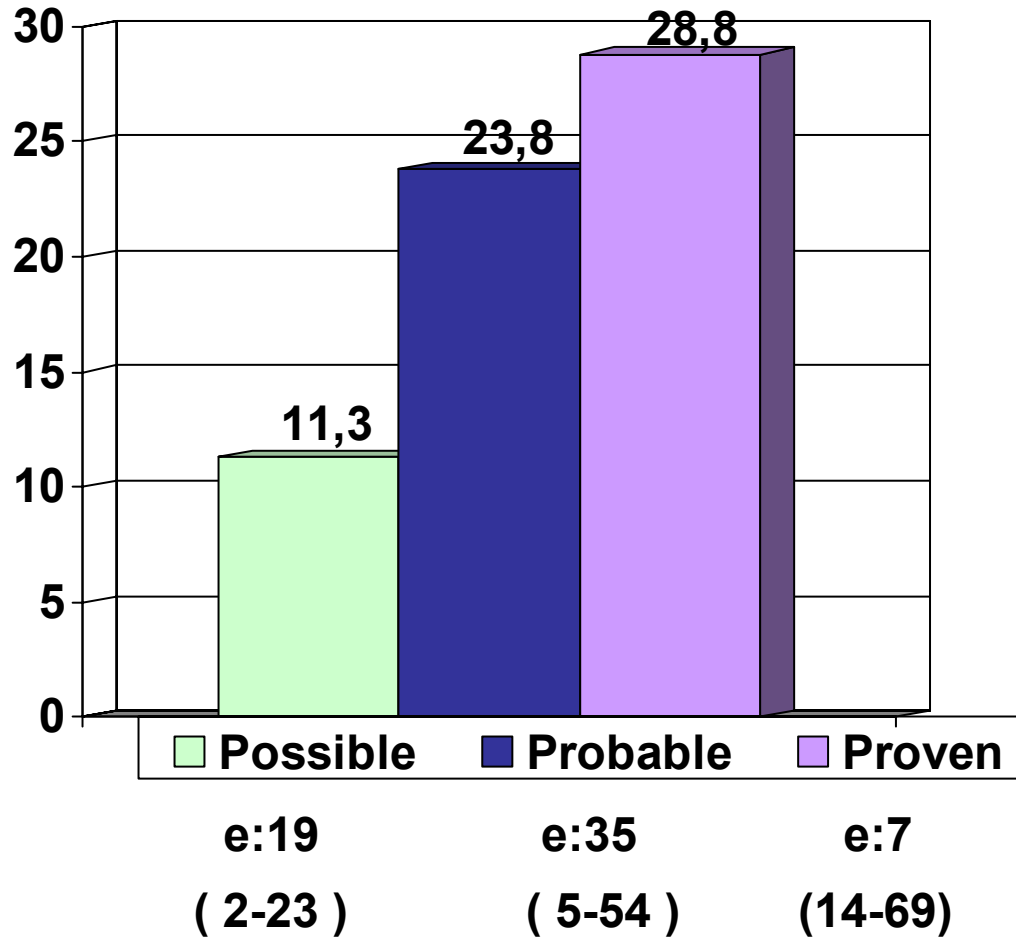
281 hematolojik
maligniteli
hastanın
402 febril
nötropenik
epizotu

Antifungal
kullananlar

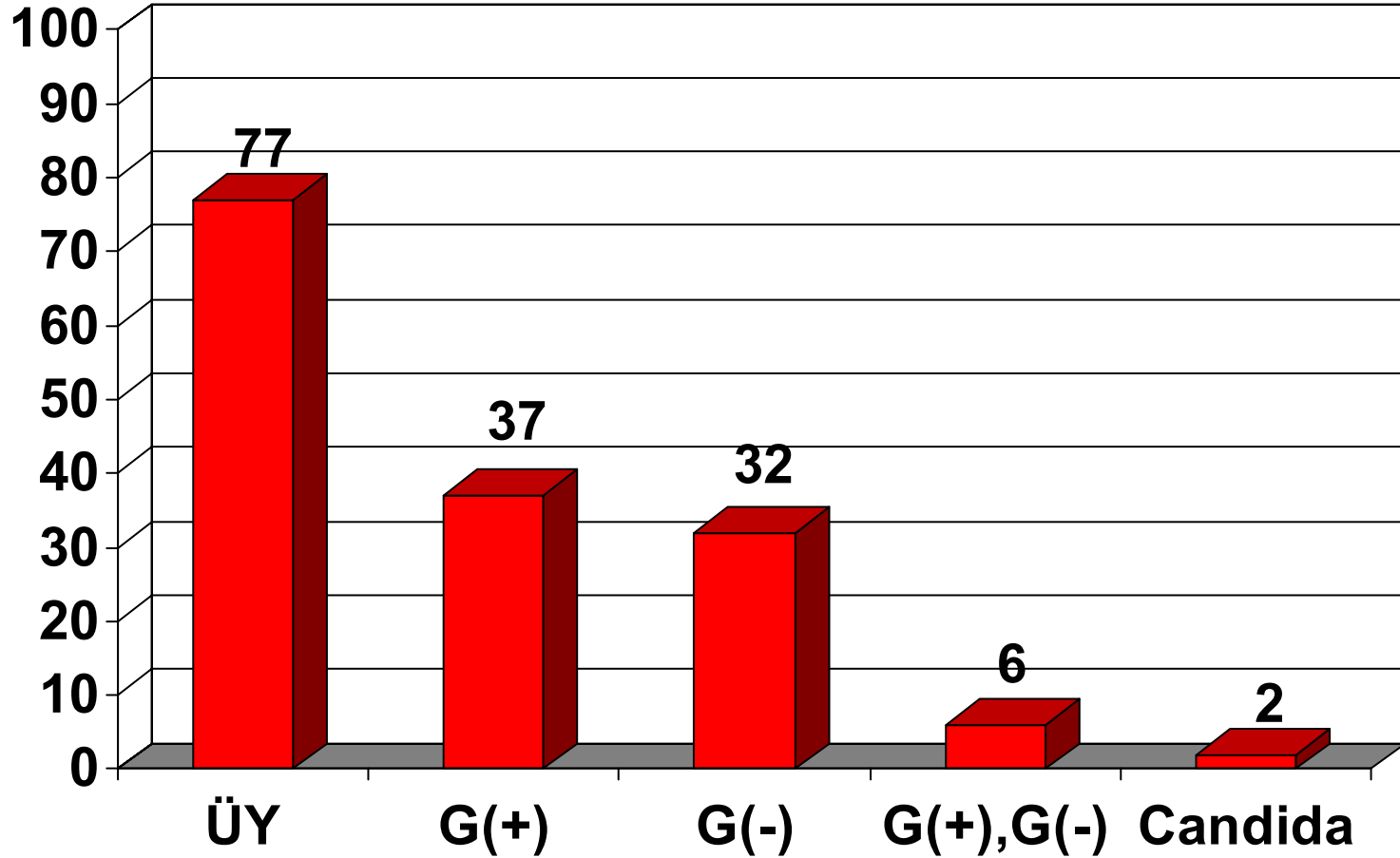
104 hasta
154 atak

Hasta (n) /Epizot (e)	104 / 154
Cinsiyet (n)	
Erkek/Kadın	65/39
Yaş (n)	
Medyan (aralık)	41 (18-79)
Yatış Süre (e)	
Medyan (aralık) gün	37,5 (8-151)
Hematolojik Hastalık (n)	
Akut myeloid lösemi	60
Akut lenfositik lösemi	21
Hodgkin dışı lenfoma	7
Hodgkin lenfoma	2
Bifenotipik lösemi	2
Myelodisplastik Sendrom	2
Multipl Myelom	3
Aplastik anemi	4
Kronik lenfositik lösemi	3
Hematolojik Hastalık Durumu (e)	
Yeni tanı	52
Komplet remisyon	43
Refrakter hastalık	10
Nüks	41
Diğer	8
Eşlik Eden Kronik Hastalık (n)	27
Nötropeni (e)	154
Nötropenik Ateş (e)	154
Toplam Antifungal Kullanım Süresi (e)	
Medyan (Aralık) gün	18 (2-77)
Taburcu/Eksitus	114/40

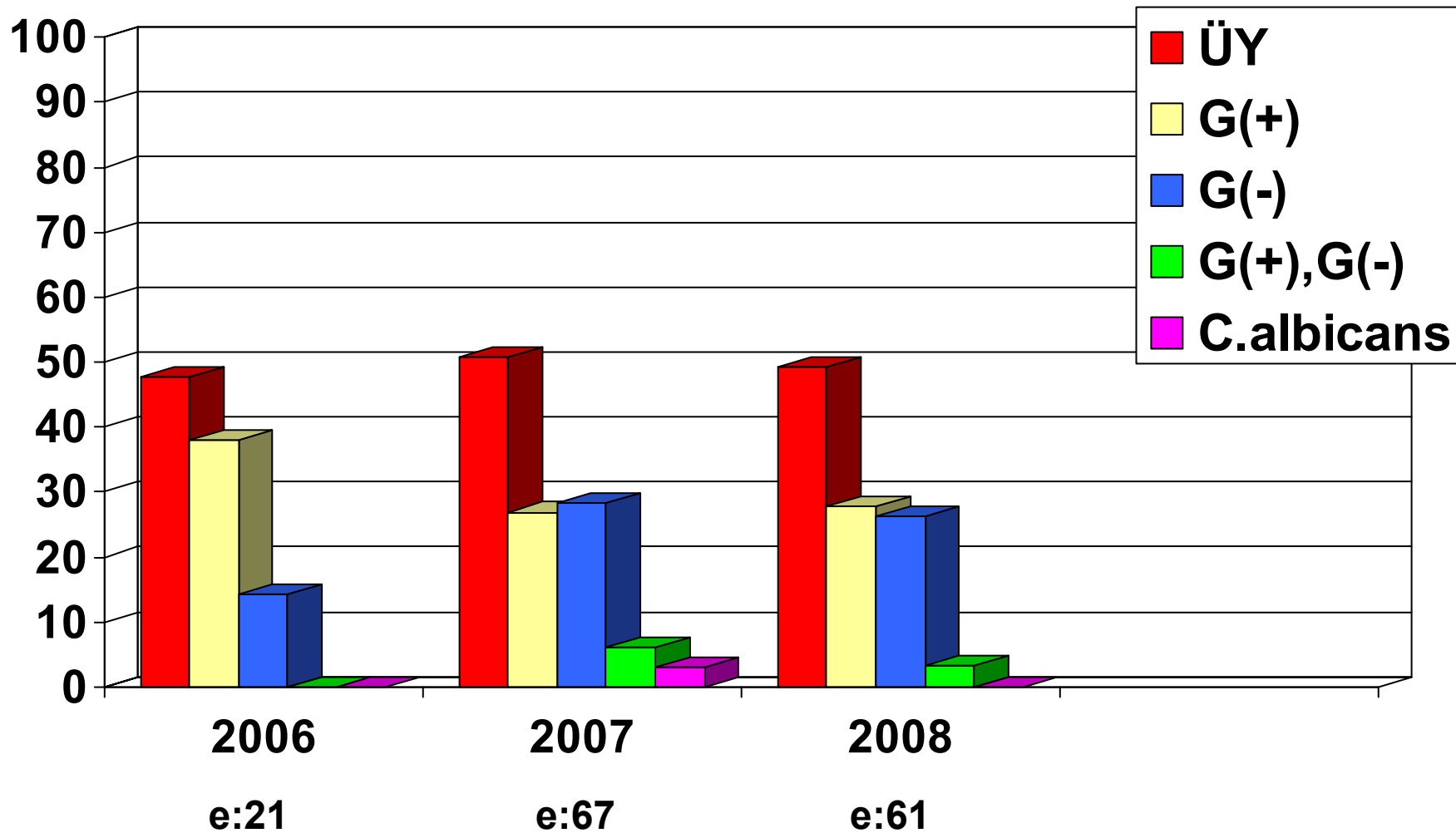
Total AF Süresi (ortalama gün)



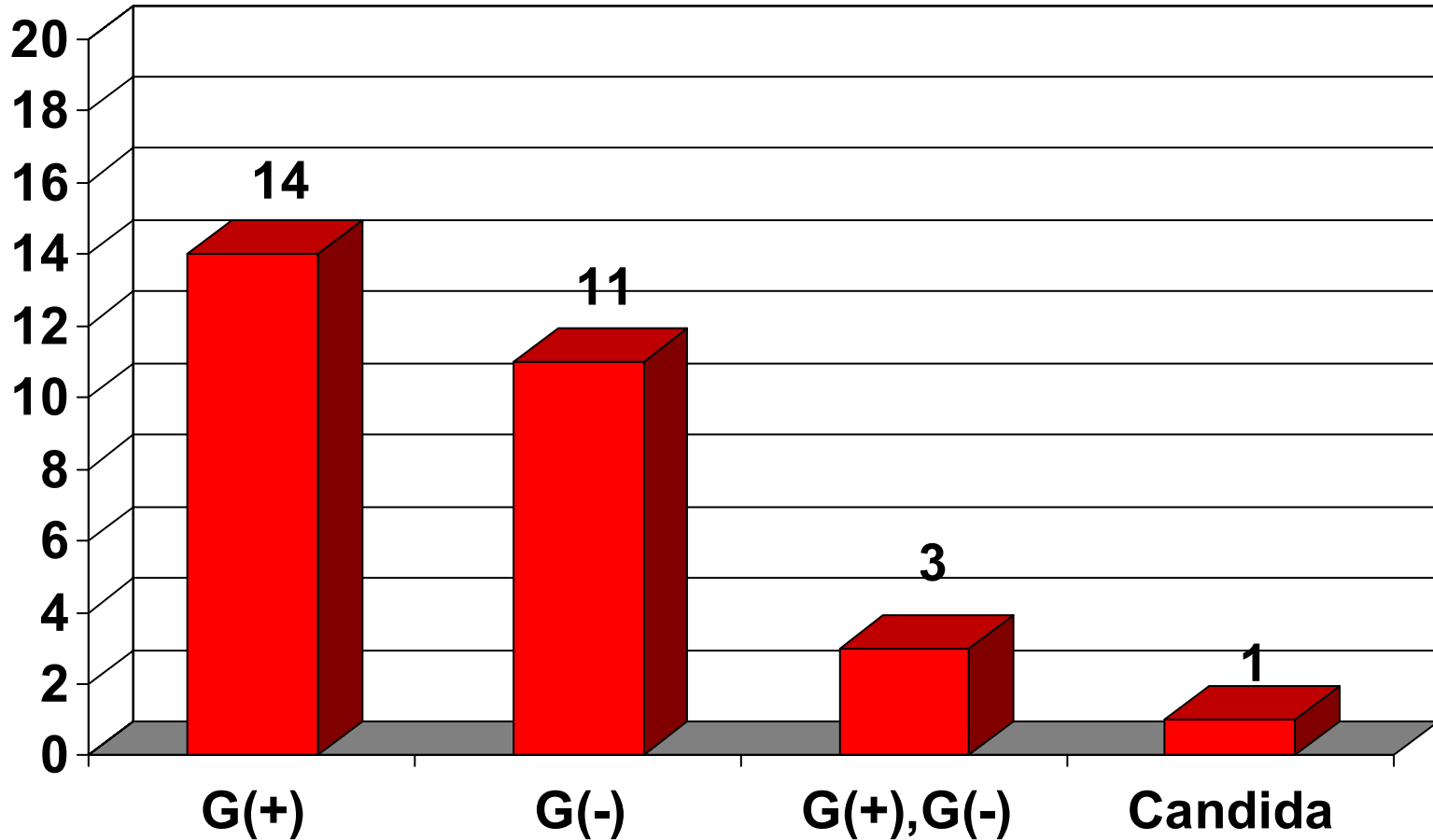
Kan kx toplam frekans



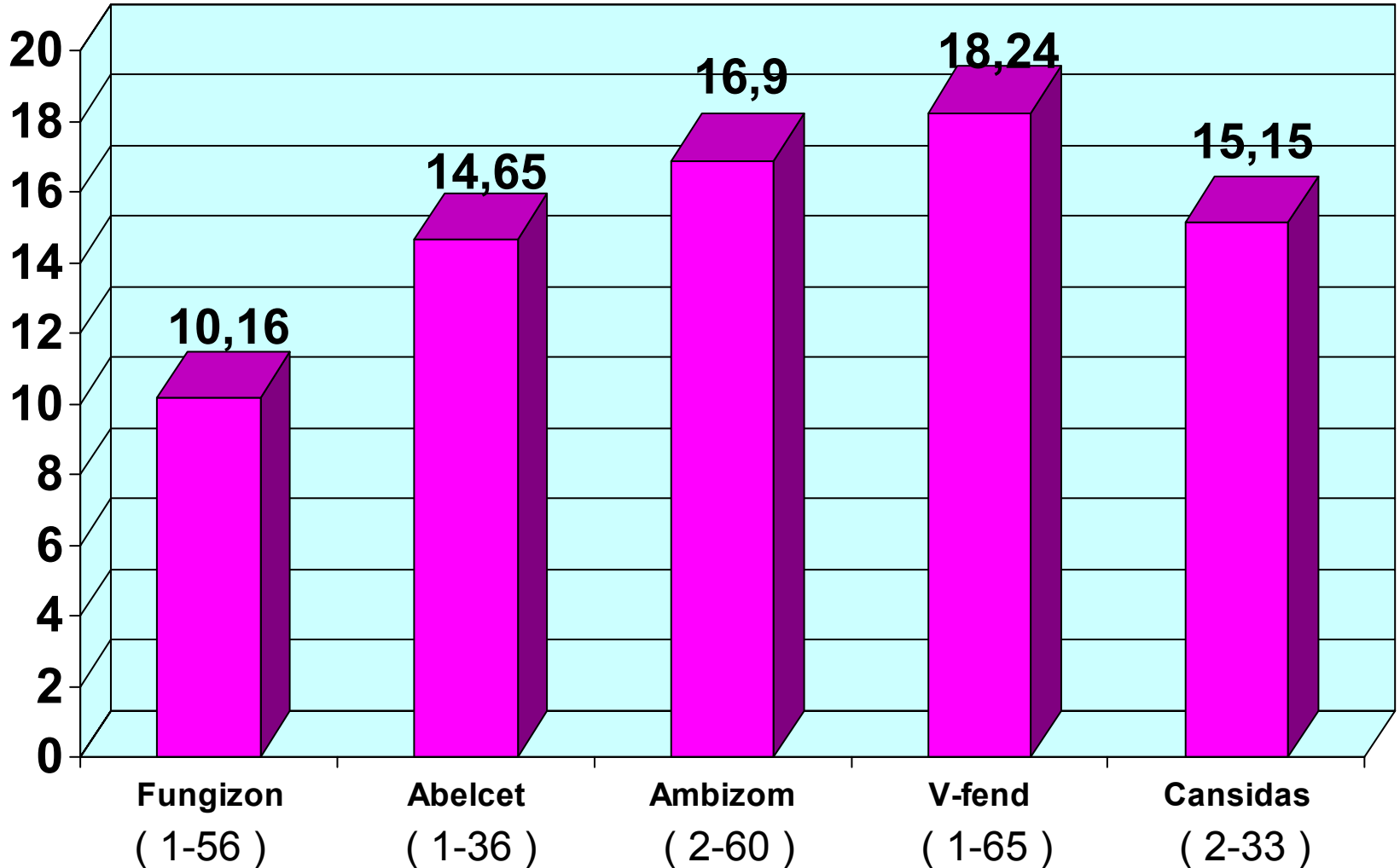
Kan kx / Yıl (Yüzde)



Kateter kx toplam frekans



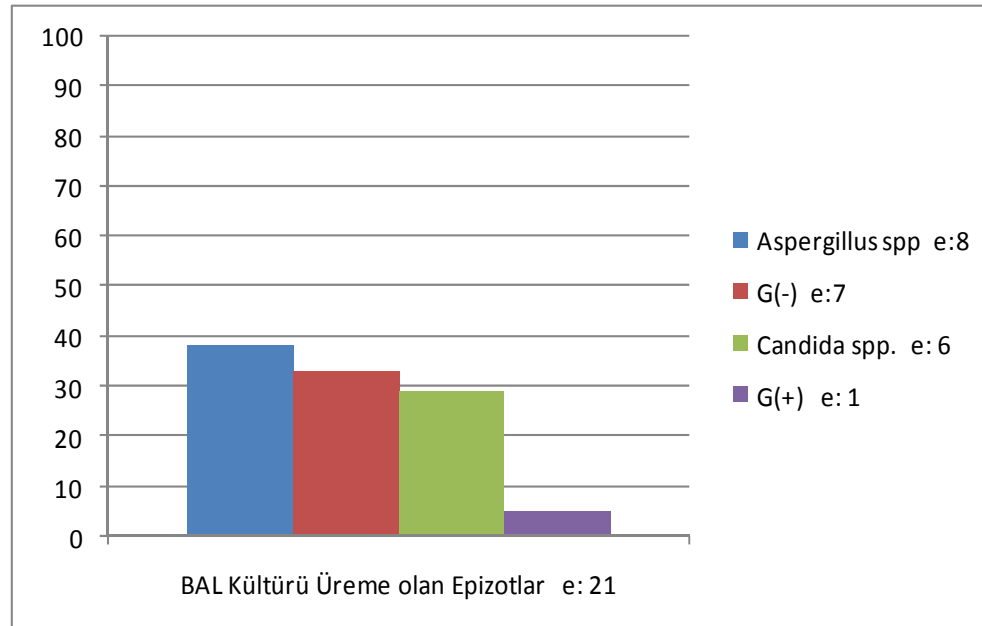
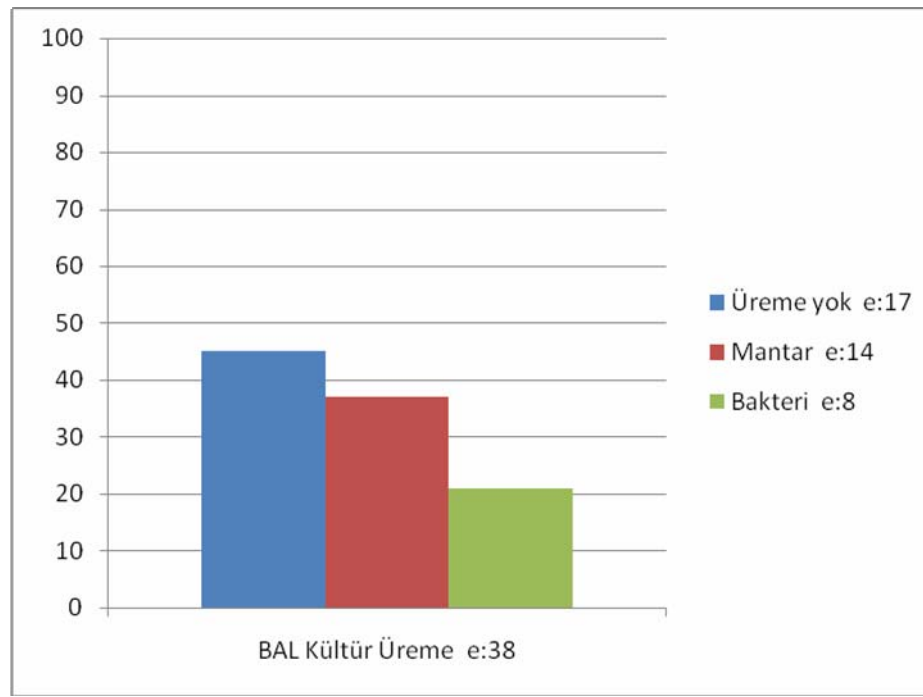
Antifungaller ortalama kullanım süresi (gün)



Antifungal tedavi	Epizot sayısı	Yüzde (%)
Empirik	62	40
Possible iFi	45	29
Probable iFi	10	7
Sekonder profilaksi	37	24
Toplam	154	100

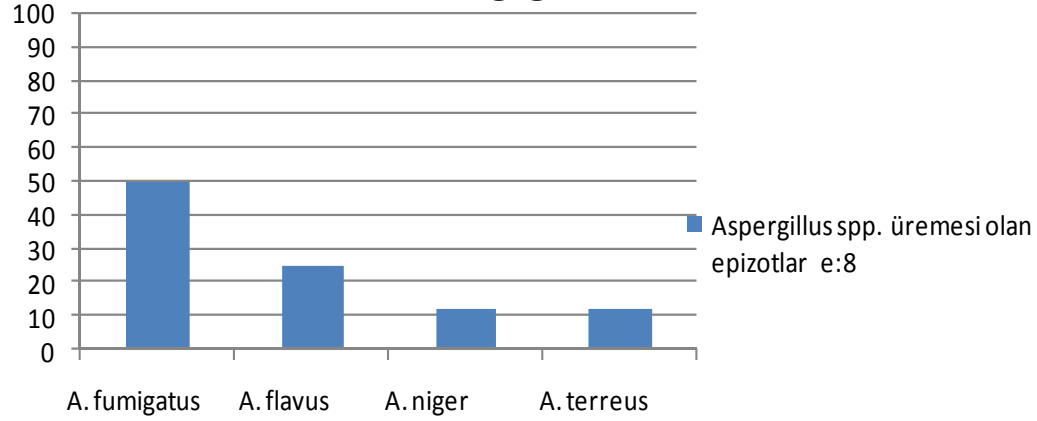
GM	GM (+)/(%)	GM (-)/(%)	Toplam
Özellikleri			
Serum	28/(18)	126/(82)	154
BAL	18/(47)	20/(53)	38

BAL'da üreme %



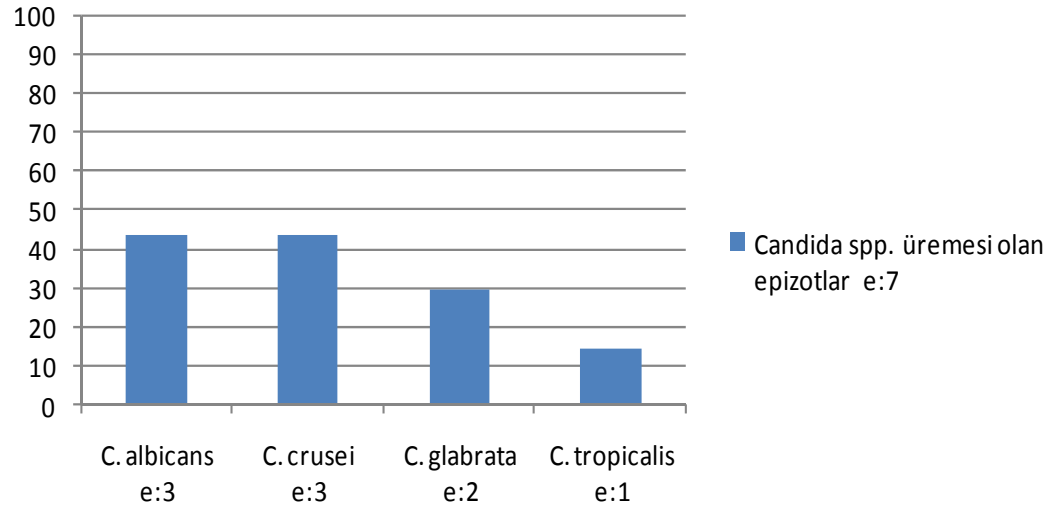
Aspergillus spp. üremesi olan epizotlar

e:8



BAL'da üreme
%

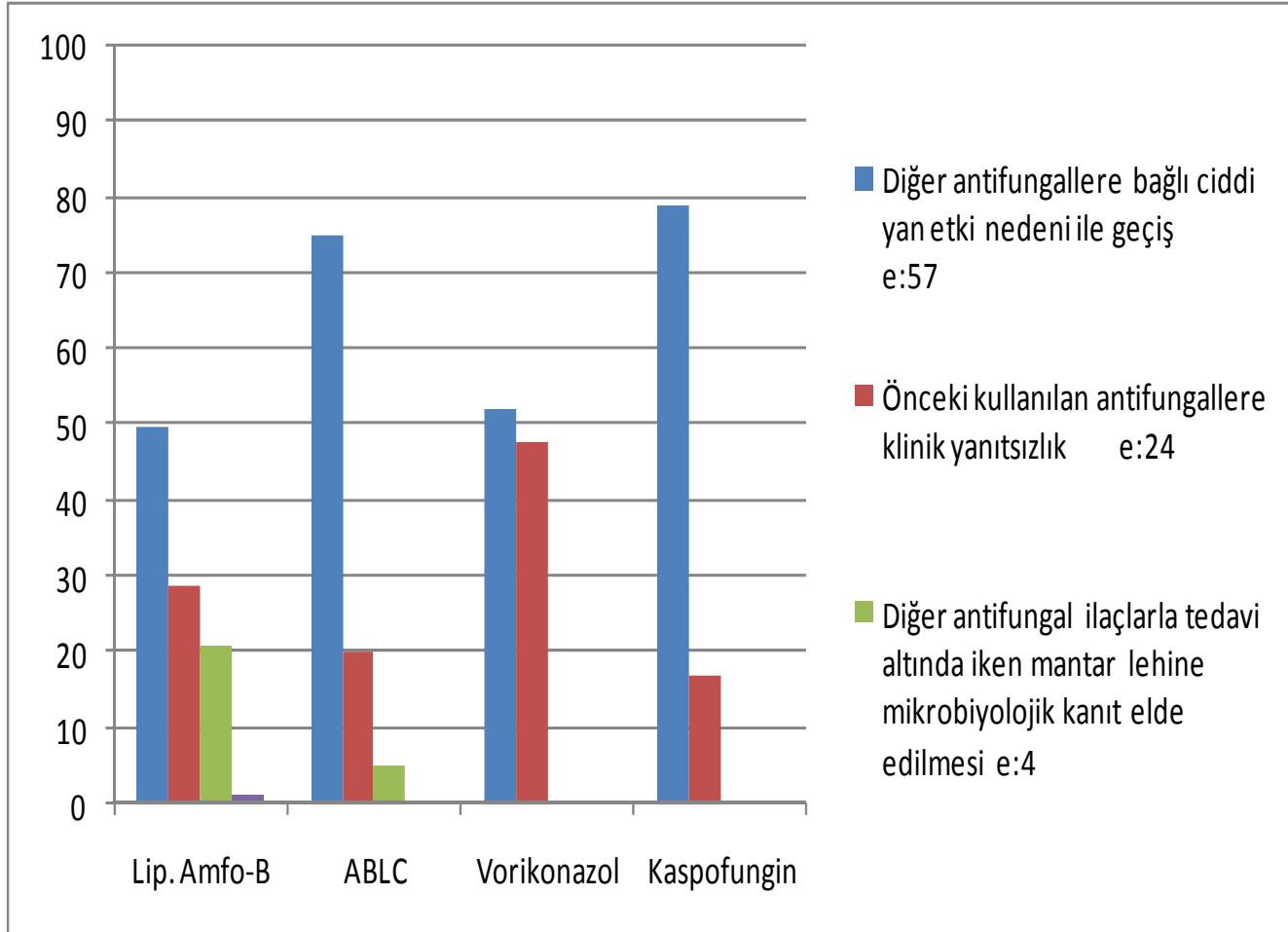
Candida spp. üremesi olan epizotlar e:7

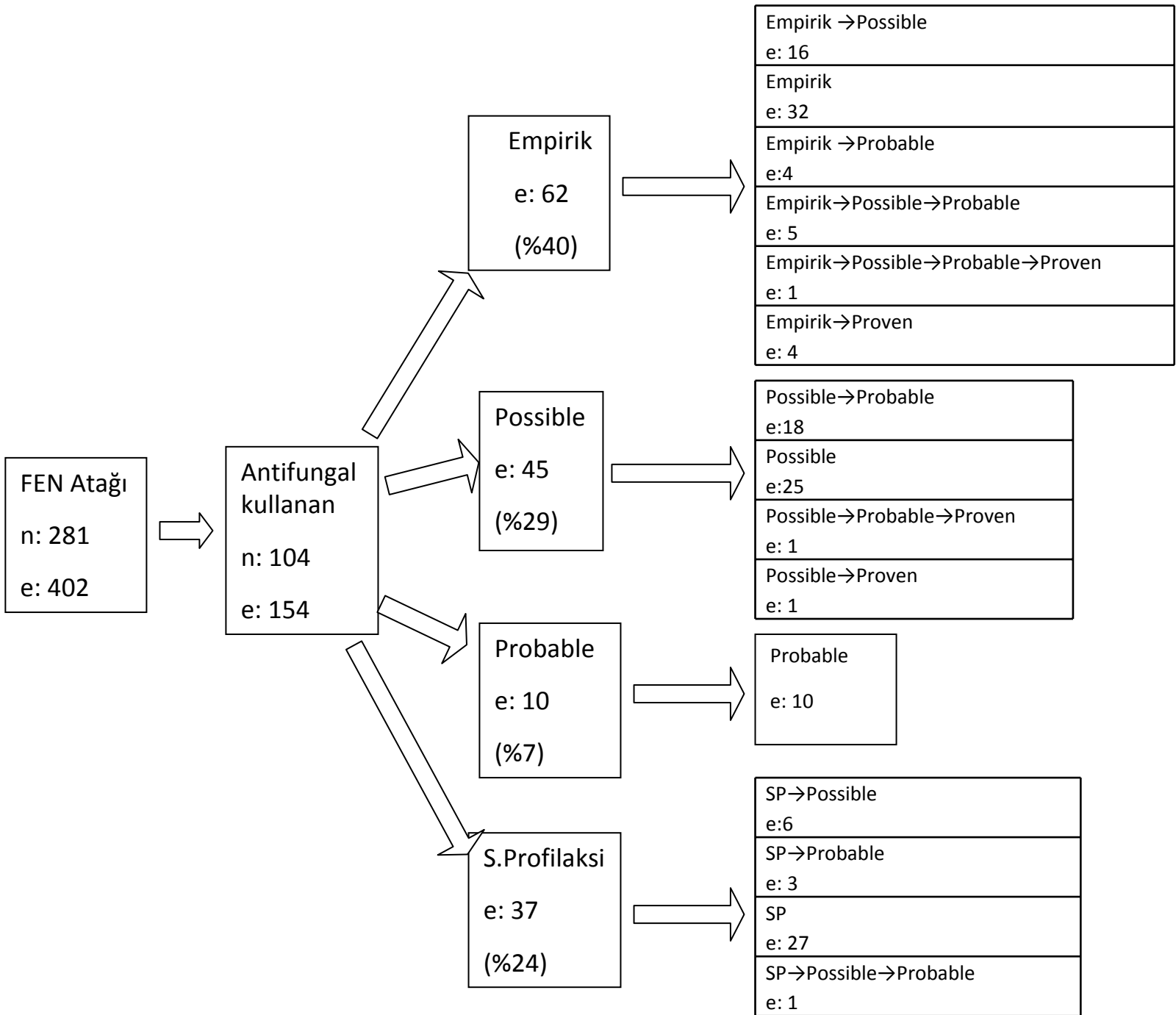


BT/YÇBT Bulguları	Epizot	(%)
Buzlu cam görünümü	82	65
Nodüler infiltratlar	34	27
Konsolidasyon	41	33
Kavitasyon/Hava-Hilal işareti	13	11
Halo işareti	38	30
Kitle	1	1
Plevral sıvı	12	9
Normal	11	8

Antifungal ilaçlar	Epizot*	(%)
Amfoterisin B deoksikolat	123	51
Lipozomal amfoterisin B	21	9
Amfoterisin B lipid kompleks	24	10
Vorikonazol	30	12
Kaspofungin	44	18
Toplam	242	100

Alternatif veya kurtarma tedavisinde tercih edilme oranlarına göre antifungal ilaçlar





FEN Atağı
n: 281
e: 402

Antifungal kullanan
n: 104
e: 154

Empirik
e: 62
(%40)

Possible
e: 45
(%29)

Probable
e: 10
(%7)

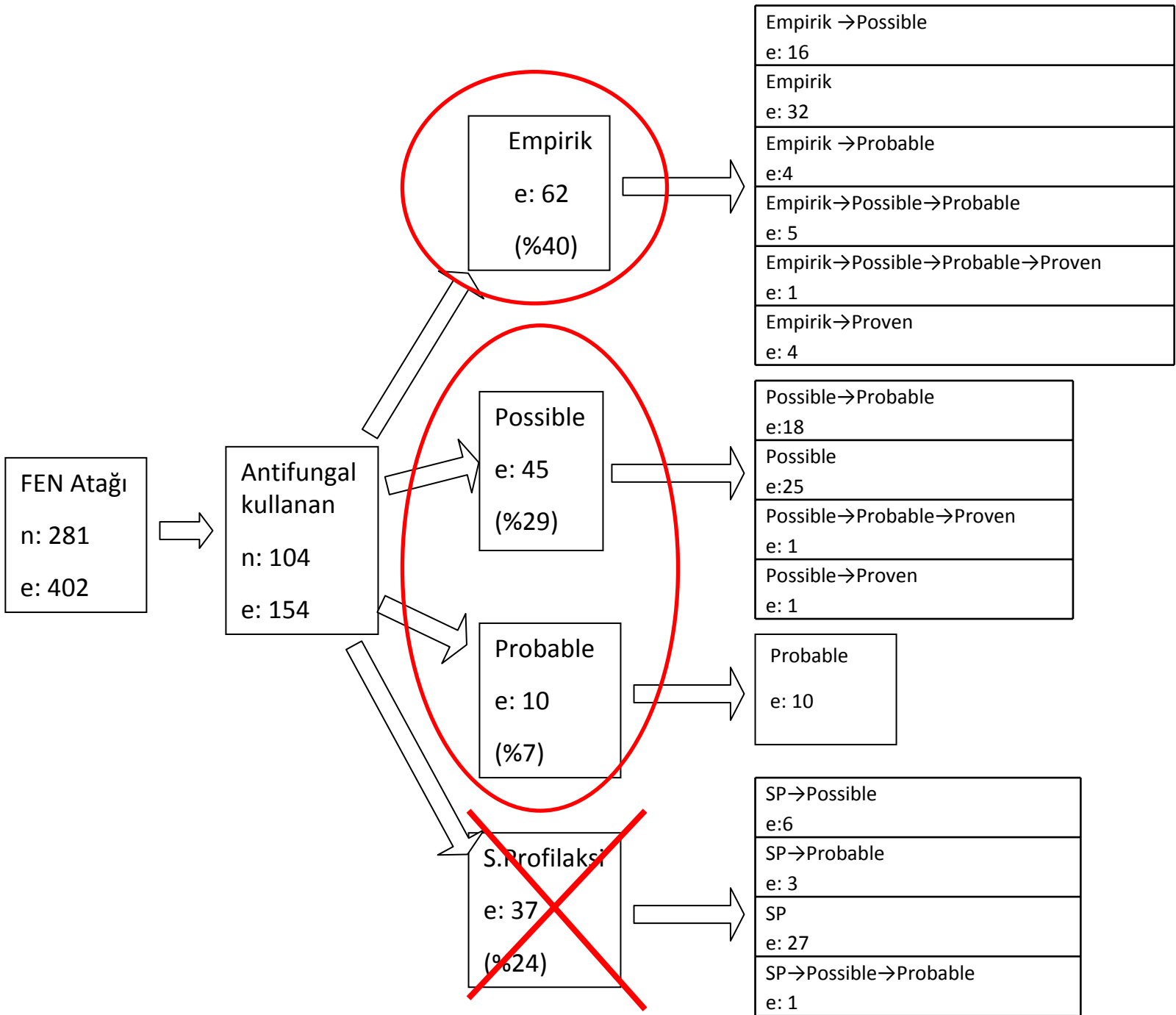
S.Profilaksi
e: 37
(%24)

Empirik → Possible
e: 16
Empirik
e: 32
Empirik → Probable
e: 4
Empirik → Possible → Probable
e: 5
Empirik → Possible → Probable → Proven
e: 1
Empirik → Proven
e: 4

Possible → Probable
e: 18
Possible
e: 25
Possible → Probable → Proven
e: 1
Possible → Proven
e: 1

Probable
e: 10

SP → Possible
e: 6
SP → Probable
e: 3
SP
e: 27
SP → Possible → Probable
e: 1



FEN Atığı
n: 281
e: 402

Antifungal kullanan
n: 104
e: 154

Empirik
e: 62
(%40)

Possible
e: 45
(%29)

Probable
e: 10
(%7)

~~S.Profilaksi
e: 37
(%24)~~

Empirik → Possible
e: 16

Empirik
e: 32

Empirik → Probable
e: 4

Empirik → Possible → Probable
e: 5

Empirik → Possible → Probable → Proven
e: 1

Empirik → Proven
e: 4

Possible → Probable
e: 18

Possible
e: 25

Possible → Probable → Proven
e: 1

Possible → Proven
e: 1

Probable
e: 10

SP → Possible
e: 6

SP → Probable
e: 3

SP
e: 27

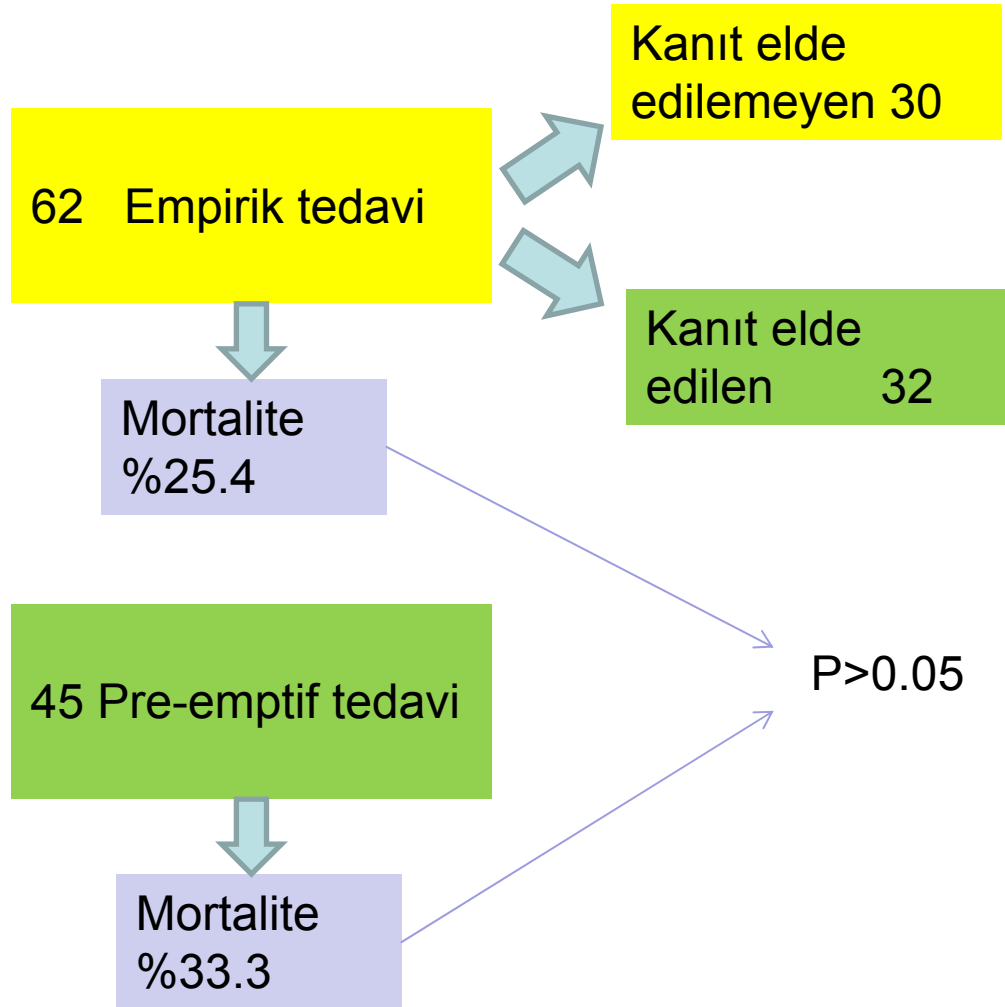
SP → Possible → Probable
e: 1

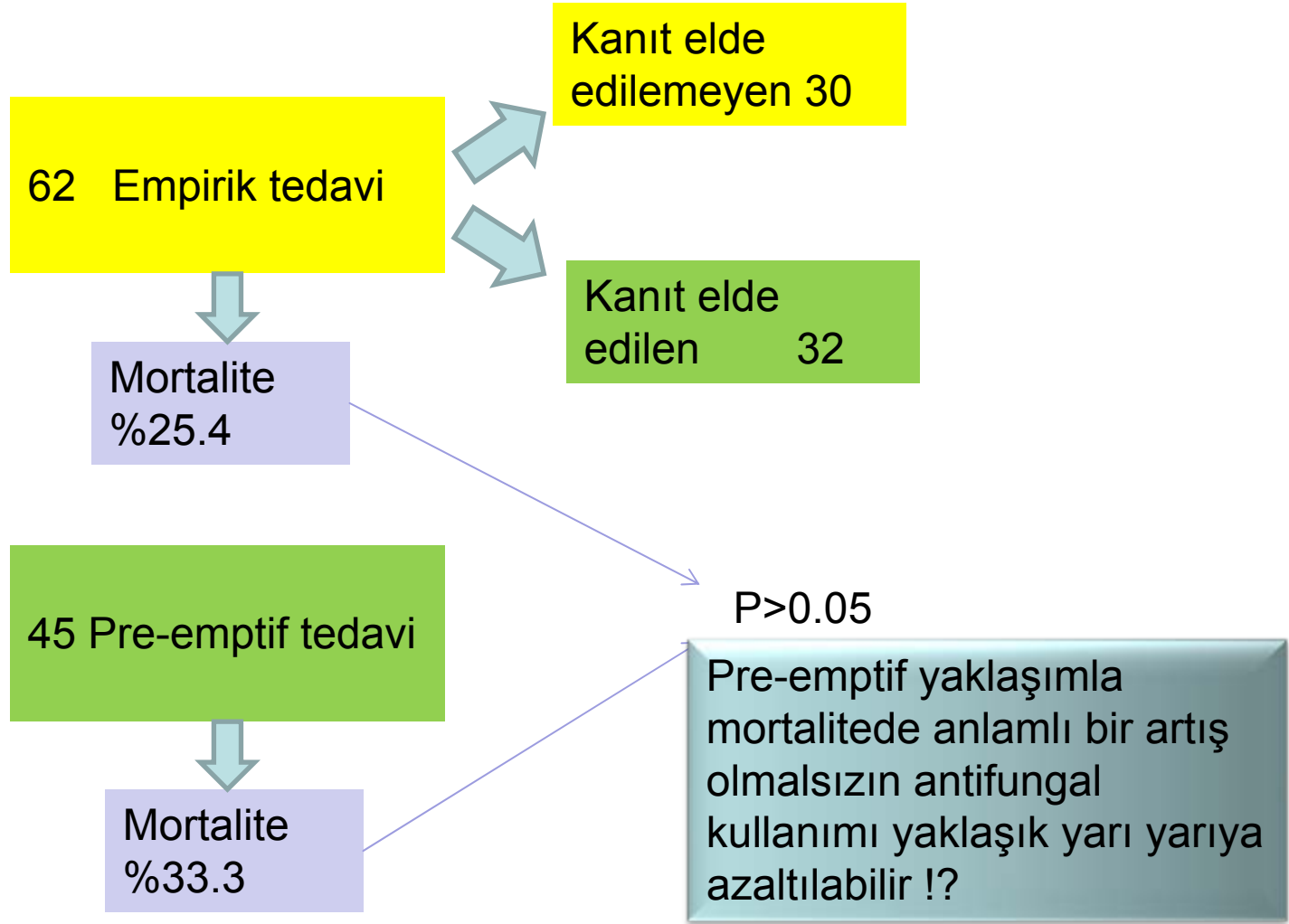
62 Empirik tedavi

Kanıt elde edilemeyen 30

Kanıt elde edilen 32

45 Pre-emptif tedavi





Kısıtlar

- Çalışma dizaynı primer olarak bu soruya yönelik değil
- Tanı kategorileri ile tedavi stratejileri bire bir örtüşmeyebilir
- Çalışma geriye dönük, karar olgu bazlı (randomize değil)
- Mortalite sadece genel, fungal etkenlerin rolünün analizi zor

Sonuç

- Çalışmanın kısıtları ve “pre-emptif” yaklaşımın zaten halihazırdaki sorunlu tanımı nedeniyle bu yaklaşım daha çok “dinamik” bir yaklaşım olarak isimlendirilebilir
- Kısıtlara rağmen, “dinamik / pre-emptif ” tedavi makul bir yaklaşımdır” denebilir
- Merkezin ve hastaların genel risk profili ve karakterizasyonu önemlidir
- Genel strateji belirlenirken, tanı testlerine “o merkezin” kendi sonuçları değerinde önem verilmelidir



Teşekkürler

Hematoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet Tunalı

Prof. Dr. Rıdvan Ali

Prof. Dr. Fahir Özkalemkaş

Doç. Dr. Vildan Özkocaman

Y. Doç. Dr. Tülay Özçelik

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Uzm. Dr. Yıldız Altundal

Uzm. Dr. Kürşat Keskin

Dr. Aycan Acet

Dr. Hakan Yorulmaz

Mikoloji

Prof. Dr. Beyza Ener

Enfeksiyon Hastalıkları

Prof. Dr. Halis Akalın

Prof. Dr. Reşit Mıstık

Doç. Dr. Emel Yılmaz

Göğüs Hastalıkları

Doç. Dr. Ahmet Ursavaş

Y. Doç. Dr. Funda Coşkun

Uzm. Dr. Başak Burgazlıoğlu

Bakteriyoloji Laboratuvarı

Y. Doç. Dr. Melda Sınırtaş

