



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTE İLE TAKİPLİ HASTALARDA
BREAKTHROUGH İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYON RİSK
FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Döndü ÇELİK

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Funda MEMİŞOĞLU**

MALATYA-2023



**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTE İLE TAKİPLİ HASTALARDA
BREAKTHROUGH İNVAZİF FUNGAL İNFEKSİYON RİSK
FAKTÖRLERİNİN İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Döndü ÇELİK
ORCID ID:0000000271519198**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Funda MEMİŞOĞLU**

MALATYA-2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnvaziv Fungal İnfeksiyon Tanımları.....	3
2.2. Hematolojik Malignite ile Takipli Hastalarda İFİ Epidemiyolojisi	6
2.2.1. İnvazif Kandidiyazis Epidemiyolojisi	8
2.2.2. İnvazif Aspergilloz Epidemiyolojisi.....	9
2.2.3. İnvazif Mukormikozis Epidemiyolojisi.....	11
2.2.4. Nadir İFİ Etkenlerinin Epidemiyolojisi.....	12
2.3. İnvazif Fungal İnfeksiyon Klinik Tabloları	12
2.3.1. İnvazif Aspergilloz	12
2.3.2. İnvazif Mukormikozis	15
2.3.3. İnvaziv Kandidiyazis	18
2.4. Hematolojik Malignite ile Takipli Hastalarda Profilaksi Yaklaşımları	18
2.5. Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon	19
2.5.1. Tanım.....	19
2.5.2. Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon Epidemiyolojisi	21
2.5.3. Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon Tanısı.....	27
2.5.4. Breakthrough İnvaziv İnfeksiyon Yönetimi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Olguların Dahil Edilme Kriterleri	33
3.2. Olguların Dışlanma Kriterleri	33
3.3. Olguların Değerlendirilmesi.....	33
3.4. Etik Kurul Onayı	35
3.5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36

4.1. İnvaziv Fungal İnfeksiyon ile Takipli Hastaların Özellikleri	36
4.2. Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması	44
4.3. Kandidemi Hastalarında Değerlendirilen Bulgular.....	63
4.4. Aspergilloz hastalarında değerlendirilen bulgular	65
4.5. Mukormikoz hastalarında değerlendirilen bulgular	67
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
KAYNAKLAR	86
EKLER.....	108
EK-1. Etik Kurul Kararı	108



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Funda MEMİŞOĞLU'na;

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle gelişimime yön veren, klinik yaklaşımla mikrobiyolojiyi birleştirerek oluşturduğu nosyon ile bölüme ilgimi artıran, kendimizi bilimsel açıdan geliştirmemiz için her zaman destek olan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Yasemin ERSOY'a;

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji branşını sevmemi sağlayan, disiplinli, etik ve bilimsel yaklaşımıyla örnek olan, her zaman bir baba gibi desteğini arkamda hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Yaşar BAYINDIR'a;

Asistanlık eğitimim boyunca tecrübeye dayalı, bütüncül, engin yaklaşımlarından faydalandığım, akademiye ilgi duymamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Mehmet ÖZDEN'e;

Tüm samimiyeti ve sevgisi ile her zaman yanımda olan, destekleyen, yön veren değerli hocam Doç.Dr. Sibel ALTUNIŞIK TOPLU'ya;

Asistanlık eğitimimiz boyunca bilgi ve tecrübesini daima bizle paylaşan değerli hocam Doç.Dr. Adem KÖSE'ye;

Asistanlık dönemi ve tez sürecimde sevgisini, desteğini her zaman hissettiğim yolumu aydınlatan canım dostum Zeynep KOCAASLAN'a;

Asistanlık hayatımın bulutlu ve güneşli günlerini birlikte geçirdiğimiz değerli dostum Dr. Hatice ÖDÜMLÜ'ye;

Asistanlık dönemi süresince birlikte çalışma imkânı bulduğum, gelişimime katkı sağlayan değerli çalışma arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca sevgi ve şefkatleri ile beni saran, büyük fedakarlıklarla her zaman yanımda olan, hayat kaynaklarım sevgili anneme, babama ve kardeşlerime;

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimle...

Dr. Döndü ÇELİK

Malatya,2023

ÖZET

Hematolojik Malignite ile Takipli Hastalarda Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Amaç: Antifungal tedavi ya da profilaksi altında gelişen invazif fungal infeksiyon, breakthrough fungal infeksiyon (b-İFİ) olarak tanımlanmaktadır. Hematolojik maligniteli hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olup sıklığı artmaktadır. Bu çalışmanın amacı, hematolojik maligniteli hastalarda b-İFİ gelişim sıklığını, b-İFİ etken ve direnç dağılımını, konak immünsüpresyonunu gösteren parametreleri, fungal etken özelliklerini mortalite ve sağkalım oranlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı servisi ve Kemik İliği Transplantasyon Ünitesinde takip edilen invazif fungal infeksiyon tanısı olan hastalar retrospektif olarak tarandı, 170 hasta çalışmaya dahil edildi. Breakthrough invazif fungal infeksiyon(b-İFİ), EORTC-MSG ve Avrupa Tıp Mikolojisi Konfederasyonu (ECMM) tanımları dikkate alınarak, tedavi ya da profilaksi amacıyla >7 gün antifungal ajan alırken gelişen invazif fungal infeksiyon olarak değerlendirildi. b-İFİ olanlar olgu grubu, b-İFİ olmayanlar kontrol grubu olarak kabul edildi. Hematolojik hastalık tanı türü ve tedavi yaklaşımları, konak immünsüpresyonunu gösteren parametreler, fungal etken dağılımı ve direnç durumu, antifungal tedavi yaklaşımları, laboratuvar ve radyolojik özellikler, mortalite/sağkalım oranları b-İFİ ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldı. Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Genel sağkalımda tek değişkenli analiz Kaplan-Meier ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması için Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Yüz yetmiş hastanın 83'ü b-İFİ olarak değerlendirildi. b-İFİ'lerin %51.8'ini invazif aspergilloz, %24.1'ini mukormikoz, %18.1'ini invazif kandidiyazis %4.8'ini *Saprochaete capitata* fungemisi, %1.2'sini *Trichosporon asahii* fungemisi

oluşturdu. Çalışmamızda b-İFİ grubunda AML, ALL ve nüks/refrakter hematolojik hastalık oranının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü. Kemoterapi rejimi olarak FLAG-İDA kullananlarda b-İFİ gelişme oranı kullanmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. b-İFİ gelişme oranı nakil türü allojenik olanlarda otolog olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Ayrıca b-İFİ gelişenlerde engraftman süresi gelişmeyenlerin süresinden anlamlı şekilde yüksekti. b-İFİ gelişenlerin tanı anındaki nötrofil ve lenfosit sayısının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi. Tanı öncesi derin nötropeni durumu olanlarda b-İFİ gelişme oranı, derin nötropeni olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek görüldü. Benzer şekilde nötropeni süresi b-İFİ grubunda kontrol gruba göre anlamlı şekilde uzundu. Breakthrough kandidemi grubunda en sık en sık *C.parapsilosis*, *C.guilliermondii* ve *C. tropicalis* gözlemlendi. On beş breakthrough kandidemi epizotunun 12'sinde flukonazol duyarlılığı çalışılmış olup 11'i duyarlı saptanmıştır. Sık görülen üç etken arasında en düşük sağkalım oranı breakthrough mukormikoz, en yüksek sağkalım oranı ise breakthrough aspergilloz grubundaydı. b-İFİ grubunda 100 günlük mortalite %81.5, kontrol grupta ise %71,6 olup iki grup arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Sonuç: Çalışmamızda breakthrough invazif fungal infeksiyon etkenleri, risk faktörleri, mortalite oranları gösterilmiştir. Antimikrobiyal duyarlılık testleri breakthrough maya infeksiyonlarında çalışılmış, etkenlerin çoğu flukonazol duyarlı saptanmıştır. Çalışmamızda konak immünsüpresyonunu gösteren parametreler breakthrough invazif fungal infeksiyon ile ilişkili bulunmuştur. FLAG-IDA/ATG kemoterapilerinin kullanımını, KİT sonrası engraftman süresinin uzamasını ve lenfopeniyi b-İFİ ile ilişkili gösteren ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Breakthrough invazif fungal infeksiyon, direnç, risk faktörleri, mortalite.

ABSTRACT

Examination of Breakthrough Invasive Fungal Infection Risk Factors in Patients Followed with Hematological Malignancy

Introduction and Objectives: Invasive fungal infection that develops under antifungal treatment or prophylaxis is defined as breakthrough fungal infection (b-IFI). It is an important cause of morbidity and mortality in patients with hematological malignancies and its frequency is increasing. The aim of this study is to evaluate the frequency of b-IFI development, the distribution of b-IFI agents and resistance, parameters showing host immunosuppression, fungal agent characteristics, mortality and survival rates.

Material and Method: Between January 1, 2017 and December 31, 2022, patients with a diagnosis of invasive fungal infection followed in İnönü University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation Unit were retrospectively screened, 170 patients were included in the study. Breakthrough invasive fungal infection (b-IFI) was defined as an invasive fungal infection that developed while taking antifungal agents for >7 days for treatment or prophylaxis, taking into account the EORTC-MSG and European Confederation of Medical Mycology (ECMM) definitions. Those with b-IFI were considered as the patient group, and those without b-IFI were considered as the control group. Hematological disease diagnosis type and treatment approaches, parameters showing host immunosuppression, fungal agent distribution and resistance status, antifungal treatment approaches, laboratory and radiological features, mortality/survival rates were compared between b-IFI and control groups. Analyzes were evaluated in 22 package programs of SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL). Chi-square analysis (Pearson Chi-square) was used to compare categorical variables between groups. Mann Whitney U-test was used to compare paired groups. Univariate analysis in overall survival was evaluated by Kaplan-Meier. Log Rank (Mantel-Cox) analysis was performed to compare survival time among categorical variables. The statistical significance level in the analyzes was accepted as $p < 0.05$.

Results: 83 of 170 patients were evaluated as b-IFI. 51.8% of b-IFIs were invasive aspergillosis, 24.1% mucormycosis, 18.1% invasive candidiasis, 4.8% Saprochaete capitata fungemia, 1.2% Trichosporon asahii fungemia. In our study, AML

and ALL were found to be significantly higher in the b-IFI group than in the non-b-IFI group. The rate of relapse/refractory hematological disease in the b-IFI group was found to be significantly higher than the group without b-IFI. The rate of development of b-IFI was found to be significantly higher in those who used FLAG-IDA as a chemotherapy regimen than in those who did not use it. The rate of development of b-IFI in allogeneic transplant type was found to be significantly higher than the rate of b-IFI development in autologous transplant type. In addition, the duration of engraftment was significantly higher in those who developed b-IFI than those who did not. The neutrophil counts and lymphocyte counts at the time of diagnosis of those who developed b-IFI were found to be significantly lower than those who did not develop b-IFI. The rate of development of b-IFI was found to be significantly higher in patients with deep neutropenia before diagnosis compared to those without deep neutropenia. Similarly, the duration of neutropenia was significantly longer in the b-IFI group than in the non-b-IFI group. *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* and *C. tropicalis* were observed most frequently in the breakthrough candidemia group. Fluconazole susceptibility was studied in 12 of 15 breakthrough candidemia episodes and 11 were found to be susceptible. Among the three common factors, the lowest survival rate was in the breakthrough mucormycosis group, and the highest survival rate was in the breakthrough aspergillosis group. The 100-day mortality was 81.5% in the b-IFI group and 71.6% in the non-b-IFI group, and there was no significant difference between the two groups.

Conclusion: In our study, breakthrough invasive fungal infection agents, risk factors and mortality rates are shown. Antimicrobial susceptibility tests were studied in breakthrough yeast infections, and most of the agents were found to be fluconazole sensitive. In our study, parameters showing host immunosuppression were found to be associated with breakthrough invasive fungal infection. Additionally, it is the first study to show that the use of FLAG-IDA/ATG chemotherapies, long engraftment period after BIT, and lymphopenia are associated with b-IFI.

Keywords: Breakthrough invasive fungal infection, resistance, risk factors, mortality

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
ATG	: Anti Timosit Globulin
BAL	: Bronkoalveoler Lavaj
BDG	: β -D-Glukan
b-İFİ	: Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
br-İA	: Breakthrough İnvazif Aspergilloz
br-İK	: Breakthrough İnvazif Kandidiyazis
br-İM	: Breakthrough İnvazif Mukormikoz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
ECİL	: Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı (<i>European Conference on Infections in Leukemia</i>)
ECMM	: Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (<i>European Confederation of Medical Mycology</i>)
EORTC-MSG	: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu / İnvaziv Mantar Enfeksiyonları İş Birliği Grubu ve Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikoza Çalışma Grubu (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group</i>)
ESCMID	: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>)
FLAG-IDA	: Fludarabin-Sitarabin-İdarubisin
GM	: Galaktomannan

GM-LFA	: Galaktomannan-Lateral akış testi
GVHD	: Graft-Versus-Host Hastalığı
HCT-CI	: Hematopoetik hücre transplantasyonu-Spesifik Komorbidite İndeksi
HEPA	: High-Efficient-Particulate-Air
HL	: Hodgkin Lenfoma
HLA	: Human Leucocyte Antigen
İA	: İnvaziv Aspergilloz
İFİ	: İnvaziv Fungal İnfeksiyon
İM	: İnvaziv Mukormikoz
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
L-amb	: Lipozomal Amfoterisin-B
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
MİK	: Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MM	: Multipl Myelom
MRI	: Manyetik rezonans görüntüleme
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
ODI	: Optik yoğunluk indeksi
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PET-BT	: Pozitron emisyon tomografisi-Bilgisayarlı tomografi
PS	: Performans Skoru

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. İnvaziv aspergilloz radyolojik bulgular.....	14
Şekil 2.2. Dissemine mukormikoz.....	17
Şekil 2.3. Breakthrough kandidemi infeksiyonu pre-emptif tedavi algoritması.....	32
Şekil 2.4. Breakthrough küf infeksiyonu pre-emptif tedavi algoritması	32
Şekil 4.1. Hastaların hematolojik malignite türleri.....	36
Şekil 4.2. Hastaların invazif fungal infeksiyon türü	37
Şekil 4.3. Hastaların tanı yılları ve ayları	37
Şekil 4.4. Breakthrough invazif fungal infeksiyon etken dağılımı	46
Şekil 4.5. Antifungal ajana göre b-İFİ gelişim sıklığı	49
Şekil 4.6. b-İFİ genel sağkalım eğrisi.....	61
Şekil 4.7. b-İFİ ve non b-İFİ genel sağkalım eğrisi.....	62
Şekil 4.8. b-İFİ türüne göre genel sağkalım	62

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. EORTC/MSG-2019 Küfler için kanıtlanmış İFİ kriterleri.....	4
Tablo 2.2. EORTC/MSG-2019 Mayalar için kanıtlanmış İFİ kriterleri.....	4
Tablo 2.3. EORTC/MSG-2019 İFİ Konak Kriterleri	5
Tablo 2.4. EORTC/MSG-2019 İFİ Klinik ve Mikolojik Kanıt Kriterleri	5
Tablo 2.5. İnvazif Fungal İnfeksiyon Risk Faktörleri	8
Tablo 2.6. Hematolojik malignite ve profilaksi önerileri	19
Tablo 2.7. Antifungal ajanların farmakokinetik özellikleri.....	21
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	36
Tablo 4.2. Hastaların nakil ile ilgili özellikleri.....	38
Tablo 4.3. Hastaların kemoterapi rejimleri.....	39
Tablo 4.4. Hastaların aldıkları KT ajanları.....	40
Tablo 4.5. Hastaların nötrofil durumları.....	41
Tablo 4.6. Hastaların antifungal tedavileri	41
Tablo 4.7. Hastaların eşlik eden Covid-19, CMV, HSV ve solunum yolu diğer viral etkenler PCR durumları	42
Tablo 4.8. Hastalara eşlik eden bakteriyemi durumu	42
Tablo 4.9. Hastaların ek hastalıkları.....	43
Tablo 4.10. Hastaların İFİ tutulum tipi.....	43
Tablo 4.11. Hastaların İFİ tanısı kanıt düzeyi	44
Tablo 4.12. Hastaların İFİ tanı anındaki CRP ve PCT değerleri	44
Tablo 4.13. Hastaların sonlanımları ve takip süresi	44
Tablo 4.14. Tüm hastaların demografik özelliklerine göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması	45
Tablo 4.15. Tüm hastaların hematolojik malignite türüne göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması.....	45
Tablo 4.16. Tüm hastaların invazif fungal infeksiyon türüne göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması.....	46
Tablo 4.17. Tüm hastaların yıllara ve aylara göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması	47

Tablo 4.18. b-İFİ hastalarında tanı öncesi ve sonrası antifungal ilaç değerlendirilmesi.....	48
Tablo 4.19. Tüm hastaların nakil ile ilgili özelliklerine göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.20. Tüm hastaların kemoterapi rejimleri ile ilgili özelliklerine göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması	51
Tablo 4.21. Tüm hastaların kullandıkları KT ajanlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.22. Tüm hastaların nötrofil durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması	54
Tablo 4.23. b-İFİ ve non b-İFİ gruplarında tedavi için kullanılan antifungal ajanların karşılaştırılması	55
Tablo 4.24. Tüm hastaların profilaktik antifungal ilaç kullanım durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması	55
Tablo 4.25. Tüm hastaların eşlik eden Covid-19, CMV, HSV ve solunum yolu diğer etken PCR durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması	56
Tablo 4.26. İFİ'ye eşlik eden bakteriyemi durumuna göre b-İFİ gelişme durumunun değerlendirilmesi	57
Tablo 4.27. Tüm hastaların ek hastalıklarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması	58
Tablo 4.28. Hastaların İFİ tutulum şekline göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması	59
Tablo 4.29. b-İFİ gelişme durumuna göre tanı anındaki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması	59
Tablo 4.30. b-İFİ grubunda 4 /12 haftalık mortalite ve kontrol grubu ile karşılaştırılması	60
Tablo 4.31. b-İFİ gelişimi ve sağkalım karşılaştırılması	60
Tablo 4.32. b-İFİ kanıt düzeyi ve sağkalım karşılaştırılması	60
Tablo 4.33. b-İFİ etkenlerine göre sağkalım düzeyinin karşılaştırılması	61
Tablo 4.34. b-İFİ ve kontrol grubunda <i>Candida</i> suş dağılımı	63
Tablo 4.35. <i>Candida</i> suşlarının duyarlılık ve direnç profili	63
Tablo 4.36. Kandidemi hastalarında nötrofil durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması.....	65

Tablo 4.37. Kandidemi hastalarında SVK, TPN ve mukozit varlığına göre breakthrough kandidemi gelişme durumunun karşılaştırılması	65
Tablo 4.38. Aspergilloz hastalarında nötrofil durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması.....	66
Tablo 4.39. Mukormikoz hastalarında hematolojik malignite türüne göre br-İM gelişme durumunun karşılaştırılması	68



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hematolojik malignite ile takipli hastalar, immünsüpresyon nedeniyle invazif fungal infeksiyon (İFİ) açısından yüksek risklidir. Bu hasta gruplarında mortalite ve morbiditeyi azaltmak için antifungal profilaksi, ampirik/ pre-emptif tedaviler uygulanmaktadır. Hematopoetik nakil alıcılarında nakilden sonraki bir yılda kümülatif proven-propable İFİ insidansı %7-9 arasında bildirilmiştir. Hematoloji hastalarında antifungal profilaksi pratiği sonrası İFİ etken dağılımı farklılaşmıştır. Profilaksi öncesi *Candida* sık gözlenirken, profilaksi sonrası *Aspergillus* başta olmak üzere küfler baskın hale gelmiştir (1).

Bu tedavi/profilaksi yaklaşımları, İFİ insidansını azaltsa bile breakthrough invazif fungal infeksiyon (b-İFİ) insidansında artışa yol açmıştır. b-İFİ spektrum dışı bile olsa bir antifungal ajana maruziyet sırasında gelişen fungal infeksiyon olarak tanımlanır.

Küf aktif profilaksi alan AML hastalarında yapılan bir meta-analizde b-İFİ insidansı vorikonazol alanlarda %3.2, posakonazol alanlarda %4.8, itrakonazol alanlarda %6.4 olarak bildirilmiştir.(2) b-İFİ etken dağılımı önceki aldığı antifungal ajana, risk faktörlerine göre değişmektedir. En sık b-İFİ etkeni küflerdir; küflerden en sık *Aspergillus*, mayalardan en sık *Candida* etken olarak bildirilmektedir (3,4).

b-İFİ gelişiminde en önemli faktör konak immünsüpresyonudur. Uzun ve derin nötropeni, akut lösemi, GVHD, mukozit, kortikosteroid alımı bazı çalışmalarda b-İFİ için risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, antifungal ilaca maruziyet sonrası gelişen antifungal direnç, kaynak kontrolünün sağlanamaması, uygunsuz antifungal ilaç seçimi, antifungal ajanın etkin plazma/doku konsantrasyonuna ulaşamaması, damar içi kataterlerde biyofilm oluşturan fungal organizmalara etkili antifungal tedavinin verilmemesi tanımlanan diğer önemli risk faktörleridir (5).

b-İFİ etken dağılımını ve direnç profilini belirlemek uygun tanı yöntemleri ile mümkündür. Ancak b-İFİ tanısı; serolojik, moleküler ve kültür gibi tanı yaklaşımlarının antifungal tedavi altında duyarlılığının azalması nedeni ile zordur. b-İFİ şüphesinde

duyarlılığın artırılması için çoklu tanı seçeneğinin birlikte kullanılması önerilmektedir (6).

Hematoloji hastalarında invazif fungal infeksiyona bağlı mortaliteyi azaltmak için erken tedavi çok önemlidir. b-İFİ risk faktörlerini, etkenleri, direnç profilini belirlemek erken tedavi revizyonunu sağlayacaktır. Bu çalışma ile merkezimizde Ocak 2017 ile Aralık 2022 tarihleri arasında invazif fungal infeksiyon tanısı alan hastalarda b-İFİ gelişim sıklığını, etkenlerini, konağa, fungal etkene ve iyatrojenik sebeplere bağlı risk faktörlerini belirlemeyi ve breakthrough gelişmeyen fungal infeksiyon hastaları ile karşılaştırmayı ayrıca b-İFİ tanısı sonrası uygulanan tedavi stratejilerini, mortalite/sağkalım oranlarını değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnvaziv Fungal İnfeksiyon Tanımları

Hematolojik malignite ile takipli hastalarda yeni kemoterapi seçenekleri, kemik iliği transplantasyon sıklığının artması, transplantasyon öncesi hazırlık rejimlerinin yoğun immünsüpresyon oluşturması nedeni ile invazif fungal infeksiyon insidasında artış gözlenmiştir. İnvaziv fungal infeksiyon (İFİ) tanımlamaları 2002’de Avrupa Kanseri/İnvaziv Mantar İnfeksiyonları Araştırma ve Tedavi Grubu-Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları ve Alerji Mikozlar Çalışma Grubu (EORTC/MSG, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group) tarafından belirlenmiş olup en son 2019’da revize edilmiştir (7,8). Bu konsensusta üç temel tanımlama yapılmıştır.

1. **Kesin (Proven) İFİ:** İlgili bölgeden alınan dokunun histopatolojik incelenmesi, steril materyal veya kan kültürü, *Cryptococcus neoformans* için seroloji, moleküler testler ile dokuda mantarın gösterilmesini tanımlar. Küfler ve mayalar için kanıtlanmış İFİ kriterleri Tablo 2.1 ve Tablo 2.2’de gösterilmektedir.
2. **Muhtemel (Propable) İFİ:** Mikolojik kanıt, en az bir konak faktörü ve klinik özelliğin eşlik etmesini tanımlar.
3. **Olası (Possible) İFİ:** İFİ ile ilgili kliniğin ve konakçı faktörün olduğu ancak mikolojik kanıtın olmadığı durumu tanımlar. Klinik özellikler, konak faktörleri ve mikolojik kanıt kriterleri Tablo 2.3 ve Tablo 2.4’te gösterilmiştir.

Tablo 2.1. EORTC/MSG-2019 Küfler için kanıtlanmış İFİ kriterleri

Mikroskopik Analiz/ Steril materyal	İğne aspirasyonu ya da biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde doku hasarını gösteren hif ya da melanize maya benzeri formların görülmesi
Kültür/ Steril materyal	Bronkoalveoler lavaj (BAL) sıvısı, paranazal ya da mastoid sinüs boşluğu ve idrar dışında klinik ya da radyolojik olarak anormal steril vücut bölgelerinden steril koşullarda alınan örnekte küf üremesi
Kan	Uyumlu bir bulaşıcı hastalık sürecinde kan kültüründe küf oluşması
Seroloji	Uygulanamaz
Doku PCR	Formalinle sabit parafine gömülü dokuda küfler görüldüğünde DNA dizilimi ile birlikte PCR ile mantar DNA'sının amplifikasyonu

Tablo 2.2. EORTC/MSG-2019 Mayalar için kanıtlanmış İFİ kriterleri

Mikroskopik Analiz/ Steril materyal	Normalde steril kabul edilen vücut bölgelerinden alınan (muköz membranlar dışında) iğne aspirasyonu ya da biyopsi materyalinin histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopik incelemesinde doku hasarını gösteren hif ya da maya benzeri yapıların görülmesi
Kültür/ Steril materyal	Enfeksiyöz hastalık sürecinde klinik ya da radyolojik olarak anormal bulunan, normalde steril olan vücut bölgesinden steril şartlarda örnekte maya üremesi
Kan	Maya (örneğin <i>Cryptococcus</i> veya <i>Candida</i> türleri) veya maya benzeri mantarlar (örneğin <i>Trichosporon</i> türleri) veren kan kültürü
Seroloji	Beyin omurilik sıvısı (BOS) veya kanda kriptokok antijeni pozitifliği kriptokokozu doğrular
Doku PCR	Formalinle sabit parafine gömülü dokuda mayalar görüldüğünde PCR ile mantar DNA'sının amplifikasyonu

Tablo 2.3. EORTC/MSG-2019 İFİ Konak Kriterleri

Konak Faktörleri
İnvaziv mantar hastalığının başlangıcı ile geçici olarak ilişkili yakın zamanda nötropeni öyküsü (<500 nötrofil / mm ³ , 10 gün)
Hematolojik malignite
Allojenik kök hücre nakli alıcısı olma
Solid organ nakli alıcısı olma
Son 60 gün içinde ≥ 3 hafta süreyle 0,3 mg / kg kortikosteroid terapötik dozunda kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı (alerjik bronkopulmoner aspergillozlu hastalar hariç)
Son 90 gün içinde kalsinörin inhibitörleri, tümör nekroz faktörü-a blokerleri, lenfosit özgül monoklonal antikorlar, immünoşüpresif nükleozid analogları gibi diğer bilinen T hücre immünoşüpresanlarla tedavi
İbrutinib gibi Bruton tirozin kinaz inhibitörleri gibi bilinen B hücresi immünoşüpresanlarla tedavi
Kalıtsal ciddi immün yetmezlik (kronik granümatöz hastalık, STAT 3 eksikliği veya şiddetli kombine immün yetmezlik gibi)
Steroidlerle birinci basamak tedaviye yanıt vermeyen bağırsak, akciğerler veya karaciğeri içeren grade III veya IV akut graft versus-host hastalığı

Tablo 2.4. EORTC/MSG-2019 İFİ Klinik ve Mikolojik Kanıt Kriterleri

Klinik Özellikler
Pulmoner Aspergilloz
Bilgisayarlı Tomografi (BT)'de sıralanan 4 paternden en az birinin olması • Halo belirtisi olan veya olmayan yoğun ve iyi sınırlı lezyon(-lar) • Hava hilal işareti • Kavite • Kama şeklindeki ve segmental veya lobar konsolidasyon
Diğer pulmoner küf hastalıkları
Pulmoner aspergillozda olduğu gibi ters bir halo işareti
Trakeobronşit
Bronkoskopik analizde görülen trakeobronşiyal ülser, nodül, psödomembran, plak veya eskar
Sino-nazal hastalıklar
• Akut lokalize ağrı (göze yayılan ağrı dahil) • Siyah eskarlı burun ülseri • Paranasal sinüsten orbita da dahil olmak üzere kemik bariyerleri boyunca uzanım
Santral sinir sistemi enfeksiyonu
• Görüntülemeye odaksal lezyonlar • Manyetik rezonans görüntüleme veya BT'de meningeal kontrastlanma
Mikolojik Kanıt
Balgam, BAL, bronşiyal fırça veya aspirattan kültürle elde edilen <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Scedosporium</i> türleri veya <i>Mucorales</i> gibi herhangi bir küf
Balgam, BAL, bronşiyal fungal elementlerin mikroskopik tespiti
Trakeobronşit
• BAL veya bronşiyal fırça kültürü ile elde edilen aspergillus • BAL veya bronşiyal fırçadaki mantar öğelerinin mikroskopik tespiti küfe işaret eder

Sadece Aspergilloz
Galaktomannan antijeni
Plazma, serum, BAL veya BOS'da antijen tespit edilmesi, aşağıdakilerden herhangi biri:
• Tek serum veya plazma: ≥ 1.0 • BAL sıvısı: ≥ 1.0 • BOS: ≥ 1.0
<i>Aspergillus PCR, aşağıdakilerden herhangi biri:</i>
• Plazma, serum veya tam kan 2 veya daha fazla ardışık PCR testi pozitifliği • BAL sıvısı 2 veya daha fazla çift PCR testi pozitifliği • Plazma, serum veya tam kanda en az 1 PCR testi pozitifliği ve BAL sıvısında 1 PCR testi pozitifliği

2.2. Hematolojik Malignite ile Takipli Hastalarda İFİ Epidemiyolojisi

Gelişen kemoterapi seçeneklerine rağmen hematolojik malignite ile takipli hastalarda mortalite ve morbidite yüksek seyretmektedir. Bu hastalar aldıkları yoğun immünsüpresif tedavi nedeni ile toplum ile karşılaştırıldığında invazif fungal infeksiyon açısından daha yüksek risk altındadırlar (9).

Flukonazol profilaksisi öncesi baskın İFİ etkeni *Candida* türleri iken profilaksi sonrasında *Aspergillus* türleri baskın hale gelmiştir. 1999 ile 2003 yılları arasında çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında hematopoetik kök hücre nakli yapılan hastalarda İFİ insidansı %3.7 olarak tespit edilmiştir. İFİ tanılı hastaların %2.8' i küflere, % 0.9' u mayalara bağlı tanı almıştır. Bu çalışmada etiyolojide en sık görülen fungus; küflerden *Aspergillus*, mayalardan *Candida* olarak tespit edilmiştir (10). 2001-2006 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde Organ Nakli İlişkili Enfeksiyon Sürveyans Ağı (TRANSNET, *Transplant-Associated Infection Surveillance Network*) veri tabanı kullanılarak yapılan çalışmada kemik iliği transplantasyonu (KİT) alıcılarında İFİ insidansı benzer şekilde %3.4 olarak saptanmıştır, İFİ'lerin % 43'ünü invazif aspergillozis , %28'ini invazif kandidiyazis, % 8'ini zigomikozis oluşturmuştur. *Candida* infeksiyonlarının %70'inde non-albicans suşlar etken bulunmuştur (11). İspanyol Nakil İlişkili Enfeksiyon Ağı (RESİTRA, *Spanish Network of Infection in Transplantation*) veri tabanı kullanılarak yapılan çalışmada 2003-2005 yılları arasında 1318 hematopoetik kök hücre nakil alıcısında İFİ insidansı %6,68 bulunmuştur. Diğer çalışmalara benzer şekilde en sık İFİ nedeni *Aspergillus* olup, *Candida* türlerinde non-albicans türler baskındır(12). 2004 ile 2007 yılları arasında yapılan çok merkezli

Prospektif Antifungal Çalışma Birliği (PATH, *Prospective Antifungal Therapy Alliance*) raporunda 250 İFİ epizotunun %59.2'sini invazif aspergillozis, %24.8'ini invazif kandidiyazis, %7.2'sini zigomikozis oluşturmuştur. İnvazif kandidiyazis vakalarının %75.8'i non-albicans *Candida* türleri olup, *Candida glabrata* en sık, *Candida krusei* ikinci sıklıkta görülmüştür (13). Asya'dan 8 ülkenin katılımı ile 2012-2014 yılları arasında yapılan çok merkezli prospektif çalışmada 412 İFİ atağının %65.9'unu invazif aspergillozis, %26.7'sini invazif kandidiyazis oluşturmuştur. Bu çalışmada İFİ epidemiyolojisi Batı merkezleri ile benzer bulunmuştur (14).

Kore'de allojenik KİT yapılan hastalarda invazif fungal infeksiyon epidemiyolojisini araştıran çalışmaya göre erken engraftman sonrası dönemde (<40 gün) İFİ için risk faktörleri; HLA(Human Leukocyte Antigen) uyumsuz donör ile transplantasyon, eşlik eden kronik hastalık olması ve üç haftadan uzun nötropenidir. Nakilden sonraki 41-100 gün arası İFİ risk faktörleri immünsüpresif tedaviye refrakter graft versus host hastalığı (GVHD) ve CMV reaktivasyonudur. 100 gün sonraki dönem için ise sekonder nötropeni, ağır GVHD, GVHD tedavisinde TNF-alfa inhibitörleri kullanılması İFİ ile ilişkilendirilmiştir (15). Liu ve arkadaşlarının 2002-2013 yılları arasında Asya'da 421 KİT hastasında yaptığı retrospektif çalışmada transplantasyon sonrası İFİ insidansı %7.4 bulunmuştur. Nakil sonrası İFİ ortanca günü 139. gündür. Transplantasyon öncesi risk faktörleri, özgeçmişinde İFİ ve tip 2 diyabetes mellitus öyküsü, Avrupa Kan ve Kemik İliği Nakli Derneği (EBMT) risk skoru>2 olması olarak gösterilmiştir. Transplantasyon sonrası risk faktörleri ise grade 3-4 akut GVHD, kronik GVHD, yüksek doz steroid kullanılmasıdır(16). Ototolog KİT alıcılarında İFİ insidansı allojenik KİT'e göre daha düşüktür. Çin'de yapılan çok merkezli gözlemsel çalışmada allojenik KİT alıcılarında İFİ insidansı %9 saptanırken, otolog KİT alıcılarında %4.5 saptanmıştır (17). Finlandiya'da 1188 otolog KİT alıcısında yapılan çalışmada İFİ insidansı %1.5 saptanırken, allojenik nakile benzer şekilde en sık invazif aspergillozis (%0.8), ikinci sırada (%0.3) invazif kandidiyazis gözlenmiştir (18).

Hematolojik malignite ile takipli hastalarda diğer İFİ risk faktörleri Tablo-5'te belirtilmiştir(19).

Tablo 2.5. İnvazif Fungal İnfeksiyon Risk Faktörleri

Yüksek risk: İFİ insidansı > %10	Nötrofil sayısının >3 hafta boyunca <100 veya >5 hafta boyunca <500 seyretmesi
	Graft versus host hastalığı
	Kortikosteroid >2 mg/kg prednizolon eşdeğeri >2 hafta süresince alması
	Yüksek doz sitarabin kullanımı
	Tedaviye dirençli Kronik Lenfositik Lösemi veya Lenfoma tedavisinde Fludarabin kullanımı
	Alemtuzumab kullanımı
	Akut Lenfositik Lösemi
Orta risk: İFİ insidansı = %10	Akut Miyeloid Lösemi
	Nötrofil sayısının 100-500 aralığında 3-5 hafta aralığında devam etmesi
Düşük risk: İFİ insidansı < %10	Otolog kemik iliği nakli Lenfoma

2.2.1. İnvazif Kandidiyazis Epidemiyolojisi

Bağırsaklarda kolonize olan *Candida* türleri; translokasyon ya da laparotomi sonrası anastomoz sızıntısı aracılığıyla lokal/ derin yerleşimli enfeksiyona veya kandidemiye neden olmaktadır. Kalıcı intravasküler kataterleri olan hastalarda bağırsak ya da cilt florası kaynaklı kandidemi ise kataterin kolonizasyonuna ve biyofilm oluşumuna neden olur. Biyofilm kaynaklı persistan kandidemi; akciğer, karaciğer, göz, dalak, kemikte sekonder metastatik enfeksiyonların oluşumuna zemin hazırlamaktadır (20).

Hematoloji hastalarında invazif kandidiyazis (İK) bazı risk faktörleri ile ilişkilendirilmiştir. Lökopeni, yakın zamanlı steroid ve kemoterapi kullanımı, santral katater varlığı bunlardan bazılarıdır (21). Flukonazol profilaksisi *C. glabrata* ve *C. krusei* kandidemisi için risk faktörü olarak tanımlanmıştır, aynı çalışmada katater ilişkili fungemi ise *C. parapsilosis* ile ilişkili bulunmuştur (22). İspanya ve İtalya’ da 2008-2010 yılları arasında yapılan çok merkezli bir çalışmada, kandidemi epizotları en sık dahiliye ünitesinde gözlenmiştir, cerrahi ve yoğun bakım üniteleri ise diğer sık izlenen yerlerdir. En yüksek mortalite oranı, hematoloji hasta grubunda (%59.6) görülmüştür(23). Brezilya’da 1995-2003 yılları arasında yapılan retrospektif kohort çalışmasında kandidemi, en sık akut lösemi hasta grubunda gözlenmiştir; ayrıca bu hastalarda nötropeni ve steroid kullanımının daha sık olduğu belirtilmiştir (24). 1997-

2004 arasında hematoloji hastalarında yapılan çalışmada kandidemi saptanan hastaların çoğu akut lösemi ile takipli olup mortalite hızı %15 bulunmuştur (25).

KİT alıcılarında yapılan bir çalışmada; yaş, GVHD ve donör uyumsuzluğunun kandidemi riskini artırdığı belirtilmiştir. Hızlı engraftmanın ise kandidemiden koruduğu gözlenmiştir (26). Özellikle anaerobik etkili geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı bağırsakta kandida kolonizasyonunu artırır, sitotoksik kemoterapi ajanlarının da kullanılmasıyla bağırsak mukozası hasarlanır, sonuç olarak emilim azalır, geçirgenlik artar. Bu tablonun olduğu hastalar, invazif kandidiyazis için yüksek risk grubunu oluşturur (27). Remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan akut miyeloid lösemi (AML) hastalarına oral bir pentoz olan D-ksiloz verilmiş, seri serum D-ksiloz düzeyi ölçümü yapılmış, nötropenik enterokolit ile kandidemi ve D-ksiloz malabsorbsiyonu ilişkili bulunmuştur (28).

KİT alıcılarında nakilden sonraki 40 gün erken faz, 40-100 gün geç faz, 100 gün sonrası çok geç faz olarak tanımlanır (29). Kandida genelde erken fazda etken olarak saptanırken, küfler genellikle geç fazda etkindir. Japonya’da 26.236 allojenik hematopoetik hücre nakli olan hastada yapılan çalışmada 1 yıllık kandidemi kümülatif insidansı %1.8 bulunmuştur. 469 kandidemi epizotunun 276’sı erken fazda, 121’i geç fazda, 64’ü çok geç fazda gözlenmiş olup, nakil sonrası geçen medyan süre 29 gün olmuştur. Erken fazda kandidemi riskini artıran grade 3-4 Akut GVHD, Hematopoetik hücre transplantasyonu-Spesifik Komorbidite İndeksi (HCT-CI) skorunun >3 olması, Performans Skorunun (PS)>2 olması olarak bulunmuştur. Geç fazda kandidemi riskini artıran durumlar; hastalık relapsı, grade 3-4 akut GVHD, HLA uyumsuz donörden nakil yapılması olarak tanımlanmıştır. Çok geç fazda kandidemi riskinin ise kronik GVHD, grade 3-4 akut GVHD ile arttığı gösterilmiştir (30)

2.2.2. İnvazif Aspergilloz Epidemiyolojisi

Aspergillus türleri doğada yaygın olarak bulunan saprofitlerdir. Toprak, ev tozu, çürümüş bitki ve inşaat malzemeleri gibi çeşitli kaynaklardan ortaya çıkarlar. *A. fumigatus* Amerika ve Avrupa’da insanda en sık hastalık yapan tür iken, *A. flavus*, bazı Asya ülkelerinde rino-orbita-serebral infeksiyonlarda yaygınlık kazanmaktadır(31).

Aspergillus’un yaşam döngüsü havaya kolayca dağılan konidyum (eşeysiz spor) üretimi ile başlar. İnsandaki infeksiyonun en sık yolu bu konidyumların solunması, bronşiol ve alveollerde birikmesidir. Sağlıklı bireylerde mukosilyer aktivite ile

uzaklaştırılamayan konidiler alveolar makrofajların fagositozu ile uzaklaştırılır. Alveolar makrofajların proinflamatuvar yanıtı tetiklemesi ile nötrofillerin bölgeye migrasyonu sağlanır. Konidyumların hiflere dönüşmesinden sonraki esas savunmayı nötrofiller gerçekleştirir(32). İmmünsüprese hastalarda ise konak bağışıklığının bu cevabı verememesi invazif aspergilloz (İA) kliniğine neden olmaktadır.

İA, hematoloji hastalarında özellikle *Aspergillus fumigatus* olmak üzere *A.niger*, *A.terreus*, *A.flavus*'un da etken olduğu önemli bir fırsatçı enfeksiyondur(33).

Hematoloji hastalarında aspergilloz ve çevre maruziyeti ilişkisini inceleyen 4 yıllık prospektif bir çalışmada HEPA filtreli olmayan hasta odaları, nazokomiyal invazif aspergilloz insidansında ve çevrede fungal kontaminasyon oranında artış ile ilişkili bulunmuştur.(34) Hematoloji hastalarında invazif aspergilloz için tanımlanmış en önemli risk faktörü uzamış nötropenidir.(35) Sitotoksik kemoterapi rejimi, steroid alım öyküsü ve granülosit fonksiyon bozukluğu tanımlanmış diğer risk faktörleridir (36–38). AML ve miyelodisplastik sendrom (MDS) ile takipli hastalarda derin ve uzun nötropeni en önemli risktir. Bu hasta gruplarında bazı serilerde %24 İA insidansı bildirilmiştir. En çok indüksiyon kemoterapisi sonrası aplazi döneminde ortaya çıkmaktadır (39). Akut lenfosit lösemi (ALL), AML'ye göre İA açısından daha az risklidir. ALL hastalarında yapılan çalışmalarda invazif küf enfeksiyon insidansının %2.2 ile %15.4 arasında değiştiği belirtilmiş, en çok İA gözlemlendiğini raporlamıştır (40). B hücre fonksiyonunu etkileyen bruton-kinaz inhibitörü ibrutinib kullanımı serebral tutulumlu invazif aspergilloz ile ilişkilendirilmiştir (41).

Hematopoetik nakil alıcılarında invazif aspergilloz için başlıca risk faktörleri; ileri yaş, hazırlık rejimi türü, steroid alımı, altta yatan hematolojik hastalık türü, nötropeni süresi, lenfopeni, GVHD ve CMV hastalığıdır (42,43). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2001-2006 yılları arasında 875 KİT alıcısı, Organ Nakli İlişkili Enfeksiyon Sürveyans Ağı veri tabanından fungal enfeksiyonlar açısından incelenmiştir. KİT sonrası ortalama günleri İK için 66, İA için 99. günler bulunmuştur. *A. fumigatus*, *Aspergillus* vakalarının %43'ünü oluşturmaktadır. Bir yıllık sağkalıma bakıldığında en düşük sağkalım *Fusarium* (%6,3) ikinci sırada *Aspergillus* (%25.4) türleri ile ilişkilidir.(11) AML ile takipli hastalarda İA riskinin en fazla indüksiyon kemoterapisi döneminde olduğu bilinmektedir. Refrakter ve relaps hastalığı olanlar risk açısından ikinci sıradadır, en az riskin ise konsolidasyon tedavisi alan AML hastalarında olduğu belirtilmiştir (44,45).

Marr ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada KİT sonrası erken (0-40) ve geç (40-180) dönem İA için risk faktörleri araştırılmıştır. Erken dönem İA riskini HLA uyumlu donörden transplantasyonun azalttığı; gecikmiş nötrofil engraftmanı, CMV hastalığı ve kordon kanı naklinin ise artırdığı belirtilmiştir. Akut GVHD, CMV hastalığı, lenfopeni, nötropeni ve solunum yolu virüs infeksiyonlarının geç dönem İA riskini artırdığı belirtilmiştir. Transplantasyon sonrası (>6 ay) görülen İA ile kronik GVHD ve CMV hastalığı ilişkili bulunmuştur (46)

2.2.3. İnvazif Mukormikozis Epidemiyolojisi

Zygomycete sınıfı mantarlardan insanda hastalık etkeni olanlar *Mucorales* ve *Entomophthorales* takımında yer alırlar. Mukormikoz (zigomikoz) *Mucorales* takımına ait küf mantarların neden olduğu bir infeksiyondur. *Mucorales* takımında bulunan *Mucoraceae/Absidiaceae* takımında bulunan cinsler: *Absidia*, *Apophysomyces*, *Mucor*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus*’dur(47,48). Mukormikoz olgularının yaklaşık olarak yarısı *Rhizopus* türleri kaynaklıdır. *Zygomycetes* sınıfı küf mantarları dünyada yaygındır. Toprak, çürümüş bitki ve organik materyalde bulunur. İnsanlara geçiş yolları solunum, sindirim ve deri yolu ile(48) *Mucorales* takımı hızlı çoğalır, sporangiospor formu hızlı aereosele olur, bu özellik inhalasyon yolu ile konağa ulaşmasını sağlar. Anjiyoinvazif hif formu ise doku invazyonunu ve yayılımını sağlar (49).

Hemotoloji hastalarında 1990’lardan sonra zigomikoz insidansı artmaktadır. Hematolojik malignite ile takipli hastalarda daha çok pulmoner mukormikoz görülür, diyabetes mellitusla takipli hastalarda ise rinosinüzit tutulumu yaygındır(50). Tanımlanmış risk faktörleri; vorikonazol profilaksisi, GVHD varlığı, yüksek doz steroid uygulanması ve nötropenidir (51). 2002-2004 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde yapılan gözlemsel vaka kontrol çalışmasında 27 mukormikoz hastasının yarısı akut lösemi yarısı allojenik KİT alıcısı olup, izolatların %74’ü *Rhizopus* cinsi olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada diyabetes mellitus, vorikonazol profilaksisi ve malnütrisyon zigomikoz için bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir (52).

Marr ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada invazif fungal infeksiyonların %4.2’sini oluşturduğu belirtilmiş, görülme sıklığının arttığı vurgulanmıştır. Yine bu çalışmada KİT alıcılarında transplantasyondan sonra geç dönemde görüldüğü gözlenmiş olup, ortalama gün 90. gün olarak bulunmuştur. Çoklu transplantasyon, GVHD risk faktörü olarak belirtilmiştir. Bir yıllık sürvi hızı % 20 olup, düşük izlenmiştir (53).

Diğer çalışmalarda KİT alıcılarında zigomikoz için risk faktörleri; uzamış nötropeni, HLA uyumsuz/ akraba dışı nakil yapılması, steroid alımı, aşırı demir yüklenmesi olarak belirtilmiştir (53,54)

2.2.4. Nadir İFİ Etkenlerinin Epidemiyolojisi

Fusarium türleri sağlıklı kişide deri ve yumuşak doku infeksiyonları yaparken immünsüpresif hastalarda dissemine invazif hastalık tablosu oluşturur. Uzamış, derin nötropeni ve T hücre immün yetmezliği risk faktörleri olarak belirtilmiştir(55). Brezilya’da hematolojik maligniteli hastalarda İFİ epidemiyolojisini inceleyen çalışmada sıklığı % 1.6 olarak belirtilmiştir (56). *Trichosporon* türleri ve *Saprochaete capitatum* hematolojik maligniteli hastalarda etken olan diğer nadir mayalardır. Her iki etken için invazif hastalık risk faktörü nötropenidir. *Trichosporon* türleri ve *S. Capitatum* için İtalya’da yapılan bir çalışmada akut lösemili hastalarda insidansı sırasıyla %0.4 ve %0.5, mortalite hızı %77 ve % 55.7 olarak tespit edilmiştir (57)

2.3. İnvazif Fungal İnfeksiyon Klinik Tabloları

2.3.1. İnvazif Aspergilloz

Klinik

İA semptomları spesifik değildir, bu nedenle hasta bazlı risk sınıflaması yapmak, riskli hastalarda erken tanı ve tedavi planlamak önemlidir. Antibiyoterapiye rağmen devam eden ateş, İA’nın ilk ve belki tek semptomu olabilir. Öksürük, balgam, plöretik göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi pulmoner tutulumuna dönük semptomlar olabilir.

Tanı Yaklaşımları

Radyoloji

Anjiioinvazif patern ve hava yolu invazif patern şeklinde iki şekilde tomografi görüntüsü vardır.

Anjiioinvazif paternde hiflerin damar duvarına penetrasyonu, fungal trombüslerin oluşması, nekroz ve hematojen yayılım söz konusudur. Bu dönem, ciddi nötropeni ile ilişkilendirilmiştir. Erken dönemde nodül ve etrafını çevreleyen buzlu cam, halo işareti olarak tanımlanır. Nodül; nekroz olan bölgeyi, etrafında buzlu cam ise alveolar hemorajiyi gösterir. Halo işareti İA için spesifik değildir, diğer invazif küf infeksiyonları, metastatik kanserler ve granümatöz hastalıklarda da gözlenebilir.

Nötropenin düzelmesi ile lezyonda nekrotik geri çekilme olur, hava-hilal belirtisi oluşur. Sonraki süreçte önce kalın duvarlı sonrasında ince duvarlı kavite oluşur.

Hava yolu invazif patern daha çok nötropenik olmayan hastalarda gözlenir. Endobronşial yayılım, kalınlaşmış bronş duvarları ve sentrilobuler çoklu nodül oluşumu ile tomurcuklanmış ağaç işaretini oluşturur.

İA tanısında PET-BT de bir seçenektir. Hem enfeksiyonun boyutunu değerlendirmek için hem de aktif lezyonları sekel lezyonlardan ayırt edebildiği için tedaviyi kesmek için değerlendirilebilir (58).

İA düşünülen hastaya 48-72 saat içinde kontrendikasyonu yoksa bronkoskopi yapılmalıdır.

Mikroskopi/ Kültür

BAL sıvısı, balgam, trakeal aspirat gibi örneklerde direkt mikroskopi yapılmalıdır. Mikroskopide paralel duvarlı, 45 derece açı ile dallanan hifler şeklinde görülür. Kültür için sabouraud dekstroza agar, patates dekstroza agar başlıca kullanılan besiyerleridir. Örnek nemli ortamda 25 derecede 21 gün bekletilmelidir. Tür ve duyarlılık imkânı verdiği için kültür önemli bir tanı aracıdır.

Seroloji

Galaktomannan enzim immün testi: Galaktomannan (GM), *Aspergillus* hücre duvarının polisakkarit bir bileşenidir. GM antijen testinin serum, BAL sıvısı ve beyin omurilik sıvısında kültürden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Üretici tarafından 0,5 kesim değeri önerirken, 2019'da revize edilen EORTC-MSG kılavuzu, serum ve BAL sıvısında ≥ 1 olmasını önermiştir. Hematoloji hastalarında testin duyarlılığı %60-80 arasında bildirilmiştir, nötropenik olmayan hastalarda duyarlılık daha düşüktür. BAL sıvısında GM duyarlılığı serumla göre daha fazladır (59). Spesifik bir test olsa da *Fusarium sp.*, *Penicillium sp.*, *Alternaria sp.*, *Acremonium sp.* gibi küllerle ve dimorfik mantarlarla, çapraz reaksiyon gösterebilir. Beta laktam antibiyotiklerin kullanımı, GVHD gibi ciddi mukozal hasar yanlış pozitifliklere yol açabilir. Bazı çalışmalar GM değerinin tedavi ile erken düşüşünü iyi klinik yanıt ile ilişkilendirmişlerdir (60).

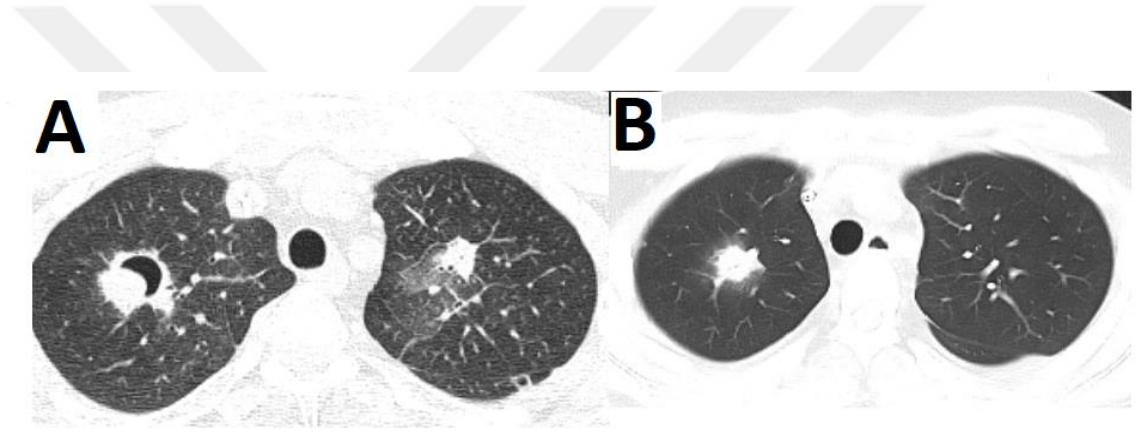
Galaktomannan “lateral flow” testi (GM-LFA): Serumda ve BAL'da *Aspergillus* GM'yi saptayan, kültüre dayalı olmayan yeni bir tanı testidir. Bu hızlı immünokromatografik test, bir saatten daha kısa sürede sonuç verebilme avantajına sahiptir (61).

(1,3)- β -D-Glukan: Serumda saptanması tanıya duyarlılık katsa da, *Aspergillus*'un yanı sıra *Candida*, *Pneumocystis* gibi pek çok mantarın hücre duvarında bulunduğu için özgüllüğü düşüktür. *Mucorales* ve *Cryptococcus* tarafından üretilmediği için yine de ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

Moleküler Yöntemler

PCR: Serum, BAL sıvısı, taze doku veya formalinle sabitlenmiş dokularda kullanılmaktadır. Duyarlılığı GM ile kombine edildiğinde %96'ya ulaşmaktadır. Özgüllüğü %100'e yakın bildirilmiştir(62). PCR'ın ek avantajı azol direncinin saptanması için dirençle ilgili mutasyon problemlerinin kullanılma olasılığıdır.

Histopatoloji: Biyopsi örneğinde doku invazyonunun gösterilmesi altın standarttır.



Şekil 2.1. İnvaziv aspergilloz radyolojik bulgular A : Hava-hilal bulgusu B: Nodül etrafında buzlu cam (Çalışmamızda yer alan hastaların görüntülemelerinden alınmıştır.)

Tedavi

Vorikonazol, Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2016 kılavuzu, Avrupa Lösemi Enfeksiyonları Konferansı (ECIL-6), Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği ve Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (ESCMID) 2017 kılavuzu tarafından İA birinci basamak tedavisi olarak önerilmektedir(63,64). Sık karaciğer toksisitesi, görsel ve nörolojik yan etkiler, siklosporin ve venetoklaks gibi ajanlarla etkileşimi gibi durumlar haricinde tolere edilebilirliği iyidir. Terapötik ilaç izlemi önerilmektedir.

Posakonazol ilk konvansiyonel İA tedavisine yanıtızsız hastalarda kullanılıp %42'lik bir başarı göstermiştir(65). Vorikonazol ile posakonazolün karşılaştırıldığı çalışmada tedavi başarısı açısından benzer bulunmuş, daha az yan etki gözlenmiştir(66).

İsavukonazol'un *Aspergillus* etkinliği vardır ve posakonazol ile karşılaştırıldığı çalışmada benzer tedavi başarısı göstermiş, daha az yan etki gözlenmiştir(67).

Lipozomal amfoterisin-B, kurtarma tedavisi olarak ya da azol profilaksisi altında gelişen İA tedavisi için önerilmektedir(68).

Ekinokandin grubunda anidulofungin ve mikafunginin İA tedavisi için yetersiz aktiviteye sahiptir. Kaspofungin ilk olarak İA birinci basamak tedavide başarısız hastalarda kullanılmış, iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak nötropenik ve KİT alıcılarında yapılan çalışmalarda beklenenin altında sonuçlar verdiği için ilk basamak tedavi olarak önerilmemektedir (69).

Kombinasyon tedavisinin, geniş ölçekli randomize çalışmalarda üstünlüğü gösterilmediği için kılavuzlar tarafından güçlü öneri düzeyinde önerilmemektedir (63,64,68). Ayrıca akciğer dışında sinüs tutulumu gibi durumlarda cerrahi debridman düşünülmelidir.

2.3.2. İnvazif Mukormikozis

Son yıllarda hematolojik malignite ile takipli hastalarda invazif mukormikoz (İM) insidansı artmıştır, *Aspergillus* dışı en sık görülen küf infeksiyonudur(70). Akut lösemi, allojenik KİT, uzun ve derin nötropeni, aşırı demir yükü ve demir yükünü azaltmak için deferoksamin kullanımı, diyabetes mellitus başlıca risk faktörleridir (71)

Klinik

Anatomik lokalizasyonlarına ve klinik belirtilerine göre invazif mukormikozun başlıca klinik formları; pulmoner, rino-orbita-serebral, dissemine ve kutanöz formdur. Hematoloji hastalarında en sık pulmoner, ikinci sırada rino-orbita-serebral, üçüncü sırada dissemine formu görülür (72). Ateş, en sık görülen bulgudur. Öksürük, nefes darlığı, göğüs ağrısı pulmoner mukormikozda semptom olabilir

Tanı Yöntemleri

Radyoloji

Ters halo işareti, plevral efüzyon, çoklu nodül (>10) pulmoner mukormikoz hastalarında İA hastalarına göre daha sık gözlenmektedir. Rino-orbita tutulumlu hastalarda BT bulguları spesifik olmamakla birlikte, mukoza kalınlaşması, paranasal sinüslerin obliterasyonu ve kemik yıkımıdır. MR'da ise sinüs ve konkalarda

kontraslanmayan mukozayı gösteren “siyah konka işareti” görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumunu MR, BT’ye göre daha iyi göstermektedir.

Mikroskopi/ Kültür

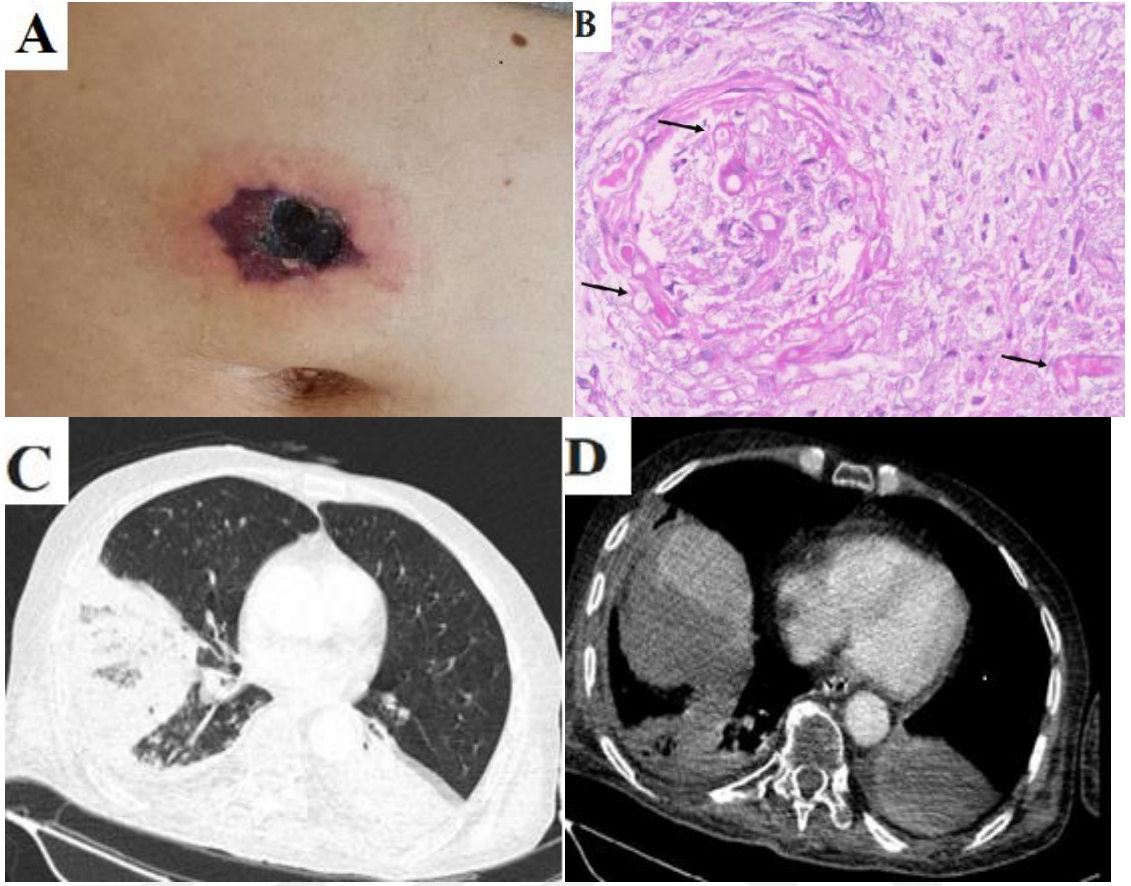
Taze materyalin doğrudan mikroskopisi, hızlı tanı koymak ve intraoperatif invazif mantar enfeksiyonu için net cerrahi sınırları belirlemek açısından önemli bir yöntemdir. Ancak fungal etkenler mikroskopi ile cins veya tür düzeyinde tanımlanamaz. Kültür, cins ve tür düzeyinde tanımlamaya ve antifungal duyarlılık testine izin verdiği için önemlidir. 37 °C’de her türlü karbonhidrat substratı üzerinde hızla büyürler, koloniler genellikle 24-48 saat içinde ortaya çıkar. Steril bir bölgeden alınan pozitif bir kültür tanıyı doğrular, steril olmayan bir bölgeden alınan pozitif kültür ise bir kontaminanttan kaynaklanabilir ve olası bir tanı koymak için klinik ve radyolojik verilerle birleştirilmelidir. Bununla birlikte kültürün duyarlılığı düşüktür. Düşük duyarlılık; invazif tanısal yöntemler sırasında hiflerin zarar görmesi, özel kültür koşulları gerektiren cinslerin varlığı, mukor-aktif antifungal ajanların yakın zamanda alımı ile ilişkilendirilmiştir (73)

Moleküler Töntemler

Erken tanı ve etkili tedavi mortaliteyi etkileyen en önemli unsurdur. Enfeksiyonu tanımlamak için bir biyobelirteç yoktur, galaktomannan, β -D-glukan mukormikoz için kullanılamaz. Histopatoloji ve kültür tanıda altın standarttır. Dokuda *Mucorales* hifleri görüldüğünde, *Mucorales* PCR bakılması da diğer bir seçenektir. Hematoloji hastalarında trombositopeni nedeni ile sık biyopsi yapılamadığından kan ve idrarda bakılan moleküler testlere yönelim olmuştur. İM’da serumda *Mucorales* DNA yükü, İA’daki serum *Aspergillus* DNA yükünden daha yüksek bulunmuştur. Yüksek özgüllük ve duyarlılığı olması aynı zamanda invazif olmayan bir yöntem olması açısından serum *Mucorales* DNA, umut vaadedici bir tanı yöntemidir (74)

Histopatoloji

Kesin tanı, etkilenen dokuların biyopsilerinde veya pulmoner mukormikozlu hastalarda bronkoalveolar lavajda (BAL) mukormişesler için tipik olan mantar hiflerinin gösterilmesine dayanır. Tipik olarak pigmentsiz, geniş (5-20 μ m), ince duvarlı, septasız veya az septalı (pauciseptate) ve dik açı ile dallanma gösteren şerit benzeri hifler görülür. Histopatoloji, patojen olarak mantarın varlığını kontaminanttan ayırdığı ve kan damarı invazyonunu gösterdiği için çok önemli bir teşhis aracıdır.



Şekil 2.2. Dissemine mukormikoz A: Deri tutulumu B: Anjioinvazif Mantar Hifleri (HE&*40) C: Akciğer tutulumu D: Karaciğer tutulumu (Çalışmamızda yer alan hastaların görüntülemelerinden alınmıştır.)

Tedavi

Altta yatan hastalığın tedavisi, kortikosteroid ve diğer immünsüpresif tedavilerin azaltılması, deferoksamin tedavisinin kesilmesi, diyabetes mellituslu hastalarda kan şekeri regülasyonu yapılması önemlidir. Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (ECMM) radikal cerrahi debridman sonrası böbrek fonksiyon bozukluğu olmayan hastalar için lipozomal amfoterisin-B, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için intravenöz posakonazol ya da isavukonazol tedavisini önermektedir (75). Monoterapiye yanıt vermeyen ya da yüksek doz amfoterisin-B ile tolerans sorunu olan hastalarda kombinasyon tedavisi (amfoterisin-B+ posakonazol/isavukonazol) önerilmektedir. Dirençli, tekrarlayan mukormikoz için kurtarma tedavisi olarak posakonazol ya da isavukonazol ikinci basamak tedavisi olarak belirtilmiştir.(75,76)

2.3.3. İnvaziv Kandidiyazis

İnvaziv kandidiyazis, *Candida* türlerinin neden olduğu bir grup infeksiyöz sendromu tanımlar.

Klinik

İmmüsupresif hastalarda kan dolaşım infeksiyonu, kronik hepatosplenik kandidiyazis, endokardit, osteomyelit, idrar yolu infeksiyonu gibi çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır. Klinik semptomları spesifik değildir. Kronik dissemine kandidiyazis ve oküler kandidiyaziste spesifik bulgular olur. Karaciğer ve dalakta “boğa gözü” olarak adlandırılan tipik küçük yaygın abseler ve gözde ilerleyici retinal eksüdalar veya vitreal opasiteler spesifiktir.

Tanı

İnvaziv kandidiyazis teşhisi için dört olasılık düşünülebilir. İlki, normalde steril olan bir bölgeden elde edilen numunede histopatolojik, sitopatolojik ya da direkt mikroskopi ile gerçek veya yalancı hiflerin görülmesidir. İkincisi infeksiyon ile uyumlu ve radyolojik olarak anormal steril bölgeden alınan kültürde *Candida* üremesi olmasıdır. Üçüncüsü parafine gömülmüş dokuda mikroskopik olarak maya görülürse dokudan PCR ile saptanmasıdır. Sonuncusu kan kültüründe *Candida* üremesidir. Serolojik olarak serumda β -D-glukan testi yapılabilir. Diğer fungal organizmalar için de pozitif sonuç verse de negatif prediktif değeri yüksek olduğu için invazif kandidiyazisi dışlamak için bir seçenektir (77)

Tedavi

Hızlı tedavi çok önemlidir. Her 12-24 saatlik bir gecikme %100’e varan mortalite artışı ile sonuçlanabilir. Tedavi ilkeleri klinik ile değerlendirip uygun kültürlerin alınması, kataterlerin çıkarılması, infeksiyon kaynağı; abse, infekte peritoneal ve plevral sıvı ise drenajı, erken etkili sistemik antifungal tedavi başlanmasıdır. ECİL-6 kılavuzunda birinci basamak tedavi ekinokandinlerdir. Ekinokandinin kontrendike olduğu durumlarda lipozomal amfoterisin-B düşünülmelidir. *Candida* duyarlılık sonuçlarına göre tedaviye yön verilmelidir (68)

2.4. Hematolojik Malignite ile Takipli Hastalarda Profilaksi Yaklaşımları

Antifungal profilaksi, hematoloji hastalarında yüksek riskli dönemde invazif fungal infeksiyonu önlemek için antimikrobiyal ajan verilmesidir. 2007 yılında yapılan

bir metaanaliz, primer antifungal profilaksi alan akut lösemi ve KİT alıcılarını inceleyen 64 randomize kontrollü çalışmayı ele almıştır. Akut lösemili hastalarda antifungal profilaksi, invazif fungal infeksiyonun azalması ve mantarlarla ilişkili mortalitede düşme ile ilişkili bulunmuştur(78). 2012 yılında 20 randomize kontrollü çalışmayı inceleyen bir metaanaliz, küf aktif profilaksi ile flukonazol almayı kıyaslamıştır. Küf aktif profilaksi flukonazole kıyasla proven-propable invazif fungal infeksiyonu, invazif aspergilloz riskini, invazif fungal infeksiyona bağlı ölüm riskini azaltmıştır(79). Hematolojik malignite türüne göre maruz kalınan immünsüpresyon değiştiği için antifungal profilaksi önerisi de farklılaşmaktadır, Tablo 2.6’da özetlenmiştir (80,81)

Tablo 2.6. Hematolojik malignite ve profilaksi önerileri

Risk Sınıflaması	Hematolojik Malignite	Önerilen profilaksi
Yüksek Risk	Remisyon indüksiyonu ya da re-indüksiyon kemoterapisi alan Akut Lösemi veya Miyelodisplazi	Küf aktif profilaksi
	Şiddetli graft versus host hastalığı: Steroid bağımlı veya refrakter veya grade 3-4	
	Yaygın kronik graft versus host hastalığı	
	Nötropeni süresi >14 gün olarak beklenen allojenik kök hücre nakli	
Orta Risk	Nötropeni süresi <14 gün olarak beklenen allojenik kök hücre nakli	Anti-Candida profilaksi
	Seçili otolog kök hücre nakli alıcıları*	
	Lenfoma için yoğun/doz artırılmış kemoterapi alımı	
Çok Düşük Risk	Standart lenfoma kemoterapisi	Profilaksi önerilmez
	Kronik myeloid lösemi	
	Diğer miyeloproliferatif neoplazmlar	

*Yakın zamanda agresif kurtarma kemoterapisi/çoklu kemoterapi ajanı alıp mukozit/kandida infeksiyonu açısından yüksek riskli otolog kök hücre alıcıları

2.5. Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon

2.5.1. Tanım

Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu ve Mikozyotlar Eğitim ve Araştırma Komisyonu 2019 yılında breakthrough invazif fungal infeksiyon(b-İFİ) için ortak uygulanabilir tanımlar oluşturabilmek için bir konsensus raporu yayınlamıştır. b-İFİ tanımını netleştirmek için persistan, refrakter, relaps İFİ tanımlarını da yapmak gerektiği belirtilmiştir(82)

Persistan İFİ: Tedavi başlangıcından beri tablosu değişmeyen daha fazla tedaviye ihtiyaç duyan ancak refrakter İFİ’den de farklı olan durumu tanımlar. İmmünsüprese

hastalarda İFİ tedavi edilmediğinde ilerler, bu dönemde hastalığın stabil olması immünsüprese hasta grubunda tedavi başarısının ilk işareti olarak değerlendirilebilir.

Refrakter İFİ: Antifungal tedaviye cevapsızlık nedeni ile hastalığın kötüleşmesi, yeni semptom, bulgu ya da radyolojik görüntünün oluşması olarak tanımlanır. Bu tablo immün rekonstrüksiyon dönemi ile karışabilir. O dönemde de immün sistemin yenilenmesi nedeniyle klinik ve radyolojik ilerleme gözlenebilmektedir.

Relaps İFİ: İFİ tedavisi kesildikten sonra İFİ'nin benzer etkenle benzer yerde dissemine ya da dissemine olmamış şekilde ortaya çıkması olarak tanımlanır. Persistan ya da refrakter İFİ'den ilk antifungal tedaviye yanıt vermesi ile ayrılır.

b-İFİ tanısı için hastanın antifungal ajana ilk semptom ve bulgulardan önce belirli bir süre maruz kalması gerekmektedir. b-İFİ başlangıç zamanı; fungal infeksiyona atfedilebilir klinik işaret, semptom, mikolojik bulgu veya radyolojik göstergenin ilk oluştuğu zamandır. Minimum antifungal maruziyet süresi olarak tanımlanan bu süre antifungalın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine göre belirlenir. Bu aralık antifungal ajanın yarı ömrü ve doz aralığına göre 8 saat ile 7 gün arasında değişir. Antifungal ajanların farmakokinetik özellikleri Tablo 2.7'de belirtilmiştir. Antifungal ajan kesildikten sonra oluşan İFİ'de eğer ilk semptom ya da bulgu antifungal ajanın kesilmesinden bir doz aralığı öncesinde başlamışsa breakthrough İFİ olarak değerlendirilir. Bu aralıktan sonra başlamışsa relaps İFİ ya da yeni bir invazif fungal infeksiyon olarak değerlendirilir.

Tablo 2.7. Antifungal ajanların farmakokinetik özellikleri

Antifungal Ajan	Kararlı duruma geçme zamanı(gün)	Plazma eliminasyon yarı ömrü(saat)	Kararlı durum sonrası doz aralığı(saat)
Anidulafungin	1	24	24
Kaspofungin	4-7	8-11	24
Mikafungin	4-5	13-20	24
Flukonazol	5-10 (yükleme dozu olmadan)	30	24
İsavuconazol	4-7(yükleme dozu ile) 10-14(yükleme dozu olmadan)	80-120	24
Itrakonazol	7-14	30	12
Vorikonazol	1 (yükleme dozu ile) 5(yükleme dozu olmadan)	6	12
Posakonazol	3-7	27-35	24
Lipozomal Amfoterisin-B	4-7	6-24	>24

2.5.2. Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon Epidemiyolojisi

Antifungal tedavi ya da profilaksi altında gelişen invazif fungal infeksiyon, breakthrough fungal infeksiyon(b-İFİ) olarak tanımlanmaktadır. İFİ' lerin hematoloji hastalarında yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmesi nedeni ile riskli hastalarda antifungal profilaksi, ampirik/preemptif tedavi kullanılmaya başlanmıştır. Bu yaklaşım İFİ mortalitesini azaltsa da bazı hasta gruplarında b-İFİ oluşmasıyla sonuçlanmıştır(5).

b-İFİ insidansı, önceki antifungal ajana göre değişmektedir. Küf aktif profilaksi alan AML hastalarında yapılan bir meta-analizde b-İFİ insidansı vorikonazol alanlarda % 3.2, posakonazol %4.8, itrakonazol alanlarda %6.4 olarak bildirilmiştir(2).

b-İFİ risk faktörleri konağa ait, fungal etkene ait ve iyatrojenik nedenler olarak üç başlık altında incelenmektedir. Çok sayıda farmakodinamik ve farmakokinetik sebep ve fungal organizmaya özgü özellik b-İFİ oluşumuna katkı sağlasa da en önemli risk faktörü konak immünsüpresyonudur (83). Kimura ve arkadaşlarının breakthrough kandidemileri incelediği çalışmada fungal etkenlerin çoğu (%75'i) tanı öncesi aldığı antifungal ajana duyarlı tespit edilmiştir. Bu çalışmada uzun süreli nötropenik dönem ve sistemik steroid kullanımı bağımsız risk faktörleri olarak gösterilmiştir(84). Kaynak kontrolünün sağlanamaması, drene edilmeyen abse gibi sebepler de b-İFİ oluşumuna neden olmaktadır. Kronik böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, kronik karaciğer hastalığı gibi komorbiditeler invazif fungal infeksiyon için risk faktörü iken b-İFİ için risk faktörü olduğuna dair yeterli kanıt yoktur(5).

Fungal organizmaya ait antifungal direnç mekanizmaları ve fungal virülans faktörleri b-İFİ gelişimine neden olmaktadır. Ekinokandinlere maruziyet sonrası hücre duvarında kitin sentezinin indüklenmesi, antifungal direnç genlerinin oluşması *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus* için in vitro olarak gösterilmiştir(85,86). Wurster ve arkadaşlarının yaptığı deneysel bir modelde isavokonazol/ vorikonazole maruziyet sonrası *A.fumigatus* izolatlarında bir değişiklik olmazken *Mucor* izolatlarında hipervirulan bir genotip olduğu tespit edilmiştir(87). Bir çalışmada *Rhizopus oryzae* sporanjiosporları in vitro olarak vorikonazole maruz bırakılmıştır, bu maruziyet mantarın sonraki büyüme hızını ve in vivo virülansını modüle etmiş, mukor aktif antifungal ajanların fungusa karşı etkinliğinin azalmasına yol açmıştır(88).

Uygun olmayan antifungal seçimi/ uygun olmayan dozla uygulanması, uygun dozlama ile verilse bile bireysel farmakokinetik değişiklikler ile ilaç doku dağılımının iyi olmaması, damar içi kataterlerde biyofilm oluşturan fungal etkenler ve biyofilm aktivitesi olmayan antifungal kullanımı b-İFİ'ye neden olan iyatrojenik sebeplerdir. Ayrıca oral yolla alınan antifungallerin hasta kaynaklı uyumsuzluğu olabileceği gibi, kullanılan diğer ilaçlarla etkileşimi uygun plazma konsantrasyonuna ulaşmasını engelleyebilir. Antifungalleri etkin dozda kullanmak, toksisiteden korunmak ve farmakokinetiklerini gözlemlemek için antifungallerin terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılabilir, posakonazol ve vorikonazol için önerilmektedir(89). *C. albicans* ve *Aspergillus* tarafından üretilen biyofilm, önemli bir klinik sorundur. Ekinokandin grubu antifungallerin biyofilm aktivitesinin diğer antifungallere göre daha iyi olduğu gösterilmiştir(90,91). Sistemik antifungal ajanın doku penetrasyonunun farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri tam anlamı ile bilinmez. Beyin omurilik sıvısı, beyin parankimi, göz, kemik, paranasal sinüs gibi özellikle küf infeksiyonunun iskemi ve nekroz oluşturabileceği bölgelere etkin inhibitör konsantrasyonda antifungal ajanın ulaşmaması tedavi/ profilaksi başarısızlığı ile sonuçlanmaktadır(92)

Breakthrough İnvazif Kandidiyazis Epidemiyolojisi

En az üç gün sistemik antifungal tedavi alan hastada kandidemi ya da invazif kandidiyazisin diğer tablolarının oluşması breakthrough invazif kandidiyazis olarak tanımlanmaktadır(93). Son yıllarda sistemik antifungal ajanların profilaksi ve ampirik rejim olarak sık kullanılması kandidemi epidemiyolojisini değiştirmiştir. Non-albicans suşlar daha sık gözlenmekle birlikte bu suşların özellikle flukonazol olmak üzere antifungal ajanlara direncinde artış olmuştur.

1990’larda yapılan çalışmalarda breakthrough kandidemi insidansı %13 ile %30 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (94,95). Küf aktif profilaksi alan AML hastalarda gelişen breakthrough infeksiyonlar için yayınlanan İtalyan konsensüs raporuna göre, 2001-2016 yılları arasında “propable-proven” b-İFİ vakalarının %17.4’ünü breakthrough invazif kandidiyazis oluşturmuştur. Bu vakaların %18.5’inin itrakonazol, %19.2’sinin posakonazol alırken geliştiği belirtilmiştir(2).

Deneyssel, epidemiyolojik ve moleküler ilişkililik çalışmaları, bağırsağın kandidemi için önemli bir kaynak olduğunu göstermiştir. *Candida spp.* özellikle *C.tropicalis* ve *C.albicans* gastrointestinal sistem mikrobiyotasında baskındır. Ayrıca steroid ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının bağırsakta kandida kolonizasyonunu artırdığı gösterilmiştir.(96) Kolonizasyon miktarının büyüklüğü, antifungal profilaksi ya da tedavi altında kandidemi riskini artırmaktadır. Yoğun sitotoksik kemoterapi mukozal hasara neden olmaktadır, oluşan hasar kandida translokasyonuna neden olur ve fungemi gelişir.(97).

Konak immünsüpresyonu, breakthrough kandidemi için en önemli risk faktörüdür. Nucci ve arkadaşlarının 1995 ve 1999 yılları arasında yaptıkları retrospektif çok merkezli çalışmada 270 kandidemi atağının 29’u breakthrough kandidemi olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada breakthrough kandidemi için risk faktörleri derin nötropeni, steroid kullanımı, 14 gün ve üzeri geniş spektrumlu antibiyotik alımı olarak tanımlanmıştır. Katater kullanımı ve suşların duyarlılık durumu breakthrough kandidemi ile ilişkili bulunmamıştır. Breakthrough kandidemi grubunda genel mortalite %62, breakthrough olmayan grupta %53 olarak saptanmış, gruplar arasında mortalite açısından anlamlı farklılık görülmemiştir(93).

Uzun ve arkadaşlarının 1988 ile 1992 yılları arasında Anderson Kanseri Merkezi’ndeki hematoloji hastalarında yaptıkları çalışmada 479 kandidemi epizotunun 49’u breakthrough kandidemi olarak değerlendirilmiştir. Çok değişkenli analizde yoğun bakım yatışı, nötropeni, nötropeni süresi ve steroid uygulaması breakthrough kandidemi için risk faktörü olarak gösterilmiştir(98).

Kimura ve arkadaşlarının 2008 ve 2014 yılları arasında 768 allojenik KİT alıcısında breakthrough kandidemi araştırdıkları çalışmada 26 breakthrough kandidemi epizotu tespit edilmiştir. *C.parapsilosis* ve *C.glabrata* en sık rastlanan suşlar olmuştur. Breakthrough kandidemi etkenlerinin hepsi, tanı öncesi aldıkları ajana duyarlı saptanmıştır. Bu çalışmada; sistemik steroid kullanımı, uzun ve derin nötropeni gibi

konak immünsüpresyonunun ciddiyetini gösteren faktörlerin breakthrough kandidemiye zemin hazırladığı düşünülmüştür(30).

1990’larda kullanılmaya başlanan flukonazol profilaksisi ile *Candida* suşlarının flukonazol duyarlılığı yıllar içerisinde değişmiştir. 1990’larda yapılan çalışmalarda breakthrough kandidemiye daha çok flukonazol duyarlı suşlar etken olmuştur, bu çalışmalarda santral venöz katater kullanımı, konak immünsüpresyonunun ciddiyeti risk faktörü olarak gösterilmiştir (99,100). Cuervo ve arkadaşlarının 2005-2012 yılları arasında yaptığı çok merkezli retrospektif çalışmada 409 kandidemi epizotunun %9’u breakthrough kandidemi olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada 1990’lardakinin tersine flukonazol duyarlı olmayan suşların daha fazla etken olduğu gösterilmiştir. Öncesinde flukonazol tedavisi almak flukonazol duyarlı olmayan breakthrough kandidemi epizotları ile; ekinokandin almış olmak katater ilişkili *C.parapsilosis* breakthrough kandidemisi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca breakthrough grubunda *C.albicans* az gözlenirken, *C. krusei* daha fazla gözlenmiştir(4).

Son yıllarda amfoterisin-B, vorikonazol, posakonazol gibi diğer antifungal ajanlar altında da breakthrough kandidemi bildirilmiştir. Brezilya’da 2011 ve 2016 yılları arasında yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada 148 kandidemi atağının 27’si (%18) breakthrough kandidemi olarak tanımlanmıştır. Nötropeni ve mukozit breakthrough kandidemi için risk faktörü olarak gösterilmiştir. Non- albicans suşlar breakthrough kandidemi grubunda daha fazla gözlenmiştir. Bu çalışmada breakthrough kandidemi grubundaki hastaların tanı öncesi aldıkları ajanların %46’sını mikafungin, %26’sını flukonazol, %24’ünü vorikonazol, %4’ünü amfoterisin-B oluşturmuştur. Breakthrough kandidemilerin % 26’sında flukonazol daha sık olmak üzere vorikonazol ve mikafungin direnci de saptanmıştır(101). Başka çalışmalarda da fungal direnç ve breakthrough kandidemi ilişkisi belirtilmiştir. Vorikanazol profilaksisi alan 139 allojenik KİT alıcısında yapılan çalışmada breakthrough kandidemi oranı % 31 bulunmuştur, tüm ataklarda etken *C.glabrata* olarak gözlenmiş olup suşların vorikonazol MİK değeri 2 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada vorikonazol tedavisi sırasında duyarlılığı azalmış *Candida* suşlarının kandidemiye neden olabileceği vurgulanmıştır (102)

Breakthrough İnvazif Aspergillozis Epidemiyolojisi

Kronolojik olarak baktığımızda flukonazol profilaksisi *Candida*’ya bağlı invazif fungal infeksiyon sıklığında azalmayı sağlamıştır, ancak sonraki süreçte *Aspergillus* başta olmak üzere flukonazol etkinliğinin olmadığı invazif küf infeksiyonlarının

sıklığında artış olmuştur. Bu artış nedeni ile küf etkili azoller (vorikonazol, posakonazol, isavikonazol), ekinokandinler ve amfoterisin-B yüksek riskli hematolojik maligniteli hastalarda ve kemik iliği transplantasyon alıcılarında daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Bu strateji breakthrough invazif küf infeksiyonlarında artışa yol açmıştır. Breakthrough invazif aspergilloz (br-İA) insidansı; vorikonazol, isavikonazol, posakonazol alırken %2-%11 arasında değişirken, amfoterisin-B alırken %1.1-7.5 olarak bildirilmektedir (3,103). Benzer şekilde diğer çalışmalarda da br-İA insidansı; amfoterisin-B, vorikonazol, itraconazol alırken,% 1-2.3 arasında, kaspofungin alırken %1.8 oranında bildirilmiştir(104). Küf aktif profilaksi alan AML hastalarında gelişen breakthrough fungal infeksiyonlar için yayınlanan İtalyan konsensüs raporunda, 2001-2016 yılları arasında “probable-proven” b-İFİ vakalarının %64,3’ünü invazif aspergillozun oluşturduğu belirtilmiştir. Bu vakaların %70.4’ünün itraconazol, %69.2’sinin posakonazol %64.3’ünün vorikonazol alırken geliştiğine dikkat çekilmiştir (2).

Bazı çalışmalar, kaspofungin tedavisi altında br-İA’nın daha sık gözlemlendiğine dikkat çekmiştir. Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan persistan ateş ve nötropeni ile seyreden ve ampirik antifungal başlanan 56 atağın incelendiği çalışmada ampirik olarak kaspofungin alan hastaların %13’ünde breakthrough invazif aspergilloz gözlenirken, ampirik amfoterisin-B alan hastalarda breakthrough invazif aspergilloz gelişmediği belirtilmiştir(105). Fransa’da 2004 ile 2007 yılları arasında allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılan ve ampirik olarak kaspofungin alan 156 hastada %6 (9 hasta) br-İA gelişmiştir (106).

Patel ve arkadaşlarının remisyon-indüksiyon kemoterapisi alan 162 AML hastasında yaptıkları çalışmada 28 hasta breakthrough invazif küf infeksiyonu tanısı almıştır. Bu çalışmada breakthrough küf infeksiyonu için ileri yaş ve relaps/refrakter AML tanısı risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Profilaksi olarak anti-*Aspergillus* azol ile mikafungin alan grup arasında breakthrough küf infeksiyonu insidansı açısından fark izlenmemiştir (107).

Bazı çalışmalar profilaksiyi aldığı döneme göre erken/geç İA sınıflaması yapmıştır(3). Erken dönem br-İA, akut lösemiler için ilk remisyon-indüksiyon kemoterapisi aldığı dönemde primer antifungal profilaksi sırasında ortaya çıkan br-İA olarak tanımlanmıştır. Geç dönem br-İA, nüks eden akut lösemi için re-indüksiyon kemoterapisi ve GVHD için uzun süreli kortikosteroid aldığı dönemki antifungal

profilaksi sırasında çıkan br-İA olarak tanımlanmıştır. Erken br-İA; sıklıkla ilaç emilim bozukluğu, ilaç-ilâç etkileşimleri nedeniyle oluşan yetersiz ilaç biyoyararlanımı sonucu oluşur. Etken olan *Aspergillus*, genellikle duyarlı bir suştur(108). Geç br-İA, genellikle nüks hematolojik hastalık, uzun immünsüpresyon dönemi, allojenik nakilden sonra kronik GVHD oluşması gibi durumların eşlik ettiği çoklu tedaviler almış hastalarda gözlenir. Bu hastalarda azole dirençli *A.terreus*, *A.flavus* etken olmaktadır (109).

Aspergillus türlerinde direnç de breakthrough fungal infeksiyonların nedeni olabilir. *Aspergillus terreus*; amfoterisin-B intrinsik dirençli olup ekinokandinlerle de tedavi başarısızlığı bildirilmiştir, bu tedavi rejimleri altında b-İFİ etkeni olması mümkündür(110). Son zamanlarda çoklu azol direncine sahip *A.fumigatus* izolatları Avrupa ve Asya bildirilmiştir(111). Ayrıca sistemik antifungal tedavi altında çoklu azol direnci olan *A. fumigatus* 'un etken olduğu b-İFİ vakaları da yayınlanmıştır (112,113). Posakonazol altında gelişen br-İA vakalarının incelendiği çalışmalarda *Aspergillus* türlerinin in vitro olarak posakonazol duyarlı olduğu gösterilmiştir (114–116).

Profilaksi ya da antifungal tedavinin başarısızlığının bir nedeni de fungal biyofilmlerdir. Biyofilm sadece *Candida* infeksiyonları için değil *Aspergillus* türleri için de kanıtlanmıştır. Fungal etkenler santral venöz katater gibi yabancı cisim üzerinde, akciğer ve oral kavitede de biyofilm oluşturmaktadır. *Aspergillus* türlerinin sahip olduğu biyofilm aktivitesinin antifungal dirence neden olduğu ve b-İFİ gelişim patogeneğinde yer aldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Biyofilmdeki fungal patojenlerin azollere ve amfoterisin-B'ye dirençli olduğu bildirilmiştir (117,118)

Breakthrough İnvazif Mukormikozis Epidemiyolojisi

Breakthrough mukormikoz için başlıca risk faktörleri aktif hematolojik malignite, nüks hematolojik hastalık, uzun süreli nötropenidir. Çoğu breakthrough mukormikoz vakası, *Mucorales* aktif olmayan antifungallerle tedavi sırasında ortaya çıkar. *Mucorales* aktif olmayan vorikonazolün tedavi ya da profilaksi amacı ile sık kullanılmasıyla geniş hasta serilerinde vorikonazol altında breakthrough invazif mukormikozis bildirilmiştir(119,120). Kontoyiannis ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif vaka kontrol çalışmasında mukormikoz için; vorikonazol profilaksisi, diyabet, malnütrisyon bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur(121)(121). Daha az olsa da ekinokandin tedavisi altında da mukormikoz vakaları bildirilmiştir(121). Auberger ve arkadaşlarının 2008-2010 yılları arasında yaptığı retrospektif çalışmada posakonazol profilaksisi alan hastalarda b-İFİ insidansı %13 bulunmuştur. Bu çalışmada

b-İFİ'lerin tamamı *Aspergillus* dışı küfler nedeni ile gelişmiş ve çoğunu zigomiçes oluşturmuştur(122). Diğer bir çalışmada ise posakonazol profilaksisi altında bildirilen zigomikoz olgularının in vitro posakonazol duyarlı olduğu gösterilmiştir(123). Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada ise 103 breakthrough mukormikoz vakasının, 16'sı tanı öncesi *Mucorales* aktif antifungal ajan, diğerleri *Mucorales* aktif olmayan antifungal ajan almıştır. Bu çalışmada *Mucorales* aktif antifungal alan grupta mortalite diğer gruba göre daha yüksek bulunmuş, tanı öncesi *Mucorales* aktif antifungal alımı, mortalite için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir(124).

2.5.3. Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon Tanısı

Breakthrough invazif fungal infeksiyon tanısı antifungal tedavi altında geleneksel kültür tekniklerine, serolojik yöntemlere, PCR temelli testlere duyarlılığın azalması nedeni ile zordur. Geleneksel kültür teknikleri breakthrough maya ve endemik mikozların tanısı için tür ve direnç tanımlaması yaptığı için önemini korumaktadır.

Maya Kaynaklı Breakthrough İnfeksiyon Tanısı

Kültür, mantar patojenin tanımlanmasına ve antifungal duyarlılık çalışılmasına olanak sağladığı için kullanılan ana yöntemlerden biridir. En sık kullanılan besiyeri Sabouraud dekstroz agardır. Karışık bir maya infeksiyonunda gözden kaçan maya cinsi kullanılan antifungal ajana dirençli olup breakthrough fungal infeksiyona neden olabilir. Kromojenik agar gibi ek besi yerleri birden fazla maya cinsi ve türünün benzer görünümlü kolonilerinin ayrılmasına yardımcı olur.

1,3-β-D-Glukan (BDG) *Candida* gibi bazı mayaları teşhis etmek için kullanılabilir. Ancak birkaç mantar türünün hücre duvarında bulunduğu için pozitif sonuç invazif kandidiyazis için spesifik değildir(125). İnvaziv kandidiyazis tanısı için duyarlılık ve özgüllük %80 civarındadır(126). Serum BDG, b-İFİ tanısında kullanılabilir; ancak antifungal tedavi ya da profilaksi altında azalmış duyarlılık gösterilmiştir(127).

Cryptococcus antijeni “lateral flow” testi(LFA) ya da aglütinasyon yöntemi ile saptanabilir. LFA'nın duyarlılık ve özgüllüğü %97-100 arasında bildirilmiştir(128).

Moleküler kan kültürü tanımlama yöntemleri kültürlenmiş fungal etkenin kesin ve hızlı tanımlanmasını sağlar. Ancak antifungal tedavinin, seroloji ve PCR gibi diğer

kültür dışı yöntemlerin duyarlılıklarına etkisi tam bilinmediğinden daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır(6)

Küf Kaynaklı Breakthrough İnfeksiyon Tanısı

Kültüre dayalı yöntemler, güvenilir antijenlerin ve diğer teşhis yöntemlerinin mevcut olmadığı *Mucorales*, *Fusarium* spp., *Lomentospora* spp. ve diğer nadir küflerin tanısında altın standarttır(129). Ancak trombositopenili hastalarda steril bölgelerden kültür için doku biyopsisi her zaman mümkün değildir. Çoğu İA vakası EORTC-MSG kriterlerine göre proven kanıt düzeyine sahip değildir. Proven düzey, steril bölgeden alınan kültür ya da invazyonun histopatolojik kanıtını temsil eder. KİT alıcılarında yapılan bir çalışmadan İA tanısı alan hastaların sadece %11.5'unun proven kanıt düzeyinde olduğu gösterilmiştir(13). Kültürün duyarlılığı iyi değildir, bronkoalveolar lavaj sıvısı kültürünün duyarlılığının %30-60 aralığında olduğu gösterilmiştir(130). Küf aktif profilaksi alan hastalarda duyarlılığın daha da düştüğü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir(131,132). Bu nedenle tanı yöntemleri sadece kültür temelli geleneksel yöntemlere ya da mikroskopiye dayandırılırsa pek çok b-İFİ vakası gözden kaçabilir.

Aspergilloz tanısında kullanılan klasik serolojik testlerin ise galaktomannan (GM) gibi küf aktif profilaksi ya da tedavi altında negatif geldiği gösterilmiştir(133). Yüksek riskli hasta olup posakonazol ya da mikafungin alan hastalarda b-İFİ tanısı için serumda seri GM bakılması, hastalık prevalansının az, testin pozitif prediktif değerinin düşük bulunması nedeni ile önerilmemiştir(134). 2017 ESCMID-ECMM kılavuzları küf aktif profilaksi alan hastalarda GM seri izlemine önermemiştir (61).

Calmettes ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada indüksiyon kemoterapisi alan AML hastalarında artan serum posakonazol konsantrasyonlarının GM testi duyarlılığını azalttığı gösterilmiştir. Posakonazol alan “proven ve propable” İA vakalarını saptama duyarlılığı %81.8 bulunmuştur. Ancak İA'sı olan ve serum posakonazol konsantrasyonu>0.5 olan hastalarda GM testi pozitif saptanmamıştır (135). BAL sıvısı GM testi duyarlılığı da antifungal profilaksi altında azalmaktadır. Eigl ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada testin duyarlılığı profilaksi almayanlarda %95 iken profilaksi alanlarda %71 bulunmuştur(136). BAL'da GM eşik değeri daha düşük alınırsa, testin duyarlılığının arttığı gösterilmiştir. Antifungal profilaksi alan hastalarda yapılan bir çalışmada kesim noktası 1.0 optik yoğunluk indeksi(ODI) alındığında duyarlılık %52'ye düşmüştür(137). Başka bir çalışmada breakthrough invazif aspergilloz tanısı için BAL GM kesim noktasının 0.5 ODI alınması gerektiği önerilmiştir(138). GM

antijen testi ile *Aspergillus* PCR kombinasyonunun breakthrough İFİ’de teşhis potansiyelini artırdığı gösterilmiştir(139). Breakthrough İA teşhisi için AspLFD (Aspergillus Lateral Flow Device) , AspLFA (Aspergillus Lateral Flow Assay) gibi lateral akış testleri kullanılabilir. BAL’da AspLFD testi duyarlılığı küf aktif profilaksi alanlarda %52, almayanlarda %86 bulunmuştur(137). Hayvan çalışmalarında serumda da küf aktif profilaksi alanlarda duyarlılığı düşük tespit edilmiştir(140). AspLFA için yapılan çalışmalarda küf aktif profilaksi altında testin duyarlılığının azalmadığı gösterilmiştir(141). Küf aktif profilaksi almayan immünsüprese hastalarda yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olan serum ve BAL’da bakılan PCR temelli tetkiklerin küf aktif profilaksi altında duyarlılığının azaldığı gösterilmiştir(142). Klinik şüphe durumunda GM (serum ve BAL), BDG (yalnızca serum); AspLFD, AspLFA (serum ve BAL) gibi yeni tetkikler ile PCR temelli yöntemlerin kombinasyon halinde b-İFİ tanısında kullanılması önerilmektedir(6)

2.5.4. Breakthrough İnvaziv İnfeksiyon Yönetimi

Breakthrough İnvaziv Küf İnfeksiyonu Yönetimi

Breakthrough invazif küf infeksiyonuna hematolojik malignitenin dönemine göre farklı etkenler yol açmaktadır. Akut lösemilerin remisyon-indüksiyon kemoterapisi ve kemik iliği transplantasyonu sonrası engraftman öncesi dönemde primer profilaksi sırasında gelişen infeksiyon, erken dönem breakthrough invazif küf infeksiyonu diye tanımlanmaktadır. Refrakter/nüks lösemi, steroide yanıtız kronik GVHD döneminde profilaksi sırasında gelişen infeksiyon, geç dönem breakthrough invazif küf infeksiyonu olarak tanımlanmaktadır. Erken dönem için risk faktörleri; yüksek fungal inokulum maruziyeti, önceki fungal kolonizasyon, konakla ilgili immünogenetik faktörler, suboptimal ilaç farmakokinetiğidir. Erken dönemde etken daha çok *Aspergillus spp.*’dir. Geç dönem için risk faktörleri; persistan sitopeni, nüks hematolojik hastalık, uzun süre kortikosteroid kullanımı, suboptimal ilaç farmakokinetiğidir. Geç dönemde etken *Aspergillus spp* ve *Aspergillus* dışı küflerdir.

Antifungal tedavi altındaki hastada; persistan ateş, öksürük, hemoptizi, göğüs ağrısı, oral ya da burun mukozasında nekrotik ülserler gibi yeni başlayan bir klinik tablo durumunda breakthrough infeksiyondan şüphelenilmelidir. İnce kesit bilgisayarlı akciğer tomografisi, gerekli durumlarda sinüs ve beyin tomografisi görülmesi gerekmektedir. Ters halo işareti, plevral efüzyon, çoklu pulmoner nodül

(>10), pansinüzit, etmoid sinüzit gibi bazı radyolojik işaretler İA'ya göre mukormikozda daha sık görülür(143). Bronş duvarı kalınlaşması, peribronşial konsolidasyon, sentrilobuler nodüller mukormikoza göre İA'de daha fazla izlenir(144). Hem invazif mukormikoz hem de aspergilloz için tedavi erken başlanmadığında mortalitenin yüksek olduğu bilinmektedir. Hızlı tanı ve tedavi gerekmektedir. Ayrıca bronkoskopi ile alınan bronkoalveolar lavaj kültürünün geciktirilmesi üreme ihtimalini ve GM duyarlılığını azaltır. Bu nedenle 48-72 saat içinde bronkoskopi yapılması, bronkoalveolar sıvı kültürü alınması, galaktomannan, *Aspergillus* PCR bakılması, doku biyopsisi ve kültürü alınması önerilmektedir. Kültür ile izolatların duyarlılığına bakılması önem arz eder. Ayrıca tanıyı beklerken ilaç uyumunun sorgulanması ve ilaç farmakokinetiği açısından terapötik ilaç izlemi yapılması önemlidir(145).

Antifungal ilaç değişikliği ilk kullanılan ajana bağlıdır. Hasta eğer posakonazol alıyorsa etkenin dirençli *Aspergillus* suşları veya *Mucorales*, *Fusarium*, *Scedosporium* gibi diğer küfler olma ihtimali artmıştır. Pre-emptif tedavi olarak benzer etki spektrumunda bir tri-azol (isavukonazol) ve lipozomal amfoterisin-B önerilmektedir. Hasta eğer vorikonazol alıyorsa etkenin dirençli *Aspergillus* suşları veya *Mucorales* olma ihtimali artmıştır. Küf aktif bir triazol (posakonazol veya isavukonazol) ve lipozomal amfoterisin-B önerilmektedir. Hasta ekinokandin alıyorsa etken olarak *Aspergillus* ve *Aspergillus* dışı küfler düşünülmelidir. Küf aktif bir triazol (isavukonazol veya vorikonazol)'e değişim yapılmalıdır. Eğer hastada mukormikoz ya da fusarium düşündürecek bir tablo varsa ampirik tedaviye amfoterisin-b de eklenmelidir. Hasta lipozomal amfoterisin-B (L-amb) alıyorsa etken *A.terreus*, *A.flavus* olabileceği gibi L-amb dirençli *Cunninghamella*, *Scedosporium*, *Paecilomyces* gibi bir küf de olabilir. Posakonazol ya da isavukonazole tedavi değişimi önerilmektedir. Eğer hastanın GM pozitif gelirse pre-emptif tedaviye ekinokandin eklenebilir(3) (145).

Pre-emptif tedaviye 1-2 hafta devam ettikten sonra tanı için alınan örnek sonuçları, hastanın kliniği, kontrol radyolojik sonuçlar ile değerlendirilir, mevcut durum uygunsa tekli triazole devam etme seçeneği önerilmektedir(3). Breakthrough küf enfeksiyonu pre-emptif tedavi algoritması Tablo-9'da özetlenmiştir.

Breakthrough Kandidemi Yönetimi

Ekinokandin alırken hastanın kan kültüründe maya sinyali olması *C. guilliermondii* ve *C. parapsilosis* gibi daha az duyarlı suşları akla getirmelidir. Ancak wild-tip FKS mutasyonlarına sahip *C.glabrata* için ekinokandin direnci bildirildiğinden

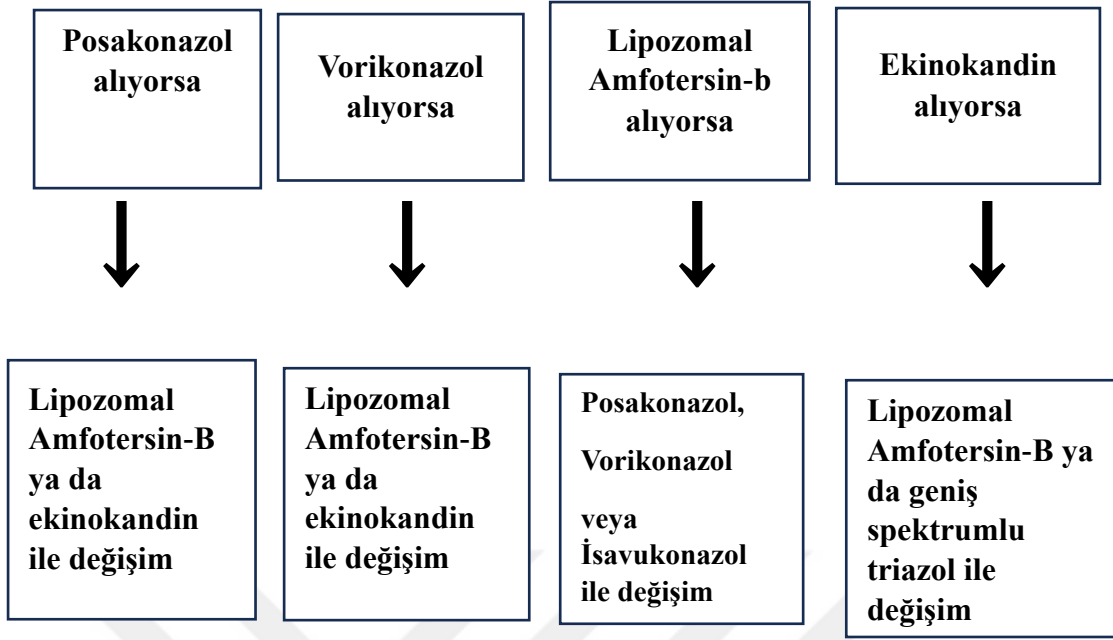
etken olabilir(146). Geniş spektrumlu bir azol'e ya da amfoterisin-B'ye geçilmesi önerilmektedir(92). Eğer kan kültüründe üreyen etken ekinokandin duyarlı ise ilacın farmakokinetik başarısızlığı, yetersiz kaynak kontrolü dikkate alınmalıdır. Eğer santral katater varsa biyofilm nedeni ile çıkarılmalı, kaynak kontrolü (abse boşaltılması gibi) yapılmalıdır. Ekinokandinin beyin parankimi, göz, kalp kası gibi dokulara subterapötik düzeyde geçtiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir(147,148). Bu tarz vakalarda flukonazol ya da vorikonazol gibi düşük moleküler ağırlıklı ajanlara geçilebilir.

Flukonazol alırken kan kültüründe maya sinyali olması durumunda *C. krusei* ya da *C. glabrata*'nın etken olabileceği farz edilir. Bu durumda ekinokandin ya da amfoterisin-B'ye geçilmesi önerilmektedir(92). Eğer *Candida* suşu azol duyarlı olarak sonuçlanırsa farmakokinetik bir başarısızlık düşünülmeli ve santral katater varsa çıkarılması planlanmalıdır.

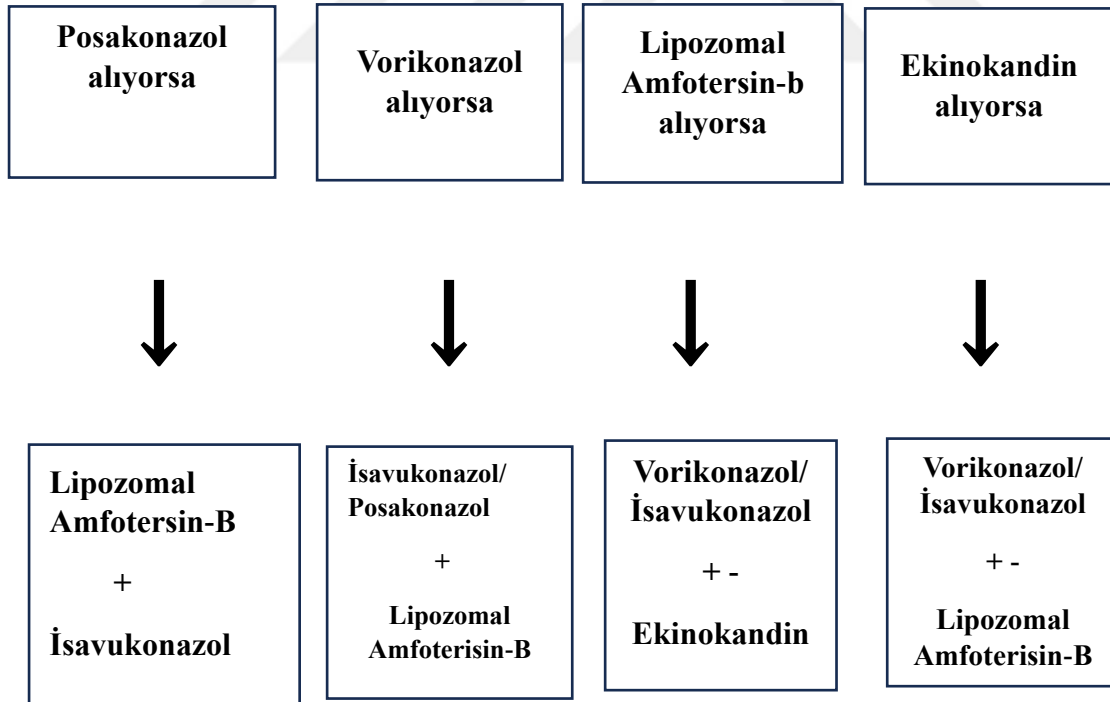
Posakonazol altında gelişen breakthrough kandidemide etken suşların çoğu posakonazol duyarlıdır. Hastanın oral preparatı uyumsuz kullanması, ilaç emilim problemi, ilaç etkileşimi nedeni ile posakonazol metabolizmasının hızlanması bu duruma yol açmaktadır. Bu tabloda terapotik ilaç izlemi ile posakonazol doz yükseltilmesi veya amfoterisin-B ya da ekinokandinlere geçilmesi önerilmektedir(92).

Vorikonazol alırken kan kültüründe maya sinyali olması durumunda *C. glabrata* etken olarak düşünülebilir. Bu durumda ekinokandin ya da amfoterisin-B'ye geçilmesi önerilmektedir(92).

Amfoterisin-B alırken kan kültüründe maya sinyali olması durumunda *C. Lusitaniae nadir* olsa da etken olarak düşünülebilir. Antifungal tedavinin ekinokandin ya da geniş spektrumlu triazole değiştirilmesi önerilir(92). Eğer *Candida* suşu amfoterisin-b duyarlı ise farmakokinetik başarısızlık olabilir, santral katater çıkarılması ekinokandine değişim düşünülebilir. Beyin parankimi, nekrotik akciğer dokusu, kalp dokusu gibi bölgelere amfoterisin-B'nin penetrasyonunun zayıf olduğu bilinmektedir(149,150). Bu bölgeleri etkileyen *Candida* infeksiyonlarında duyarlılık gösterildiyse flukonazol ya da vorikonazole değişim düşünülebilir. Breakthrough maya infeksiyonu pre-emptif tedavi algoritması Tablo 8-de özetlenmiştir.



Şekil 2.3. Breakthrough kandidemi infeksiyonu pre-emptif tedavi algoritması(3)



Şekil 2.4. Breakthrough küf infeksiyonu pre-emptif tedavi algoritması(3)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, 1400 yataklı İnönü Üniversitesi TOTM hastanesinde 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı servisi ve Kemik İliği Transplantasyon ve hematoloji yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar ile gerçekleştirildi. 24 yataklı 2 hematoloji servisi, 24 yataklı 2 KİT ünitesi, 20 yataklı hematoloji yoğun bakım ünitesinde 170 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında belirtilen ünitelerde hematolojik malignite ile takip edilen hastalar hastane otomasyon sisteminden geriye dönük tarandı, invazif fungal infeksiyon tanısı alan hastalar Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz Çalışma Grubu (EORTC-MSG) tarafından belirlenen kriterlere göre çalışmaya dahil edildi.

3.1. Olguların Dahil Edilme Kriterleri

Hematolojik malignite ve invazif fungal infeksiyon tanısı, tedavisi ve takibi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. Olguların Dışlanma Kriterleri

18 yaş altı, invazif fungal infeksiyon tanısını dış merkezde alan, invazif fungal infeksiyon tedavisine dış merkezde devam eden hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. Olguların Değerlendirilmesi

Hastalar Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu-Mikoz Çalışma Grubu (EORTC-MSG) tarafından belirlenen kriterler referans alınarak invazif fungal infeksiyon tanı kanıt düzeyi “possible”, “probable”, “proven” olarak tanımlanıp çalışmaya dahil edildi. Breakthrough invazif fungal infeksiyon(b-İFİ), EORTC-MSG ve Avrupa Tıp Mikolojisi Konfederasyonu (ECMM) tanımları dikkate alınarak, tedavi ya da profilaksi amacıyla >7 gün antifungal ajan alırken gelişen invazif fungal infeksiyon olarak değerlendirildi. Retrospektif olgu-kontrol çalışması olarak planlanan araştırmada b-İFİ olanlar olgu grubu, b-İFİ olmayanlar kontrol grubu olarak kabul edildi. İncelenen parametreler bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

Her iki grupta olgular yaş, cinsiyet, invazif fungal infeksiyon etkeni (kandida, mukor, aspergillus vb.), hematolojik tanısı, hematopoetik nakil türü, verici tipi/doku

uyumu (HLA tam uyumlu akraba, HLA tam uyumlu akraba dışı, haploidentik), nakilden invazif fungal infeksiyon tanısı alana kadar geçen süre, engraftman süresi, nüks/GVHD durumu, GVHD türü(Akut-kronik), invazif fungal infeksiyon tanısı almadan önceki bir ay içinde aldığı kemoterapi ve steroid dozu, miyeloablatif tedavi alma durumu açısından değerlendirildi. Tanı anındaki nötrofil/lenfosit/C-reaktif protein/ prokalsitonin değeri, nötropeni süresi, eşlik eden viral durumlar (Covid19, CMV, HSV, İnfluenza), invazif fungal infeksiyon geçmişi, eşlik eden bakteriyemi, iki haftadan uzun kullanılan antibiyoterapi rejimleri, mantar kültürü ,üreyen etkenin antifungal duyarlılığı ,verilen antifungal ajan ve tedavi süresi, akciğer tutulumu olan hastaların tutulum şekli (konsolidasyon, nodül, halo, kavite vb) ve 4-12 haftalık sağkalım açısından incelendi. Nötropeni, mutlak nötrofil sayısının <500 hücre/ μL olması olarak tanımlandı. Derin nötropeni, mutlak nötrofil sayısının bir haftadan uzun <100 hücre/ μL olması olarak tanımlandı. Miyeloablatif rejimler olarak merkezimizde karmustin-etoposid-melfalan-sitozin arabinozid (BEAM protokolü), busulfan-siklofosfamid, busulfan-fludarabin, yüksek doz melfalan, karmustin-etoposid-siklofosfamid(CBV protokolü) uygulanmaktadır. Kandidemi tanısı alan hastalarda mukozit varlığı, santral venöz katater ve paranteral nütrisyon kullanım durumu değerlendirildi. Breakthrough invazif fungal infeksiyon olarak değerlendirilen olguların tanı öncesinde kullandığı antifungal ajanın adı (flukonazol, amfoterisin-B, vorikonazol, kaspofungin vb), dozu ve kullandığı gün sayısı, breakthrough invazif fungal infeksiyon tanısı sonrası tedavi yaklaşımı açısından incelendi. Hastanemiz Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 01.01.2017-31.12.2022 tarihleri arasında gönderilen kan kültürü örnekleri BACT /ALERT 3D (Becton Dickinson, Maryland, USA) otomatize sistemine yerleştirildi. Pozitif örneklerden kanlı ve SDA besiyerlerinde üremesi olanlar maya açısından gram boyama yöntemi ile incelendi. Maya üremesi olanlar Vitek MS (Bio Mérieux, Fransa) MALDI-TOF MS cihazı kullanılarak In Vitro Diagnostic modülü V3.0 veri tabanı ile tür düzeyinde tanımlandı. Candida izolatların antifungal duyarlılık testleri flukonazol duyarlılığı için 0.016-256 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişen dilüsyonlarda flukonazol içeren E test sribi (Biomerioux, France) yöntemiyle belirlendi. Amphotericin B duyarlılığı için Bioanalyse 0,002-32 $\mu\text{g/ml}$ E-test sribi, andulafungin duyarlılığı için ise anidulafungin ezy MICTM strip (HiMedia Laboratories, India) 0,002-32 $\mu\text{g/ml}$ E test kullanılarak belirlendi. Solunum yolu örnekleri QIAstat-Dx Analyzer 1.0 cihazında QIAstat-Dx Respiratory kartuş kullanılarak multiplex real time PCR yöntemi ile çalışıldı.Bu kitle Sars Cov2 ve ek 21 ek patojene bakıldı.

3.4. Etik Kurul Onayı

Çalışma, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Kurulu tarafından 23.05.2023 tarihinde 2023/4515 sayılı karar ile onay almıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Çalışmada tanımlayıcı veriler kategorik verilerde n, % değerleri, sürekli verilerde ise ortalama±standart sapma (Ort±SS) değerleri ile gösterilmiştir. Olgu ve kontrol grubu arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann Whitney U-testi kullanılmıştır. Genel sağkalımda tek değişkenli analiz Kaplan-Meier ile değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler arasında sağkalım süresinin karşılaştırılması için Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

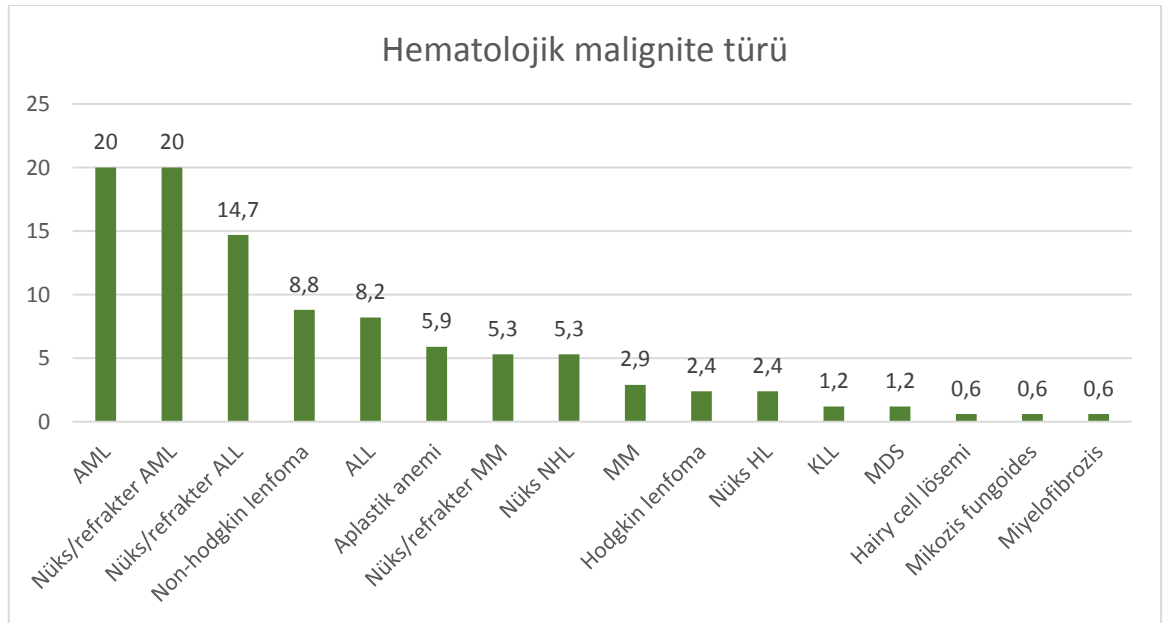
4.1. İnvaziv Fungal İnfeksiyon ile Takipli Hastaların Özellikleri

Çalışmaya 56'sı (%32,9) kadın ve 114'ü (%67,1) erkek olmak üzere toplam 170 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $50,8 \pm 18,3$ (min=19-maks=85) yıldır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

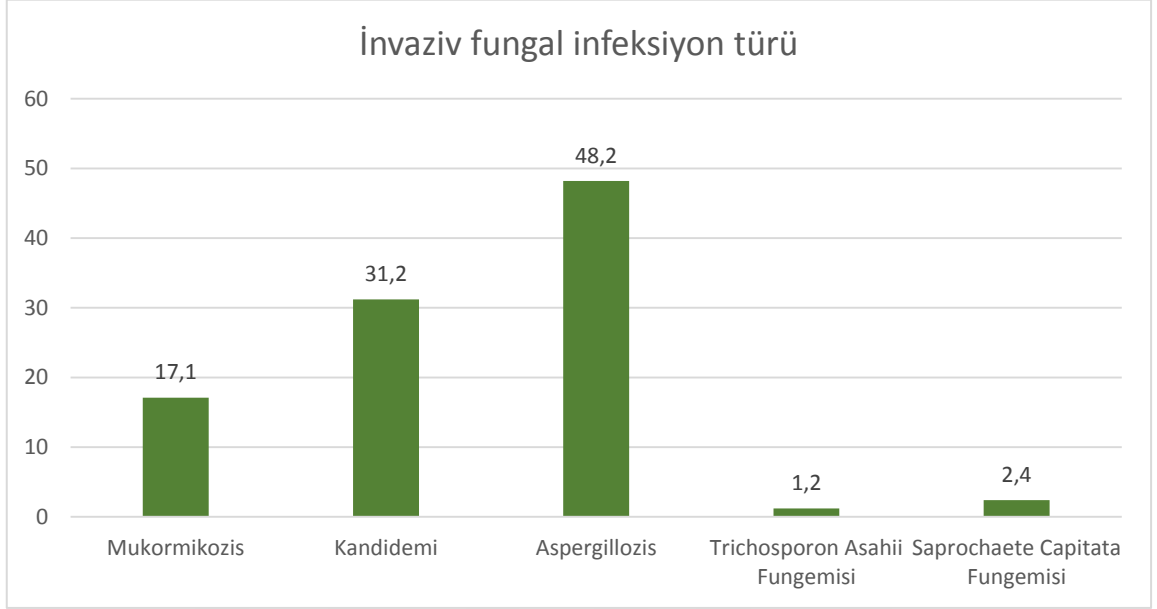
	Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	56
	Erkek	114
Yaş, Ort±SS	50,8±18,3	

Çalışmaya alınan hastaların tanıları incelendiğinde %20'si AML, %20'si nüks/refrakter AML, %14,7'si nüks/refrakter ALL, %8,8'i non-hodgkin lenfoma, %8,2'si ALL, %5,9'u aplastik anemi, %5,3'ü nüks/refrakter multiple myelom, %5,3'ü nüks NHL, %1,2'si KLL, %1,2'si MDS, %0,6'sı hairy cell lösemi, %0,6'sı mikozis fungoides ve %0,6'sı miyelofibrozis şeklindedir (Şekil 4.1).



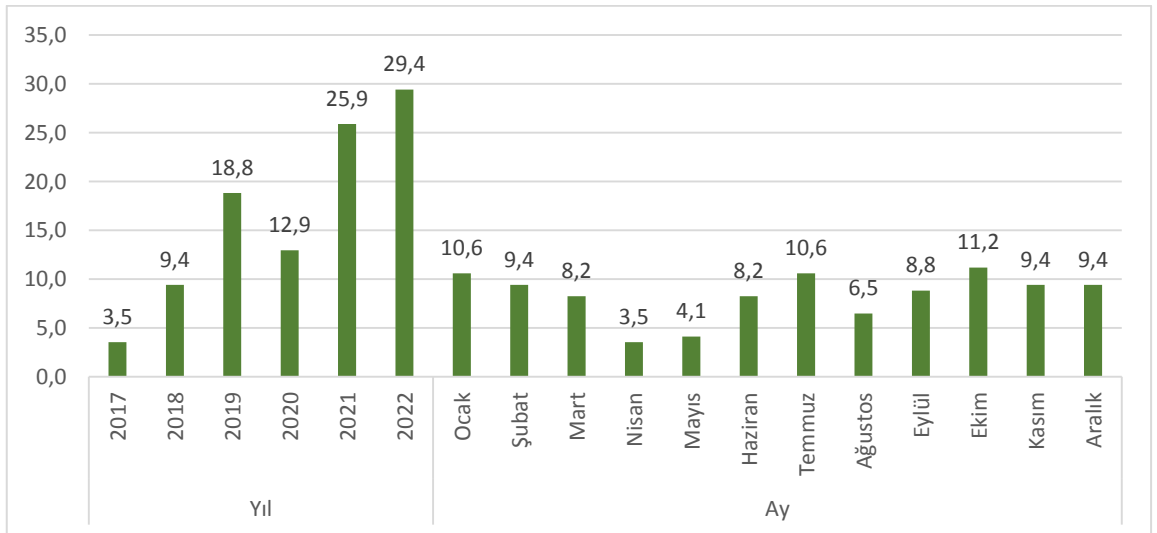
Şekil 4.1. Hastaların hematolojik malignite türleri

Hastalar invazif fungal infeksiyon türüne göre incelendiğinde %48,2'sinde aspergillozis, %31,2'sinde kandidemi, %17,1'inde mukormikozis, %2,4'ünde *Saprochaete Capitata* Fungemisi ve %1,2'sinde ise *Trichosporon Asahii* Fungemisi görülmüştür (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların invazif fungal infeksiyon türü

Hastaların tanı yılı ve ayları incelendiğinde en fazla tanı 2022 yılında (%29,4) alınmış iken en fazla tanı ekim ayında (%11,2) görülmüştür (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Hastaların tanı yılları ve ayları

Çalışmaya dahil edilen hastaların %47,6'sı nakil olmuştur. Nakil olan hastaların %25,9'unda GVHD gelişmiş olup bunların %38,1'i akut ve %61,9'u ise kroniktir. Nakil olan hastaların %66,7'si allojenik iken %33,3'ü ise otolog şeklindedir. Allojenik nakil olanların %14,8'i haploidentik, %64,8'i HLA tam uyumlu akraba ve %20,4'ü ise HLA tam uyumlu akraba dışı şeklindedir. Nakil olan hastaların %9,9'unda çoklu kemik iliği trasplantasyonu olmuştur. Nakilden İFİ tanısına kadar geçen süre ortalaması 226,3±313,6 gündür. Nakil olan hastaların nakil sonrası dönemleri incelendiğinde %34,6'sı pre-engraftman dönemi, %12,3'ü post-engraftman dönemi ve %53,1'i geç post-engraftman dönemi şeklindedir. Nakil olan hastaların %80,2'sinde Engraftman görülmüş olup engraftman süresi ortalama 13,0±6,5 gündür (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların nakil ile ilgili özellikleri

		Sayı	%
Nakil olma durumu	Evet	81	47,6
	Hayır	89	52,4
GVHD gelişme durumu	Evet	21	25,9
	Hayır	60	74,1
GVHD Türü	Akut	8	38,1
	Kronik	13	61,9
Nakil Türü	Allojenik	54	66,7
	Otolog	27	33,3
Allojenik Nakil Türü	Haploidentik	8	14,8
	HLA tam uyumlu akraba	35	64,8
	HLA tam uyumlu akraba dışı	11	20,4
Çoklu kemik iliği trasplantasyon olma durumu	Evet	8	9,9
	Hayır	73	90,1
Nakilden İFİ tanısına kadar geçen süre (gün), Ort±SS		226,3±313,6	
Nakil sonraki dönem	Pre-engraftman dönemi	28	34,6
	Post-engraftman dönemi	10	12,3
	Geç post-engraftman dönemi	43	53,1
Engraftman olma durumu	Oldu	65	80,2
	Olmadı	16	19,8
Engraftman süresi (gün), Ort±SS		13,0±6,5	

Hastaların %12,9'u miyeloablatif rejim almış olup %48,8'i İFİ tanısından önce son 30 gün içinde 600 mg üstü prednizolon veya eşdeğeri almıştır. AML ile takipli hastaların %44,1'i AML-indüksiyon, %14,7'si AML-konsolidasyon, %26,5'i AML-

relaps/refrakter tedavisi almıştır. ALL ile takipli hastaların %17,9'u ALL-indüksiyon tedavisi, %48,7'si ALL-relaps/refrakter tedavisi almıştır (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların kemoterapi rejimleri

		Sayı	%
Miyeloablatif rejim alma durumu	Evet	22	12,9
	Hayır	148	87,1
İFİ tanısından önce son 30 gün içinde 600 mg üstü prednizolon veya eşdeğeri alma durumu	Evet	83	48,8
	Hayır	87	51,2
AML-indüksiyon alma durumu	Var	30	44,1
	Yok	38	55,9
AML-konsolidasyon alma durumu	Var	10	14,7
	Yok	58	85,3
AML-relaps/refrakter tedavisi alma durumu	Var	18	26,5
	Yok	50	73,5
ALL-indüksiyon tedavisi alma durumu	Var	7	17,9
	Yok	32	82,1
ALL-relaps/refrakter tedavisi alma durumu	Var	19	48,7
	Yok	20	51,3

Hastaların %90,6'sı İFİ tanısı öncesi en az bir kemoterapötik rejim almıştır. Hastaların aldıkları KT ajanları incelendiğinde en fazla FLAG-İDA (%14,7) aldığı görülmüş iken en az ise blinatumomab (%0,6), mitoxantrone ifosfamid (%0,6) ve dasatinib (%0,6) aldığı belirlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların aldıkları KT ajanları

	Sayı	%
FLAG	3	1,8
FLAG-İDA	25	14,7
Daunorubicin-Cytarabine	6	3,5
ATG	16	9,4
Venetoclax-Azasitidin	6	3,5
Azasitidin	4	2,4
Brentuximab	5	2,9
Siklosporin	23	13,5
Metotreksat	13	7,6
Decitabine-Venetoclax	3	1,8
Cytarabine-İdarubusin	14	8,2
R-CHOP	3	1,8
CHOP	3	1,8
Mikofenolat Mofetil	7	4,1
Ruxolitinib	3	1,8
Etoposid	4	2,4
Lenalidomid	3	1,8
Fludarabin-Siklofosfamid	8	4,7
Cytarabin-Mitoksantron-Etoposid	5	2,9
Yüksek Doz Cytarabine	6	3,5
İbrutinib	6	3,5
Fotoferez	6	3,5
Siklofosfamid	7	4,1
MACE	3	1,8
Fludarabin-Treosulfan	6	3,5
Cytarabine	3	1,8
Tiyotepa	6	3,5
Rituksimab	3	1,8
Bendamustin	3	1,8
Procarbazine	4	2,4
Vincristine	3	1,8
Daratumumab	2	1,2
Bortezomib	5	2,9
DHAP	3	1,8
Diğer ajanlar	22	13,2

Tanı anında nötrofil sayısı ortalaması $1872,2 \pm 3791,4$ iken lenfosit sayısı ortalaması $635,8 \pm 1814,8$ şeklindedir. Hastaların tanı öncesi nötropeni süresi ortalaması $32,3 \pm 50,1$ şeklindedir. Hastaların %67,9'unun tanı öncesi derin nötropeni durumu

mevcut iken %32,1'inin ise mevcut değildi. Hastaların %43,9'u İFİ tanısı sonrası nötropeniden çıkmıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların nötrofil durumları

	Sayı	%
İFİ tanı anında nötrofil sayısı, Ort±SS	1872,2±3791,4	
İFİ tanı anında lenfosit sayısı, Ort±SS	635,8±1814,8	
İFİ tanı öncesi nötropeni süresi, Ort±SS	32,3±50,1	
İFİ tanı öncesi derin nötropeni durumu	Evet	114
	Hayır	54
İFİ tanı sonrası nötropeniden çıkma durumu	Evet	65
	Hayır	83
		67,9
		32,1
		43,9
		56,1

Hastaların %95,3'ü antifungal tedavi almış iken en fazla alınan tedavi vorikonazol (%54,9) ve lipozomal amfoterisin-B (%52,5) olup en az alınan ise anidulofungin (%1,2) şeklindedir. Antifungal tedavi süresi ortalaması 33,1±45,6 şeklindedir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların antifungal tedavileri

	Sayı	%
Antifungal tedavi	Aldı	162
	Almadı	8
Antifungal ilaç	Lipozomal Amfoterisin-B	85
	Flukanazol	14
	Vorikanazol	89
	Anidulofungin	2
	Kaspofungin	7
	Mikafungin	7
	Posakanazol	12
		52,5
		8,6
		54,9
		1,2
		4,3
		4,3
		7,4
Antifungal tedavi süresi, Ort±SS	33,1±45,6	

Hastaların 108'inde Covid-19 PCR çalışılmış ve bunların %8,3'ünde Covid-19 PCR pozitif tespit edilmiştir. Hastaların 97'si CMV reaktivasyonu açısından tetkik edilmiş, bunların %27,8'inde CMV reaktivasyonu tespit edilmiştir. Hastaların 63'ünde HSV PCR çalışılmış ve bunların %20,6'sında eşlik eden lezyonda HSV PCR pozitifliği görülmüştür. Yine hastaların 77'sinde solunum yolu PCR tetkik edilmiş ve bunların %2,6'sında rinovirüs, %5,2'sinde ise influenza A görülmüştür (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların eşlik eden Covid-19, CMV, HSV ve solunum yolu diğer viral etkenler PCR durumları

		Sayı	%
Eşlik eden Covid-19 durumu	Pozitif	9	8,3
	Negatif	99	91,7
Eşlik eden CMV reaktivasyonu	Evet	27	27,8
	Hayır	70	72,2
Eşlik eden lezyonda HSV PCR durumu	Pozitif	13	20,6
	Negatif	50	79,4
Eşzamanlı solunum yolu diğer viral etkenler PCR durumu	Rinovirus	2	2,6
	İnfluenza A	4	5,2
	Negatif	71	92,2

Hastaların %43,5'ine invazif fungal infeksiyona bakteriyemi eşlik etmiştir ve en sık *Enterococcus spp.* (%33,8) eşlik etmiştir (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Hastalara eşlik eden bakteriyemi durumu

		Sayı	%
İnvaziv fungal infeksiyona bakteriyeminin eşlik etme durumu	Evet	74	43,5
	Hayır	96	56,5
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>		11	14,9
<i>Escherichia coli</i>		17	23,0
<i>Acinetobacter baumannii</i>		9	12,2
<i>Aeromonas hydrophila</i>		1	1,4
<i>Enterococcus spp.</i>		25	33,8
<i>Staphylococcus hominis</i>		1	1,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		10	13,5
<i>Staphylococcus epidermidis</i>		5	6,8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		2	2,7
<i>Staphylococcus aureus</i>		1	1,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		3	4,1
<i>Providencia spp</i>		1	1,4
<i>Corynebacterium spp</i>		1	1,4
<i>Clostridium spp</i>		1	1,4

Hastaların %31,8'inde ek hastalık vardı ve en fazla görülen ek hastalık hipertansiyon (%37)'dur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların ek hastalıkları

		Sayı	%
Ek hastalık varlığı	Evet	54	31,8
	Hayır	116	68,2
Diyabetis mellitus		14	25,9
KOAH		8	14,8
Koroner arter hastalığı		15	27,8
Solid tümör		7	13,0
Hipertansiyon		20	37,0
Hiperlipidemi		13	24,1
Astım		6	11,1
Periferik arter hastalığı		2	3,7
Solid organ transplantasyon		1	1,9
Kronik böbrek yetmezliği		1	1,9
Ankilozan spondilit		1	1,9
Tüberküloz lenfadenit		1	1,9

Hastaların İFİ tutulum tipi incelendiğinde en fazla pulmoner (%47,7) olduğu görülmüştür (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların İFİ tutulum tipi

	Sayı	%
Pulmoner	81	47,7
Fungemi	59	34,7
Rinosinüzit	11	6,5
Rino-Orbita-Serebral Tutulum	8	4,7
Rinosinüzit+Orbital Tutulum	4	2,4
Gingiva	3	1,8
Pulmoner+Fungemi	1	,6
Pulmoner+Rinosinüzit	1	,6
Kulak	1	,6
Dissemine	1	,6

Hastaların İFİ tanı kanıt düzeyi incelendiğinde %55,3'ü “proven”, %0,6'sı “propable” ve %44,1'i ise “possible” şeklindedir (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların İFİ tanısı kanıt düzeyi

	Sayı	%
Proven	94	55,3
Propable	1	,6
Possible	75	44,1

Hastaların İFİ tanı anındaki CRP değeri ortalaması $16,4 \pm 9,8$ iken PCT ortalaması ise $8,6 \pm 20,5$ şeklindedir (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların İFİ tanı anındaki CRP ve PCT değerleri

	Ort $\pm$ SS
Tanı anındaki CRP değeri	$16,4 \pm 9,8$
Tanı anındaki PCT değeri	$8,6 \pm 20,5$

Hastaların takip süresi ortalaması $120,5 \pm 292,7$ gündür. Hastaların %85,3'ü exitus olmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların sonlanımları ve takip süresi

	Sayı	%
Takip süresi (gün), Ort$\pm$SS	$120,5 \pm 292,7$	
Ölüm		
Var	145	85,3
Yok	25	14,7

4.2. Breakthrough İnvazif Fungal İnfeksiyon Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Risk Faktörleri Açısından Karşılaştırılması

Çalışmada hastaların 83'ünde (%48,8) breakthrough invazif fungal infeksiyon (b-İFİ) gelişmiş iken 87'sinde (%51,2) breakthrough olmayan invazif fungal infeksiyon gelişmiştir. Kadınların %42,9'unda ve erkeklerin %51,8'inde b-İFİ gelişmiş iken aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,275$). b-İFİ gelişen hastaların yaşları gelişmeyen hastaların yaşlarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,018$)(Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Tüm hastaların demografik özelliklerine göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

	b-İFİ		Kontrol grubu		p
		Sayı	%	Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	24	42,9	32	57,1
	Erkek	59	51,8	55	48,2
Yaş, Ort±SS		47,5±17,8		54,0±18,2	
				0,018**	

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

Tablo 4.15. Tüm hastaların hematolojik malignite türüne göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

	b-İFİ		Kontrol grubu		p *
		Sayı	%	Sayı	%
AML		22	64,7	12	35,3
Nüks/refrakter AML		24	70,6	10	29,4
ALL		7	50,0	7	50,0
Nüks/refrakter ALL		19	76,0	6	24,0
Aplastik anemi		3	30,0	7	70,0
Hodgkin lenfoma		0	,0	4	100,0
Multiple myelom		0	,0	5	100,0
Nüks/refrakter multiple myelom		0	,0	9	100,0
Non-hodgkin lenfoma		3	20,0	12	80,0
Nüks NHL		2	22,2	7	77,8
Nüks HL		2	50,0	2	50,0
KLL		0	,0	2	100,0
Hairy cell lösemi		0	,0	1	100,0
MDS		1	50,0	1	50,0
Mikozis fungoides		0	,0	1	100,0
Miyelofibrozis		0	,0	1	100,0
Hematolojik hastalık nüks	Var	48	57,8	34	39,1
Durumu	Yok	35	42,2	53	60,9
				0,014**	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

AML tanısı olanların %64,7'sinde, nüks/refrakter AML tanısı olanların %70,6'sında, ALL tanısı olanların %50'sinde, nüks/refrakter ALL tanısı olanların %76'sında, aplastik anemi tanısı olanların %30'unda, non-hodgkin lenfoma tanısı olanların %20'sinde, nüks NHL tanısı olanların %22,2'sinde, nüks HL tanısı olanların %50'sinde ve MDS tanısı olanların ise %50'sinde b-İFİ gelişmiş iken tanılar arasında b-

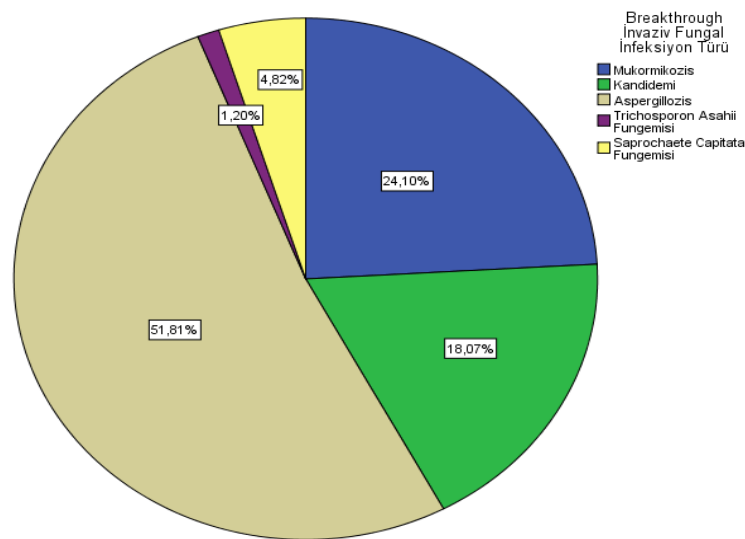
İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmüştür ($p<0,001$) b-İFİ grubunda hematolojik hastalık nüks gelişme oranı (%57,8) kontrol grubunda bulunanlarda hematolojik hastalık nüks gelişme oranından (%39,1) anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,014$) (Tablo 4.15).

Mukormikozis infeksiyonu olanların %69’unda, kandidemi infeksiyonu olanların %28,3’ünde, aspergillozis tanısı olanların %52,4’ünde, Trichosporon Asahii fungemisi tanısı olanların %50’sinde ve Saprochaete Capitata fungemisi tanısı olanların ise %100’ünde b-İFİ gelişmiş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0,001$)(Tablo 4.16). b-İFİ grubunda en sık görülen İFİ, aspergillozis (%51,81) olup etkene göre dağılım Şekil 4.4’te gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Tüm hastaların invazif fungal infeksiyon türüne göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

	b-İFİ		Kontrol grubu		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Mukormikozis	20	69,0	9	31,0	<0,001
Kandidemi	15	28,3	38	71,7	
Aspergillozis	43	52,4	39	47,6	
Trichosporon Asahii fungemisi	1	50,0	1	50,0	
Saprochaete Capitata fungemisi	4	100,0	0	,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.



Şekil 4.4. Breakthrough invazif fungal infeksiyon etken dağılımı

En fazla oranda 2017 yılında (%66,7) tanı alanlarda b-İFİ gelişmiş iken yıllar arasında anlamlı farklılık yoktur (p=0,339). En fazla oranda ekim ayında (%73,7) tanı alanlarda b-İFİ gelişmiş iken yıllar arasında anlamlı farklılık yoktur (p=0,231)(Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Tüm hastaların yıllara ve aylara göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

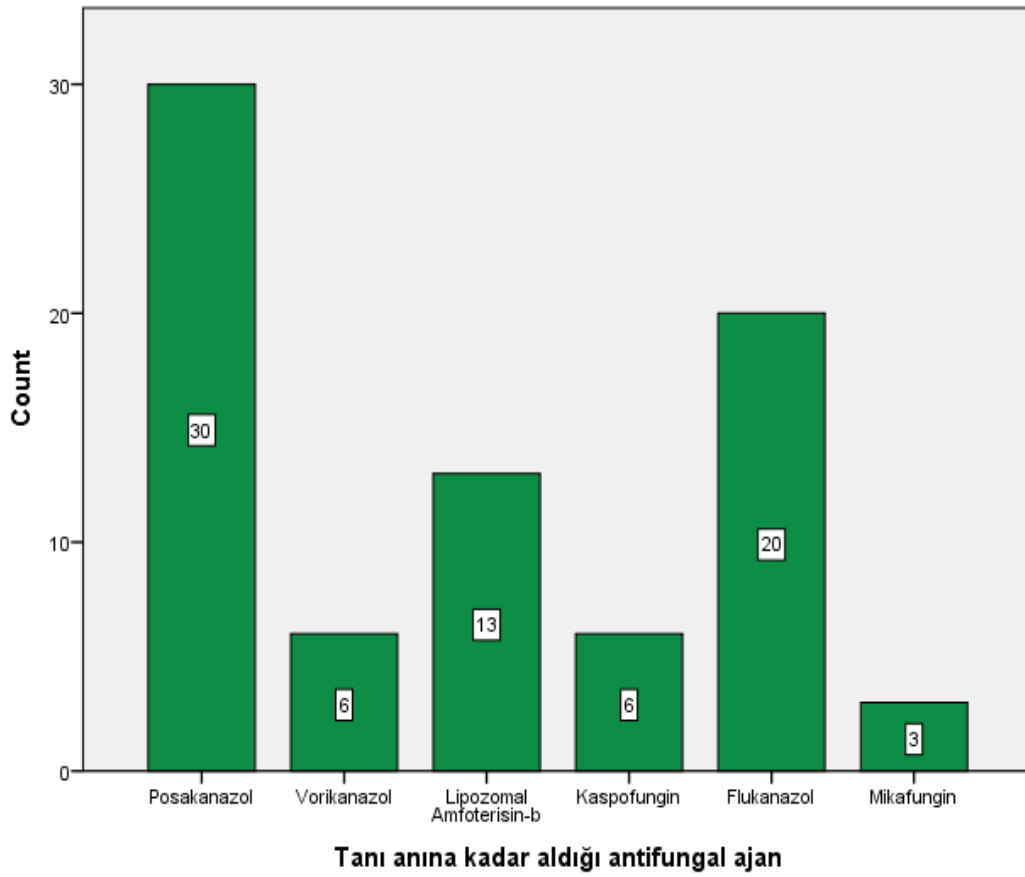
		b-İFİ		Kontrol grubu		p [*]
		Sayı	%	Sayı	%	
Tanı Yılı	2017	4	66,7	2	33,3	0,339
	2018	9	56,3	7	43,8	
	2019	13	40,6	19	59,4	
	2020	7	31,8	15	68,2	
	2021	25	56,8	19	43,2	
	2022	25	50,0	25	50,0	
Tanı Aldığı Ay	Ocak	11	61,1	7	38,9	0,231
	Şubat	6	37,5	10	62,5	
	Mart	6	42,9	8	57,1	
	Nisan	2	33,3	4	66,7	
	Mayıs	2	28,6	5	71,4	
	Haziran	9	64,3	5	35,7	
	Temmuz	6	33,3	12	66,7	
	Ağustos	3	27,3	8	72,7	
	Eylül	7	46,7	8	53,3	
	Ekim	14	73,7	5	26,3	
	Kasım	8	50,0	8	50,0	
	Aralık	9	56,3	7	43,8	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Hastaların %48,8'i b-İFİ tanısı öncesi antifungal ilaç almış olup en fazla uygulanan ilaç ise posakanazol (%41)'dir. b-İFİ tanısı sonrası hastaların %97,5'inde antifungal ilaç değişimi, %74,1'inde ise antifungal sınıf değişimi yapılmıştır. b-İFİ tanısı öncesi antifungal ilaç kullanım endikasyonu incelendiğinde %61,4'ünde primer profilaksi, %2,4'ünde preemtif tedavi, %30,1'inde ampirik tedavi, %1,2'sinde sekonder profilaksi ve %4,8'inde hedefe yönelik tedavi verilmiştir. Hastalara antifungal ilaç 22,0±19,1 gün uygulanmıştır. Hastaların %71,1'i tanı öncesi aldıkları antifungal ajan etkene dönük uygun tedavi iken %28,9'unda uygun tedavi değildir (Tablo 4.18). Şekil 4.5'te antifungal ilaca göre b-İFİ gelişim sıklığı özetlenmiştir.

Tablo 4.18. b-İFİ hastalarında tanı öncesi ve sonrası antifungal ilaç değerlendirilmesi

		Sayı	%
Tanı öncesi antifungal ilaç alma durumu	Evet	83	48,8
	Hayır	87	51,2
Tanı öncesi antifungal ilaç çeşidi	Posakonazol	34	41,0
	Vorikonazol	6	7,2
	Lipozomal Amfoterisin-b	14	16,9
	Kaspofungin	6	7,2
	Flukonazol	20	24,1
	Mikafungin	3	3,6
b-İFİ tanısı sonrası antifungal ilaç değişimi yapılma durumu	Evet	79	97,5
	Hayır	2	2,5
b-İFİ tanısı sonrası antifungal ilaç sınıf değişimi yapılma durumu	Evet	60	74,1
	Hayır	21	25,9
b-İFİ tanı öncesi antifungal ilacın endikasyonu	Primer profilaksi	51	61,4
	Preemptif tedavi	2	2,4
	Ampirik tedavi	25	30,1
	Sekonder profilaksi	1	1,2
	Hedefe yönelik tedavi	4	4,8
b-İFİ tanı öncesi aldığı antifungal ajan dozu mg/gün, Ort±SS		286,2±125,0	
b-İFİ tanı öncesi aldığı antifungal ajan gün sayısı, Ort±SS		22,0±19,1	
b-İFİ tanı öncesi aldığı antifungal ilacın fungusa etkin olma durumu	Evet	59	71,1
	Hayır	24	28,9



Şekil 4.5. Antifungal ajana göre b-İFİ gelişim sıklığı

Nakil türü allojenik olanlarda b-İFİ gelişme oranı (%64,8) nakil türü otolog olanlarda b-İFİ gelişme oranından (%25,9) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). b-İFİ gelişenlerde engraftman süresi gelişmeyenlerin süresinden anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,01$). Diğer nakil ile ilgili özellikler arasında b-İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Tüm hastaların nakil ile ilgili özelliklerine göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p *
		Sayı	%	Sayı	%	
Nakil	Evet	42	51,9	39	48,1	0,451
	Hayır	41	46,1	48	53,9	
GVHD gelişme durumu	Evet	14	66,7	7	33,3	0,114
	Hayır	28	46,7	32	53,3	
GVHD Türü	Akut	5	62,5	3	37,5	0,751
	Kronik	9	69,2	4	30,8	
Nakil Türü	Allojenik	35	64,8	19	35,2	0,001
	Otolog	7	25,9	20	74,1	
Çoklu KİT	Evet	4	50,0	4	50,0	0,650
	Hayır	38	52,1	35	47,9	
Allojenik Nakil Türü	Haploidentik	6	75,0	2	25,0	0,912
	HLA tam uyumlu akraba	21	60,0	14	40,0	
	HLA tam uyumlu akraba dışı	8	72,7	3	27,3	
Nakilden İFİ tanısına kadar geçen süre, Ort±SS		183,2±251,7		272,8±366,7		0,359**
Nakil sonraki dönem	Pre-engraftman dönemi	17	60,7	11	39,3	0,449
	Post-engraftman dönemi	4	40,0	6	60,0	
	Geç post-engraftman dönemi	21	48,8	22	51,2	
Engraftman	Oldu	32	49,2	33	50,8	0,341
	Olmadı	10	62,5	6	37,5	
Engraftman süresi, Ort±SS		15,2±6,5		11,0±5,8		0,01**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

KT rejimleri ile alakalı parametreler arasında b-İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Tüm hastaların kemoterapi rejimleri ile ilgili özelliklerine göre b-İİİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		b-İİİ		Kontrol grubu		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Miyeloablatif rejim alma durumu	Evet	12	54,5	10	45,5	0,565
	Hayır	71	48,0	77	52,0	
Tanıdan önce son 30 gün içinde 600 mg üstü prednizolon veya eşdeğeri alma durumu	Evet	38	45,8	45	54,2	0,439
	Hayır	45	51,7	42	48,3	
	Hayır	60	47,2	67	52,8	
AML-indüksiyon alma durumu	Var	18	60,0	12	40,0	0,231
	Yok	28	73,7	10	26,3	
AML-konsolidasyon alma durumu	Var	5	50,0	5	50,0	0,274
	Yok	41	70,7	17	29,3	
AML-relaps/refrakter tedavisi alma durumu	Var	14	77,8	4	22,2	0,284
	Yok	32	64,0	18	36,0	
ALL-indüksiyon tedavisi alma durumu	Var	3	42,9	4	57,1	0,194
	Yok	23	71,9	9	28,1	
ALL-relaps/refrakter tedavisi alma durumu	Var	13	68,4	6	31,6	0,821
	Yok	13	65,0	7	35,0	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

FLAG-İDA kullananlarda b-İİİ gelişme oranı (%80) kullanmayanlarda gelişme oranından (%43,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,001). Diğer KT ilaçları kullanma durumu arasında b-İİİ gelişme açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05)(Tablo 4.21).

Tablo 4.21. Tüm hastaların kullandıkları KT ajanlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p *
		Sayı	%	Sayı	%	
FLAG	Evet	3	100,0	0	,0	0,114
	Hayır	80	47,9	87	52,1	
FLAG-İDA	Evet	20	80,0	5	20,0	0,001
	Hayır	63	43,4	82	56,6	
Daunorubicin-Cytarabine	Evet	5	83,3	1	16,7	0,111
	Hayır	78	47,6	86	52,4	
	Hayır	82	48,5	87	51,5	
ATG	Evet	11	68,8	5	31,3	0,094
	Hayır	72	46,8	82	53,2	
Venetoclax-Azasitidin	Evet	4	66,7	2	33,3	0,435
	Hayır	79	48,2	85	51,8	
Azasitidin	Evet	3	75,0	1	25,0	0,359
	Hayır	80	48,2	86	51,8	
Brentuximab	Evet	1	20,0	4	80,0	0,368
	Hayır	82	49,7	83	50,3	
Siklosporin	Evet	11	47,8	12	52,2	0,918
	Hayır	72	49,0	75	51,0	
Metotreksat	Evet	7	53,8	6	46,2	0,706
	Hayır	76	48,4	81	51,6	
Decitabine-Venetoclax	Evet	1	33,3	2	66,7	0,588
	Hayır	82	49,1	85	50,9	
Cytarabine-İdarubusin	Evet	7	50,0	7	50,0	0,927
	Hayır	76	48,7	80	51,3	
R-CHOP	Evet	0	,0	3	100,0	0,246
	Hayır	83	49,7	84	50,3	
CHOP	Evet	0	,0	3	100,0	0,246
	Hayır	83	49,7	84	50,3	
Mikofenolat Mofetil	Evet	4	57,1	3	42,9	0,715
	Hayır	79	48,5	84	51,5	
Ruxolitinib	Evet	2	66,7	1	33,3	0,614
	Hayır	81	48,5	86	51,5	
ATRA	Evet	0	,0	2	100,0	0,497
	Hayır	83	49,4	85	50,6	
Etoposit	Evet	1	25,0	3	75,0	0,621
	Hayır	82	49,4	84	50,6	
Lenalidomid	Evet	1	33,3	2	66,7	0,588
	Hayır	82	49,1	85	50,9	

Fludarabin-Siklofosfamid	Evet	3	37,5	5	62,5	0,721
	Hayır	80	49,4	82	50,6	
Cytarabin-Mitoksantron-Etoposid	Evet	2	40,0	3	60,0	0,689
	Hayır	81	49,1	84	50,9	
Yüksek Doz Cytarabine	Evet	2	33,3	4	66,7	0,682
	Hayır	81	49,4	83	50,6	
İbrutinib	Evet	5	83,3	1	16,7	0,111
	Hayır	78	47,6	86	52,4	
Fotoferez	Evet	3	50,0	3	50,0	0,953
	Hayır	80	48,8	84	51,2	
Siklofosfamid	Evet	4	57,1	3	42,9	0,715
	Hayır	79	48,5	84	51,5	
MACE	Evet	2	66,7	1	33,3	0,614
	Hayır	81	48,5	86	51,5	
Fludarabin-Treosulfan	Evet	5	83,3	1	16,7	0,111
	Hayır	78	47,6	86	52,4	
Cytarabine	Evet	1	33,3	2	66,7	0,588
	Hayır	82	49,1	85	50,9	
Tiyotepa	Evet	4	66,7	2	33,3	0,435
	Hayır	79	48,2	85	51,8	
Rituksimab	Evet	0	,0	3	100,0	0,246
	Hayır	83	49,7	84	50,3	
Bendamustin	Evet	1	33,3	2	66,7	0,588
	Hayır	82	49,1	85	50,9	
Procarbazine	Evet	2	50,0	2	50,0	0,962
	Hayır	81	48,8	85	51,2	
Vincristine	Evet	0	,0	3	100,0	0,246
	Hayır	83	49,7	84	50,3	
Bortezomib	Evet	0	,0	5	100,0	0,059
	Hayır	83	50,3	82	49,7	
DHAP	Evet	0	,0	3	100,0	0,246
	Hayır	83	49,7	84	50,3	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

b-İFİ gelişenlerin İFİ tanı anında nötrofil sayısı ($p=0,01$) ve tanı anında lenfosit sayısı ($p=0,028$) kontrol grubunun değerinden anlamlı şekilde düşük; İFİ tanı öncesi nötropeni süresi ($p=0,002$) ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. İFİ tanı öncesi derin nötropeni durumu olanlarda b-İFİ gelişme oranı (%62,3) derin nötropeni olmayanlara göre (%22,2) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür ($p<0,001$). İFİ tanı sonrası

nötropeniden çıkma durumu ile b-İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,371$)(Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Tüm hastaların nötrofil durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p *
		Sayı	%	Sayı	%	
İFİ tanı anında nötrofil sayısı, Ort±SS		1357,2±3375,7		2363,6±4108,7		0,01
İFİ tanı anında lenfosit sayısı, Ort±SS		522,1±1830,1		744,3±1803,9		0,028
İFİ tanı öncesi nötropeni süresi, Ort±SS		34,8±47,6		29,1±53,3		0,002
İFİ tanı öncesi derin nötropeni durumu	Evet	71	62,3	43	37,7	<0,001*
	Hayır	12	22,2	42	77,8	
İFİ tanı sonrası nötropeniden çıkma durumu	Evet	32	49,2	33	50,8	0,371**
	Hayır	47	56,6	36	43,4	

*Mann Whitney U testi, **Kikare analizi uygulanmıştır.

b-İFİ grubunda tedavi için flukonazol kullanım oranı (%7,1) kullanmama oranından (%54,1) anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Tedavi için antifungal ilaç seçimleri arasında b-İFİ ve kontrol grubunda anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.23).

Tablo 4.23. b-İFİ ve non b-İFİ gruplarında tedavi için kullanılan antifungal ajanların karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Antifungal tedavi	Aldı	81	50,0	81	50,0	0,278
	Almadı	2	25,0	6	75,0	
Lipozomal	Evet	44	51,8	41	48,2	0,637
Amfoterisin-B	Hayır	37	48,1	40	51,9	
Flukanazol	Evet	1	7,1	13	92,9	0,001
	Hayır	80	54,1	68	45,9	
Vorikanazol	Evet	45	50,6	44	49,4	0,875
	Hayır	36	49,3	37	50,7	
Anidulofungin	Evet	2	100,0	0	,0	0,497
	Hayır	79	49,4	81	50,6	
Kaspofungin	Evet	2	28,6	5	71,4	0,443
	Hayır	79	51,0	76	49,0	
Mikafungin	Evet	4	57,1	3	42,9	0,699
	Hayır	77	49,7	78	50,3	
Posakanazol	Evet	6	50,0	6	50,0	1,000
	Hayır	75	50,0	75	50,0	
Antifungal tedavi süresi, Ort±SS		32,0±35,0		34,1±54,9		0,213**

*Kikare analizi, **Mann Whitney U testi uygulanmıştır.

İki haftadan uzun çoklu antibiyoterapi alma durumu ile b-İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,139)(Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Tüm hastaların profilaktik antifungal ilaç kullanım durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Çoklu antibiyotik alma durumu	Evet	55	53,4	48	46,6	0,139
	Hayır	28	41,8	39	58,2	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Eşlik eden viral durumlar arasında b-İFİ görülme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05)(Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Tüm hastaların eşlik eden Covid-19, CMV, HSV ve solunum yolu diğer etken PCR durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Eşlik eden Covid-19 durumu	Pozitif	5	55,6	4	44,4	0,732
	Negatif	46	46,5	53	53,5	
Eşlik eden CMV reaktivasyonu	Evet	14	51,9	13	48,1	0,638
	Hayır	40	57,1	30	42,9	
Eşlik eden lezyonda HSV pcr durumu	Pozitif	6	46,2	7	53,8	0,369
	Negatif	30	60,0	20	40,0	
Eşzamanlı solunum yolu pcr durumu	Rinovirus	1	50,0	1	50,0	0,986
	İnfluenza A	2	50,0	2	50,0	
	Negatif	33	46,5	38	53,5	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

İFİ'ye eşlik eden bakteriyemi varlığı arasında b-İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. İFİ'ye eşlik eden bakteriyemi durumuna göre b-İFİ gelişme durumunun değerlendirilmesi

		b-İFİ		Kontrol grubu		p *
		Sayı	%	Sayı	%	
İnvaziv fungal infeksiyona bakteriyeminin eşlik etme durumu	Evet	40	54,1	34	45,9	0,231
	Hayır	43	44,8	53	55,2	
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	Evet	5	45,5	6	54,5	0,535
	Hayır	35	55,6	28	44,4	
<i>Escherichia coli</i>	Evet	9	52,9	8	47,1	0,916
	Hayır	31	54,4	26	45,6	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Evet	6	66,7	3	33,3	0,494
	Hayır	34	52,3	31	47,7	
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Evet	0	,0	1	100,0	0,459
	Hayır	40	54,8	33	45,2	
<i>Enterococcus spp.</i>	Evet	15	60,0	10	40,0	0,463
	Hayır	25	51,0	24	49,0	
<i>Staphylococcus hominis</i>	Evet	1	100,0	0	,0	0,353
	Hayır	39	53,4	34	46,6	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Evet	6	60,0	4	40,0	0,745
	Hayır	34	53,1	30	46,9	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Evet	3	60,0	2	40,0	0,782
	Hayır	37	53,6	32	46,4	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Evet	1	50,0	1	50,0	0,907
	Hayır	39	54,2	33	45,8	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Evet	1	100,0	0	,0	0,353
	Hayır	39	53,4	34	46,6	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Evet	1	33,3	2	66,7	0,591
	Hayır	39	54,9	32	45,1	
<i>Providencia spp</i>	Evet	0	,0	1	100,0	0,459
	Hayır	40	54,8	33	45,2	
<i>Corynebacterium spp</i>	Evet	1	100,0	0	,0	0,353
	Hayır	39	53,4	34	46,6	
<i>Clostridium spp</i>	Evet	0	,0	1	100,0	0,459
	Hayır	40	54,8	33	45,2	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Ek hastalık varlığı ve ek hastalık tipi arasında b-İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.27).

Tablo 4.27. Tüm hastaların ek hastalıklarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p*
		Sayı	%	Sayı	%	
Ek hastalık varlığı	Evet	22	40,7	32	59,3	0,675
	Hayır	61	52,6	55	47,4	
Diyabetis mellitus	Evet	6	42,9	8	57,1	0,464
	Hayır	16	40,0	24	60,0	
KOAH	Evet	3	37,5	5	62,5	0,408
	Hayır	19	41,3	27	58,7	
Koroner arter hastalığı	Evet	3	20,0	12	80,0	0,673
	Hayır	19	48,7	20	51,3	
Solid tümör	Evet	3	42,9	4	57,1	0,408
	Hayır	19	40,4	28	59,6	
Hipertansiyon	Evet	10	50,0	10	50,0	0,464
	Hayır	12	35,3	22	64,7	
Hiperlipidemi	Evet	6	46,2	7	53,8	0,408
	Hayır	16	39,0	25	61,0	
Astım	Evet	1	16,7	5	83,3	0,375
	Hayır	21	43,8	27	56,3	
Periferik arter hastalığı	Evet	1	50,0	1	50,0	0,408
	Hayır	21	40,4	31	59,6	
Solid organ transplantasyonu	Evet	1	100,0	0	,0	-
	Hayır	21	39,6	32	60,4	
Kronik böbrek yetmezliği	Evet	1	100,0	0	,0	-
	Hayır	21	39,6	32	60,4	
Ankilozan spondilit	Evet	0	,0	1	100,0	-
	Hayır	22	41,5	31	58,5	
Tüberküloz lenfadenit	Evet	1	100,0	0	,0	-
	Hayır	21	39,6	32	60,4	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

b-İFİ grubunda İFİ tutulum şekillerinin tamamı görülmüş olup sıklık açısından kontrol grup ile anlamlı farklılık görülmüştür (p=0,012)(Tablo 6.28).

Tablo 4.28. Hastaların İFİ tutulum şekline göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

	b-İFİ		Kontrol grubu		p*
	Sayı	%	Sayı	%	
Fungemi	20	33,9	39	66,1	0,012
Pulmoner	43	53,1	38	47,5	
Pulmoner+Fungemi	0	,0	1	100,0	
Pulmoner+Rinosinüzit	1	100,0	0	,0	
Rinosinüzit	7	63,6	4	36,4	
Rinosinüzit+Orbital Tutulum	4	100,0	0	,0	
Rino-Orbita-Serebral Tutulum	6	75,0	2	25,0	
Kulak	0	,0	1	100,0	
Dissemine	1	100,0	0	,0	
Gingiva	1	33,3	2	66,7	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

İFİ tanı anında b-İFİ ve kontrol grubu arasında CRP ve PCT değeri açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 4.29).

Tablo 4.29. b-İFİ gelişme durumuna göre tanı anındaki CRP ve PCT değerlerinin karşılaştırılması

	b-İFİ	Kontrol grubu	p*
	Ort±SS	Ort±SS	
Tanı anındaki CRP değeri	17,3±9,6	15,5±10,0	0,247
Tanı anındaki PCT değeri	6,1±13,8	11,6±26,2	0,764

*Mann Whitney U analizi uygulanmıştır.

Gruplar arasında takip süresi açısından anlamlı farklılık belirlenmemiştir ($p=0,927$).b-İFİ grubunda bulunanların %86,7'si kontrol grubunda bulunanların ise %83,9'u exitus olmuş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,601$). b-İFİ grubunda 4 haftalık mortalite %67,5 12 haftalık mortalite %75,9 tespit edilmiş, kontrol grup ile arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.($p:0,458$ ve $p:0,305$) (Tablo 4.30).

Tablo 4.30. b-İFİ grubunda 4 /12 haftalık mortalite ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p
		Sayı	%	Sayı	%	
4 haftalık mortalite						
Ölüm	Var	56	67,5	57	66,5	0,458*
	Yok	27	32,5	30	33,5	
12 haftalık mortalite						
Ölüm	Var	63	75,9	62	71,3	0,305*
	Yok	20	24,1	25	28,7	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 170 hastanın 145'i ölmüş ve genel sağkalım oranı %14,7 olarak bulunmuştur. b-İFİ grubunda ortalama sağkalım süresi 179,7 gün iken ortancası ise 23 gündür. Hastaların 7 günlük sağkalım oranı %75,9 olarak, 30 günlük sağkalım oranı %41,7 olarak, 100 günlük sağkalım oranı ise %18,5 olarak bulunmuştur (Şekil 4.6). Kontrol grubunda ortalama sağkalım süresi 255,170 gün iken ortancası ise 16 gündür. Hastaların 7 günlük sağkalım oranı % 73,6 olarak, 30 günlük sağkalım oranı % 39,1 olarak, 100 günlük sağkalım oranı ise %28,4 olarak bulunmuştur. (Şekil 4.7) b-İFİ ve kontrol grup arasında sağ kalım açısından anlamlı fark görülmemiştir (p=0,631).

Tablo 4.31. b-İFİ gelişimi ve sağkalım karşılaştırılması

		Sağkalım oranı	Ortalama	Standart hata	%95 GA	p*
b-İFİ gelişme durumu	Var	13,3	179,770	59,639	62,878-296,661	0,631
	Yok	16,1	255,170	58,265	140,970-369,370	

*Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır

Tablo 4.32. b-İFİ kanıt düzeyi ve sağkalım karşılaştırılması

		Sağkalım oranı	Ortalama	Standart hata	%95 GA	p*
b-İFİ tanı kanıt düzeyi	Proven	4,7	64,100	20,403	24,111-104,090	0,275
	Propable	0,0	45,000	,000	45,000-45,000	
	Possible	23,1	363,229	122,363	123,398-603,059	

*Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır.

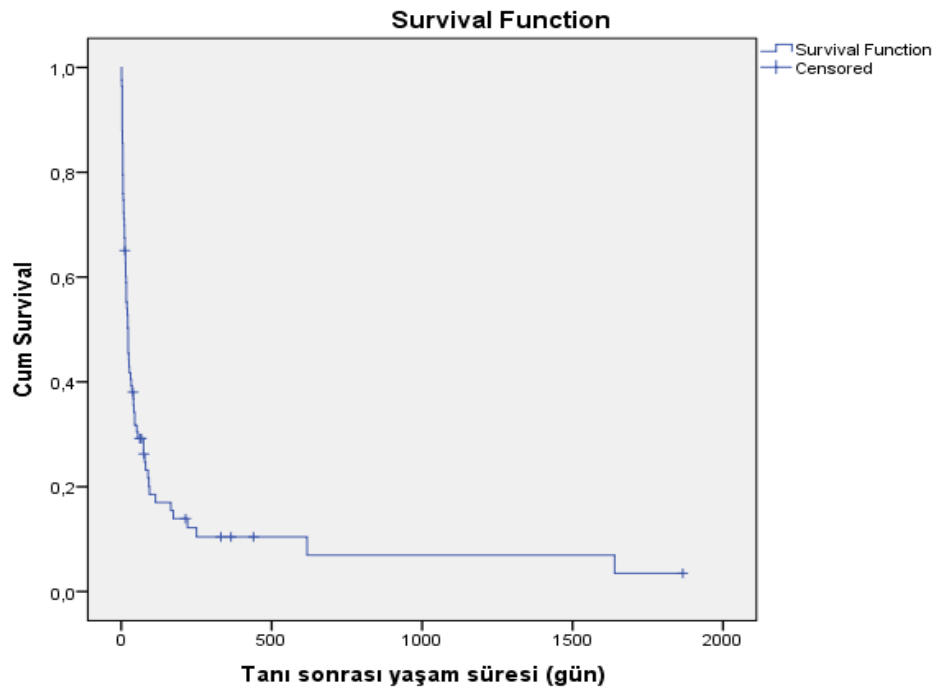
Breakthrough mukormikoz grubunda ortalama sağkalım süresi 49,7 gün iken ortancası ise 26 gündür. Hastaların 7 günlük sağkalım oranı %85,0 olarak, 30 günlük

sağkalım oranı %50,0 olarak, 100 günlük sağkalım oranı ise %11,1 olarak bulunmuştur. Breakthrough kandidemi grubunda ortalama sağkalım süresi 64,133 gün iken ortancası ise 12 gündür. Hastaların 7 günlük sağkalım oranı %60,0 olarak, 30 günlük sağkalım oranı %26,7 olarak, 100 günlük sağkalım oranı ise %13,3 olarak bulunmuştur. Breakthrough invazif aspergilloz grubunda ortalama sağkalım süresi 326,364 gün iken ortancası ise 23 gündür. Hastaların 7 günlük sağkalım oranı %79,1 olarak, 30 günlük sağkalım oranı %45,7 olarak, 100 günlük sağkalım oranı ise %23,4 olarak bulunmuştur. Breakthrough invazif aspergilloz, mukormikoz ve kandidemi arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo:4.33).

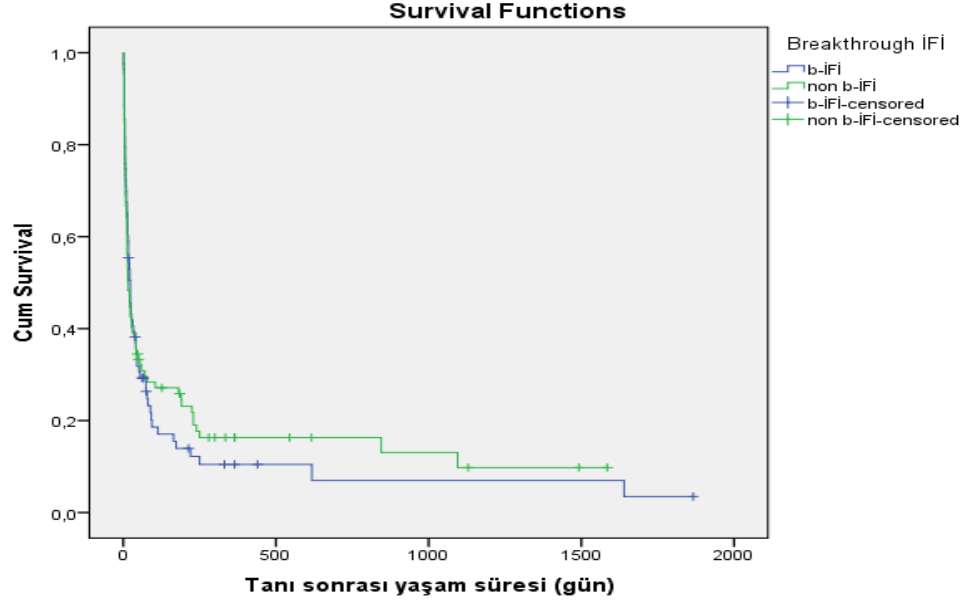
Tablo 4.33. b-İFİ etkenlerine göre sağkalım düzeyinin karşılaştırılması

		Sağkalım oranı	Ortalama	Standart hata	%95 GA	p*
İnfeksiyon türü	Mukormikoz	10,0	49,756	11,887	26,458-73,053	0,131
	Kandidemi	0,0	64,133	41,046	,000-144,584	
	Aspergilloz	20,9	326,364	110,053	110,661-542,068	
Toplam		14,1	190,282	64,129	64,590-315,974	

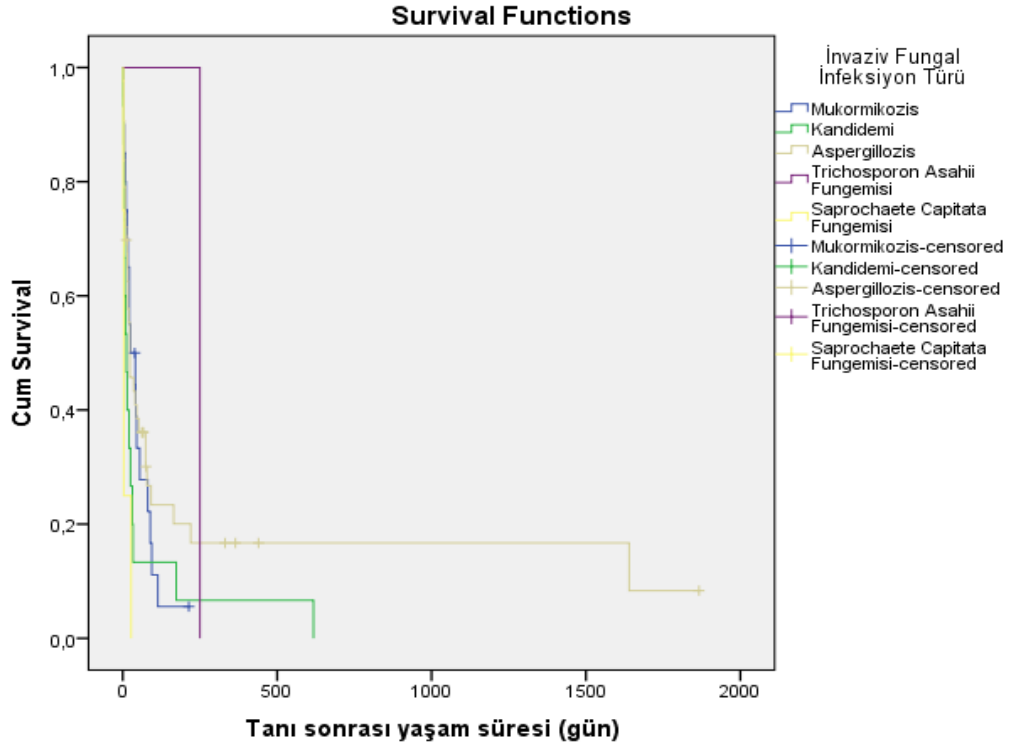
*Log Rank (Mantel-Cox) analizi yapılmıştır



Şekil 4.6. b-İFİ genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.7. b-İFİ ve non b-İFİ genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.8. b-İFİ türüne göre genel sağkalım

4.3. Kandidemi Hastalarında Değerlendirilen Bulgular

Çalışmada 53 kandidemi epizotu gözlenmiş, 15 (%23.8)'i breakthrough invazif kandidemi(br-İK) olarak değerlendirilmiştir. Kandidemi tanısı olan kadınların %33,3'ünde ve erkeklerin %25'inde br-İK gelişmiş iken aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,510). br-İK gelişen hastaların yaşları gelişmeyen hastaların yaşlarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,005).

br-İK grubunda en sık gözlenen en sık *C.parapsilosis*(%20), *C.guilliermondii* (%20) ve *C. tropicalis* (%20) gözlenmiştir. Breakthrough olmayan grupta ise en sık *C.albicans*(%26.3) gözlenmiş olup her iki grup arasında kandidemi etken dağılımı açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.(p:0,303) (Tablo 4.34).

Tablo 4.34. b-İFİ ve kontrol grubunda *Candida* suş dağılımı

	b-İFİ		Kontrol grubu		p
	Sayı	%	Sayı	%	
<i>Candida tropicalis</i>	1	20	4	80	p:0,303
<i>Candida parapsilosis</i>	3	37,5	5	62,5	
<i>Candida krusei</i>	3	30	7	70	
<i>Candida guilliermondii</i>	3	75	1	25	
<i>Candida glabrata</i>	0	0	2	100	
<i>Candida albicans</i>	1	9,1	10	90,9	
<i>Candida kefir</i>	1	33,3	2	66,7	
<i>Candida dubliniensis</i>	0	0	1	100	
<i>Candida rugosa</i>	1	100	0	0	
<i>Candida species</i>	2	25	6	75	

br-İK ve kontrol grubu antifungal duyarlılık oranları Tablo-35'te gösterilmiştir.

Tablo 4.35. *Candida* suşlarının duyarlılık ve direnç profili

Antifungal ajan	Duyarlılık	b-İFİ		Kontrol grubu	
		Sayı	%	Sayı	%
Flukonazol	S	11	29,7	26	70,3
	I	0	0	3	100
	R	1	50	1	50
Anidulofungin	S	4	80	1	20
Amfoterisin-b	S	1	20	4	80
	R	0	0	1	100

br-İK grubundaki hastaların %50,3'ü AML, %20'si ALL , %13.3'ü non-Hodgkin lenfoma, %6,7'si Hodgkin lenfoma tanılıdır. Kontrol grubu ile hematolojik hastalık dağılımı açısından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,344). Ayrıca br-İK grubunda bulunanların %66,7'sinde kontrol grubunda bulunanların ise %44,7'sinde nüks hematolojik hastalık mevcut olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,150).

Kandidemi hastalarında KİT olanlarda br-İK gelişme oranı (%52) KİT olmayanlarda br-İK gelişme oranından (%7,1) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,001). br-İK gelişenlerde engraftman süresi gelişmeyenlerin süresinden anlamlı şekilde yüksektir (p=0,007) GVHD, br-İK grubundakilerin %42,9'una eşlik ederken, kontrol grubunda % 57,1'ine eşlik etmiştir, gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir(p: 0,673).

Kandidemi hastalarında ATG kullananlarda br-İK gelişme oranı (%100) kullanmayanlarda gelişme oranından (%22,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,005).

Kandidemi grubunda br-İK gelişenlerin tanı anında nötrofil sayısı (p=0,009) ve tanı anında lenfosit sayısı (p=0,027) br-İK gelişmeyenlerin değerinden anlamlı şekilde düşük; tanı öncesi nötropeni süresi (p=0,022) ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tanı öncesi derin nötropeni durumu olanlarda br-İK gelişme oranı (%46,4) olmayanların oranından (%8,3) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür (p=0,003). (Tablo 4.36).

Kandidemi hastalarında çoklu antibiyotik alma ile br-İK gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p=0,139).

br-İK tedavi yaklaşım bulguları şöyledir; yedi hasta ampirik L-Amb, iki hasta ampirik vorikonazol, beş hasta ampirik ekinokandin almış bir hasta tedavi almamıştır.

br-İK grubunda bulunanlarda %100'ü ölmüş iken kontrol grubunda bulunanların ise %92,1'i ölmüş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,252).

Tablo 4.36. Kandidemi hastalarında nötrofil durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		b-İFİ		Kontrol grubu		p[*]
		Sayı	%	Sayı	%	
Tanı anında nötrofil sayısı, Ort±SS		447,3±1120,9		2930,3±4475,4		0,009
Tanı anında lenfosit sayısı, Ort±SS		204,7±435,4		920,0±2138,7		0,027
Tanı öncesi nötropeni süresi, Ort±SS		23,5±15,6		14,6±16,0		0,022
Tanı öncesi derin nötropeni durumu	Evet	13	46,4	15	53,6	0,003^{**}
	Hayır	2	8,3	22	91,7	

*Mann Whitney U testi, **Kikare analizi uygulanmıştır.

Kandidemi hastalarında SVK takılma durumu, çıkarılma durumu, TPN alma durumu ve mukozit varlığı arasında br-İK gelişme açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.37).

Tablo 4.37. Kandidemi hastalarında SVK, TPN ve mukozit varlığına göre breakthrough kandidemi gelişme durumunun karşılaştırılması

		br-İK		Kontrol grubu		p[*]
		Sayı	%	Sayı	%	
Tanı anına kadar SVK olma durumu	Evet	15	33,3	30	66,7	0,088
	Hayır	0	,0	8	100,0	
Tanı sonrası SVK çekilme durumu	Evet	7	43,8	9	56,3	0,271
	Hayır	8	27,6	21	72,4	
Tanı anına kadar TPN alma durumu	Aldı	9	25,7	26	74,3	0,560
	Almadı	6	33,3	12	66,7	
Tanı anına kadar mukozit olma durumu	Var	7	43,8	9	56,3	0,182
	Yok	8	21,6	29	78,4	

*Kikare analizi uygulanmıştır.

4.4. Aspergilloz hastalarında değerlendirilen bulgular

İnvaziv fungal infeksiyonları 5 yıl retrospektif olarak incelediğimiz çalışmada 82 hasta invazif aspergilloz tanısı almıştır, 82 hastanın 43'ü (%52.4) breakthrough invazif aspergilloz (br-İA) olarak değerlendirilmiştir. 43 br-İA olgusunun 39'u "possible", üçü "proven", biri "propable" kanıt düzeyindedir. Çalışmada Aspergillozis tanısı olan kadınların %41,7'sinde ve erkeklerin %56,9'unda br-İA gelişmiş iken aralarında anlamlı

farklılık tespit edilmemiştir (p=0,209). br-İA gelişen hastaların yaşları gelişmeyen hastaların yaşlarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p=0,048).

br-İA grubundaki hastaların %53,4'i AML, %37,2'si ALL , %7 non-Hodgkin lenfoma, %2,4 Hodgkin lenfoma tanılıdır.

Aspergilloz hastalarında AML tanısı olanlarda br-İA gelişme oranı (%66,7) olmayanlarda gelişme oranından (%33,3) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,001) ALL tanısı olanlarda br-İA gelişme oranı (%69,6) olmayanlarda gelişme oranından (%30,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(p<0,001). br-İA grubunda bulunanların %55'8'i non br-İA grubunda bulunanların ise %35,9'unda nüks hematolojik hastalık mevcut olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0,071).

Aspergilloz hastalarında FLAG-İDA kullananlarda br-İA gelişme oranı (%81,8) kullanmayanlarda gelişme oranından (%47,9) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p=0,036). Diğer KT ajanlarını kullanma durumu arasında br-İA gelişme açısından anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05).

Aspergillozis grubunda tanı öncesi derin nötropeni durumu olanlarda br-İA gelişme oranı (%63,2) olmayanların oranından (%29,2) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür (p=0,005) (Tablo-4.38).

Tablo 4.38. Aspergilloz hastalarında nötrofil durumlarına göre b-İFİ gelişme durumunun karşılaştırılması

		br-İA		Kontrol grubu		p *
		Sayı	%	Sayı	%	
Tanı anında nötrofil sayısı, Ort±SS		2134,9±4386,8		1925,4±3694,5		0,504
Tanı anında lenfosit sayısı, Ort±SS		846,6±2493,9		485,0±1132,2		0,473
Tanı öncesi nötropeni süresi, Ort±SS		31,2±36,9		39,8±72,7		0,306
Tanı öncesi derin nötropeni durumu	Evet	36	63,2	21	36,8	0,005**
	Hayır	7	29,2	17	70,8	
Tanı sonrası nötropeniden çıkma durumu	Evet	17	51,5	16	48,5	0,445**
	Hayır	23	60,5	15	39,5	

*Mann Whitney U testi, **Kikare analizi uygulanmıştır.

Aspergillozis grubunda tutulum şekli açısından br-İA gelişme durumu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,728$). br-İA grubunda akciğer tutulum şekli bulguları 18 nodül, iki multinodül, 28 konsolidasyon, iki ters halo, bir halo, altı kavitasyon görünümü vardır.

br-İA tedavi yaklaşım bulguları şöyledir, ampirik olarak 38 hastaya vorikonazol tedavisi başlanmış, beş hastaya ampirik olarak L-Amb tedavisi başlanmıştır, kombinasyon tedavisi kullanılmamıştır.

br-İA grubunda bulunanların %20,9'u, kontrol grubunda bulunanların ise %17,9'u ölmüş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,734$).

4.5. Mukormikoz hastalarında değerlendirilen bulgular

İnvaziv fungal infeksiyonları 5 yıl retrospektif olarak incelediğimiz çalışmada, 29 hasta histopatolojik olarak zigomikoz tanısı almıştır. 29 vakanın 20'si (%69'u) breakthrough invazif mukormikoz(br-İM) olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada mukormikozis tanısı olan kadınların %66,7'sinde ve erkeklerin %70'inde br-İM gelişmiş iken aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,858$). br-İM gelişme durumu arasında yaş açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,105$). br-İM grubunda bulunanların %55'inde, kontrol grubunda bulunanların %22,2'sinde nüks hematolojik hastalık mevcut olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,130$).

Sadece dört vakada intra-operatif kültür alınmış, birinde *Rhizopus spp.* üremesi tespit edilmiş, duyarlılık çalışılmamıştır.

Mukormikozis hastalarında AML tanısı olanların %75'inde, nüks/refrakter AML tanısı olanların %87,5'inde, ALL tanısı olanların tamamında, nüks/refrakter ALL tanısı olanların tamamında ve aplastik anemi tanısı olanların %50'sinde br-İM gelişmiş iken tanıları arasında br-İM gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,065$) (Tablo-4.39).

Tablo 4.39. Mukormikoz hastalarında hematolojik malignite türüne göre br-İM gelişme durumunun karşılaştırılması

	br-İM		Kontrol grubu		p [*]
	Sayı	%	Sayı	%	
AML	6	75,0	2	25,0	0,065
Nüks/refrakter AML	7	87,5	1	12,5	
ALL	1	100,0	0	,0	
Nüks/refrakter ALL	4	100,0	0	,0	
Aplastik anemi	2	50,0	2	50,0	
Hodgkin lenfoma	0	,0	1	100,0	
Multiple myelom	0	,0	1	100,0	
Nüks/refrakter multiple myelom	0	,0	1	100,0	
Non-hodgkin lenfoma	0	,0	1	100,0	

Mukormikozis grubunda bulunanlarda tanı anında nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötropeni süresi, derin nötropeni durumu ve tanı sonrası nötropeniden çıkma durumu arasında br-İM gelişme durumu açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Mukormikozis hastalarında eşlik eden hastalıklar arasında br-İM görülme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Mukormikozis grubunda tutulum şekli arasında br-İM gelişme durumu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,366$).

Çalışmamızda 20 breakthrough zigomikoz vakasının %60'ına mukor cerrahisi yapılmış, tamamına ampirik olarak 5-7 mg/kg/gün dozunda lipozomal amfoterisin-B tedavisi uygulanmış, kombinasyon tedavisi kullanılmamıştır. br-İM grubunda bulunanların %10'u, kontrol grubunda bulunanların ise %44,4'ü ölmüş olup aralarında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir($p=0,056$).

5. TARTIŞMA

Son yıllarda hematolojik malignite ile takipli hastalarda invazif fungal enfeksiyona bağlı mortaliteyi azaltmak amacıyla antifungal profilaksi, ampirik/preemptif tedavi yaklaşımları gündeme gelmiştir. Bu yaklaşımlarla invazif fungal enfeksiyon sıklığı azalmış olsa da breakthrough invazif fungal enfeksiyon sıklığı artmıştır. Breakthrough invazif fungal enfeksiyon, önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Ancak breakthrough invazif fungal enfeksiyonun gelişim nedeni, sıklığı, neden olan fungal etkenlerin dağılımı, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımları ile ilgili veriler kısıtlıdır. Erken tanı ve tedavinin sağlanması için risk faktörlerinin tanımlanması önemlidir. Çalışmamıza dahil edilen 170 invazif fungal enfeksiyon tanılı hasta, breakthrough gelişen ve gelişmeyen şeklinde iki gruba ayrıldı; b-İFİ olanlar hasta grubu, b-İFİ olmayanlar kontrol grubu olarak kabul edildi; konak ilişkili, fungal etken ilişkili ve iyatrojenik risk faktörleri bu iki grup arasında karşılaştırıldı.

Literatürde profilaksi alan AML hastalarında “proven” “propable” b-İFİ insidansı %0-23.2 arasında bildirilmiştir (2). Çalışmamıza dahil edilen invazif fungal enfeksiyon tanılı hematolojik malignite ile takipli hastaların %48.8’i b-İFİ olarak değerlendirildi. İspanya’da Puerta-Alcalde ve arkadaşlarının yaptıkları prospektif çok merkezli çalışmada en sık görülen b-İFİ kliniği invazif aspergilloz (%45) olmuştur, bunu invazif kandidiyazis (%19) ve mukormikoz (%5.8) izlemiştir (151). AML hastalarında primer profilaksi sırasında oluşan b-İFİ’leri inceleyen bir çalışmada, b-İFİ’lerin %76’sı küflere bağlı olmuştur (152). Bizim çalışmamızda b-İFİ’lerin %51.8’ini invazif aspergilloz, %24.1’ini mukormikoz, %18.1’ini invazif kandidiyazis %4.8’ini *Saprochaete capitata* fungemisi, %1.2’sini *Trichosporon asahii* fungemisi oluşturmaktadır. Literatürle benzer şekilde çalışmamızda b-İFİ’ye en sık küfler neden olmuştur, mukormikozun ikinci sıklıkta görülmesi ise dikkat çekicidir.

Fungal organizmaya özgü durumlar, antifungal ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri b-İFİ gelişimine neden olsa da en önemli predispozan durum, konak immünsüpresyonudur (92). Breakthrough fungemileri inceleyen bir çalışma, breakthrough fungeminin akut lösemili hastalarda, lenfoma ve solid tümörle takipli hastalara göre anlamlı şekilde daha sık gözlemlendiğini göstermiştir. Bu sonuç, akut lösemi tedavisinde yoğun sitotoksik kemoterapi kullanılması ile açıklanmıştır.

Kemoterapi sonucu oluşan mukozit, alınan antifungal profilaksinin yetersiz biyoyararlanımına yol açmaktadır (100). Breakthrough maya infeksiyonlarını inceleyen diğer bir çalışmada ise akut lösemi, breakthrough maya infeksiyonu için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (153). Bizim çalışmamızda da b-İFİ grubundaki hastaların çoğunluğu akut lösemi (%85.5) ile takiplidir ve bunların %54,2'si AML, %31,3'ü ALL tanılıdır. Çalışmamızda AML ve ALL tanıları, b-İFİ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta bulunmuştur ($p<0,001$). Bu hematolojik malignite grubunda daha sık b-İFİ görülmesinin bir sebebi de diğer hematolojik malignitelere göre daha yoğun kemoterapi verilmesi ve bu nedenle de antifungal profilaksi ve tedavinin daha sık uygulanmasıdır.

Relaps/ refrakter hematolojik hastalık, İFİ için risk faktörü olarak tanımlanmıştır (19). Patel ve arkadaşlarının AML hastalarında yaptıkları çalışmada relaps/refrakter AML ile takipli olmak, breakthrough küf infeksiyonu ile ilişkili bulunmuştur (107). Çalışmamızda b-İFİ grubunda AML ile takipli olanların %28.9'unda, ALL ile takipli olanların %22.9'unda hematolojik hastalık nüks/refrakterdi. Ayrıca b-İFİ grubundaki nüks hematolojik hastalık oranı (%57.8) kontrol grubuna göre (%39.1) anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,014$). Nüks/refrakter hematolojik maligniteli hastalar, kemoterapi öncesi de nötropenik olmaya eğilimlidir, bu nedenle derin nötropeninin genel süresi daha uzun olmaktadır, dolayısıyla bu hastalar b-İFİ'ye daha eğilimlidir.

Gomes ve arkadaşlarının AML hastalarında anti-*Aspergillus* profilaksi etkinliğini araştırdıkları çalışmada klofarabin kullanımı, çok değişkenli analizde b-İFİ için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (154). Klofarabin, antrasiklin bazlı rejimler için uygun olmayan, nüks/refrakter AML hastalarında önerilen geniş spektrumlu bir pürin nükleozid analogudur (155). Bizim çalışmamızda klofarabin kullanım sıklığı, b-İFİ ile kontrol grup arasında farklılık göstermemiştir ($p: 0,973$). Bu sonucu merkezimizde sık tercih edilmeyen bir kemoterapi ilacı olması ile ilişkilendirdik, klofarabin sadece iki hastada kullanılmıştı.

Fludarabin-Sitarabin-İdarubisin (FLAG-IDA) rejimi relaps/refrakter lösemi tedavisinde sık kullanılan bir kemoterapi protokolüdür. Benzer şekilde FLAG-IDA kullananlarda b-İFİ gelişme oranı (%80) kullanmayanlarda gelişme oranından (%43.4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). FLAG-IDA ile tedavi sonrası mukozit, diyare, toksik ileus sık görülen komplikasyonlar olarak bildirilmiştir. FLAG-IDA'nın b-İFİ ile ilişkili bulunmasını, hem merkezimizde nüks/refrakter lösemi tedavisinde sık

kullanılmasına hem de komplikasyonlarının b-İFİ'ye yatkınlık oluşturmalarına bağladık. Bu ilişkiyi literatürde gösteren ilk çalışma olması nedeni ile dikkat çekicidir.

KİT öncesi verilen şartlandırma rejimleri miyeloablatif ve miyeloablatif olmayan rejimler olarak ikiye ayrılmaktadır. Miyeloablatif rejimler, nüksü ve GVHD'yi önlemek için yoğun kemik iliği supresyonu yapar ve pansitopeniye yol açar; bu nedenle miyeloablatif olmayan rejimlere göre transplantasyon sonrası ilk 100 gün daha yüksek enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiştir (156). Miyeloablatif ve miyeloablatif olmayan rejim alan lenfoma hastalarında yapılan bir çalışmada nakil sonrası ilk ayda viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlar miyeloablatif rejim alan hastalarda daha sık gözlenmiştir (157). Kimura ve arkadaşlarının allojenik KİT alıcılarında yaptıkları çalışmada miyeloablatif rejim alma durumu b-İFİ ile ilişkili bulunmamıştır (84). Ayrıca Rayaz ve arkadaşlarının allojenik nakil yapılan ve posakonazol alan hastalarda b-İFİ insidansını inceledikleri çalışmasında şartlandırma rejimleri tek değişkenli analizde b-İFİ gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır (158). Çalışmamızda benzer şekilde b-İFİ ve kontrol grup miyeloablatif rejim alma durumu açısından karşılaştırılmış, anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p= 0,565$). Retrospektif şekilde planlanan çalışmamızda hematolojik malignite dağılımı heterojen olup KİT alıcılarında miyeloablatif rejimin b-İFİ gelişimine etkisini inceleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Antitimosit globulin (ATG), şartlandırma rejimi sonrası kurtulan konak T hücrelerinin deplesyonunu sağlar, böylece GVHD gelişimini önler. Ancak KİT alıcısının immun sisteminde T hücre yanıtını bozarak enfeksiyöz komplikasyonlara yol açabilmektedir (159). Allojenik KİT alıcılarında İFİ risk faktörlerini araştıran bir çalışmada ATG bazlı GVHD profilaksisi alan hastaların İFİ'ye daha eğilimli olduğu bildirilmiştir (160). Çalışmamızda b-İFİ grubunda FLAG-IDA' dan sonra en sık kullanılan immünsüpresif ilaç, ATG'dir. İFİ grubunda b-İFİ ve b-İFİ olmayan hastalarda ATG kullanım sıklığı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır ($p:0,094$). Ancak kandidemi hastalarında ATG kullananlarda breakthrough kandidemi gelişme oranı (%100) kullanmayanlarda gelişme oranından (%22,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). ATG kaynaklı artan immünsüpresyon düzeyi breakthrough kandidemi oluşumunu kolaylaştıran bir faktör olabilir. Bu veri, literatürde ATG kullanımı ile breakthrough kandidemi ilişkisini gösteren çalışma olmaması açısından önemlidir, geniş hasta serilerinde GVHD profilaksi ilaçları ile breakthrough kandidemi gelişim ilişkisini inceleyecek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Allojenik transplantasyonda verilen hücrenin reddinin önlenmesi için ciddi bir immünsüpresyon gerekmektedir. Allojenik KİT alıcılarında yapılan bir çalışmada primer profilaksi sırasında b-İFİ insidansı %7.5 olarak bildirilmiştir (108). Hong ve arkadaşlarının posakonazol profilaksisi alan AML ile takipli hastalarda b-İFİ risk faktörlerini inceledikleri çalışmada allojenik KİT öyküsü risk faktörü olarak tanımlanmıştır (161). Bizim çalışmamızda da nakil türü allojenik olanlarda b-İFİ gelişme oranı (%64.8) nakil türü otolog olanlarda b-İFİ gelişme oranından (%25.9) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). Çalışmamızda allojenik nakil yapılan hastalar donör uyumuna (HLA tam uyumlu akraba, HLA tam uyumlu akraba dışı, haploidentik) göre de karşılaştırılmış, b-İFİ ile kontrol grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,912$). Çalışmamızla benzer şekilde Rayaz ve arkadaşlarının allojenik nakil yapılan ve posakonazol profilaksisi alan hastalarda b-İFİ insidansını inceledikleri çalışmada, allojenik nakil donör türü (HLA tam uyumlu akraba, HLA tam uyumlu akraba dışı, haploidentik) tek değişkenli analizde b-İFİ gelişimi açısından anlamlı bulunmamıştır (158). KİT alıcılarında engraftman süresinin uzaması, İFİ açısından önemli bir risk faktörü olarak tanımlanmış, İFİ tedavi başarısızlığı ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir.(151) Çalışmamızda b-İFİ gelişenlerde engraftman süresi gelişmeyenlerin süresinden anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,01$). Literatürde engraftman süresi ve b-İFİ'yi ilişkilendiren ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Bozulmuş konak savunmasının bir göstergesi olan nötropeni, en iyi tanımlanmış b-İFİ risk faktörüdür. Kimura ve arkadaşlarının allojenik KİT alıcılarındaki breakthrough kandidemileri incelediği çalışmada; 5 günden uzun derin nötropeni durumu breakthrough kandidemi için bağımsız risk faktörü olarak gösterilmiştir (30). Sekonder profilaksi alan AML hastalarında yapılan bir çalışmada b-İFİ etkenlerinin tamamı küf olarak saptanmış, nötropeni süresi b-İFİ ile ilişkilendirilmiştir (162). Bizim çalışmamızda ise b-İFİ gelişenlerin tanı anında nötrofil sayısı ($p=0,01$) ve lenfosit sayısı ($p=0,028$) b-İFİ gelişmeyenlerin değerinden anlamlı şekilde düşük ($p=0,002$) bulunmuştur. Tanı öncesi derin nötropeni durumu olanlarda b-İFİ gelişme oranı (%62.3) derin nötropeni olmayanlara göre (%22.2) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür ($p<0,001$). Benzer şekilde nötropeni süresi b-İFİ grubunda kontrol gruba göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur ($p=0,002$). Literatürde lenfosit sayısının düşüklüğünü b-İFİ'yle ilişkilendiren ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

KİT sonrası GVHD gelişen hastalar; immün sistemin bozulmuş yanıtı, mukoza hasarı ve alınan immünsüpresif tedaviler nedeniyle İFİ açısından risk altındadır. Bu hasta grubunda küf aktif profilaksi kullanılmaya başlandıktan sonra İFİ insidansı azalmıştır. (114). Bazı çalışmalarda antifungal profilaksi altındaki GVHD hastalarında b-İFİ insidansı %13 olarak bildirilmiştir (163). Allojenik KİT hastalarında posakonazol altında b-İFİ insidansını inceleyen bir çalışmada GVHD varlığı b-İFİ gelişimi açısından anlamlı bulunmadı (158,164). Çalışmamızda b-İFİ grubundaki hastaların 42'si KİT alıcısıydı, 42 hastanın 14'üne GVHD eşlik ediyordu. GVHD durumu ve GVHD tipi (akut-kronik) açısından b-İFİ ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık yoktu ($p=0,114, 0,751$). b-İFİ grubunda GVHD gelişen 14 hastanın 8'inde, posakonazol alırken b-İFİ gelişmişti. GVHD gelişen 29 allojenik KİT alıcısının serum posakonazol düzeylerini inceleyen bir çalışmada hastaların %20'sinin serum posakonazol düzeyi önerilen 0.7 mg/l düzeyin altında tespit edilmiştir.(165) Bu nedenle GVHD hastalarında serum posakonazol düzeyinin ölçümü b-İFİ gelişimini önlemek için etkili bir yol olarak düşünülmektedir.

Hematoloji hastalarında yüksek doz steroid kullanımı konak immün cevabını azaltarak b-İFİ gelişimine neden olmaktadır (5). Ancak Cornely ve arkadaşlarının sekonder profilaksi altında gelişen b-İFİ risk faktörlerini inceleyen çalışmasında kortikosteroid alımı anlamlı risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (162). AML hastalarında b-İFİ'yi inceleyen bir çalışmada da kortikosteroid alımı b-İFİ ile kontrol grup arasında anlamlı bulunmamıştır (166). Çalışmamızda b-İFİ grubundaki hastaların %45.8'i yüksek doz steroid alsa da kontrol grupla karşılaştırıldığında kullanım sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p=0,439$). Literatürü incelediğimizde kortikosteroidin risk faktörü olarak tanımlandığı çalışmalar, daha çok breakthrough invazif kandidiyazis hastalarında yapılmıştır. Uzun ve arkadaşlarının breakthrough kandidemileri inceledikleri çalışmada kortikosteroid alımı risk faktörü olarak gösterilmiştir (98). Breda ve arkadaşlarının breakthrough kandidemileri inceledikleri retrospektif çalışmada da kortikosteroid kullanımı risk faktörü olarak gösterilmiştir(101). Bizim çalışmamızda breakthrough kandidemi risk faktörlerine baktığımız analizde ise kortikosteroid alımı anlamlı bulunmamıştır ($p=0,272$).

AML hastalarında breakthrough küf infeksiyonlarının risk faktörlerini inceleyen bir çalışmada ileri yaş, b-İFİ ile ilişkili bulunmuş, ileri yaşta sıklığı artan ek hastalıkların b-İFİ'ye zemin hazırladığı düşünülmüştür (107). Çalışmamızda ise aksine b-İFİ gelişen

hastaların yaşları gelişmeyen hastaların yaşlarından anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p=0,018$). Diyabetes mellitus (DM), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), kronik karaciğer yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği (KBY) invazif fungal infeksiyon için risk faktörü olarak gösterilse de breakthrough invazif fungal infeksiyon için de risk faktörü olduğu gösterilememiştir. Wasylyshyn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada DM, KOAH, KBY sıklığı b-İFİ ve kontrol grup arasında farklı bulunmamıştır (166). Çalışmamızda ise benzer şekilde ek hastalık varlığı ve ek hastalık çeşidi ile b-İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Hematoloji hastalarında profilaksi olarak ya da nötropenik ateş nedeni ile ampirik/preemptif antibiyotik kullanımı bağırsak mikrobiyotasını etkileyerek fungal aşırı çoğalmaya neden olur, bu durum da invazif fungal infeksiyon riskini artırır. Literatüre baktığımızda çoklu antibiyoterapi kullanımı, b-İFİ için risk faktörü olarak bazı çalışmalarda gösterilmiştir (93,162). Çalışmamızda ise aksine 2 haftadan uzun çoklu antibiyoterapi alma durumu ile b-İFİ gelişme durumu açısından anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,139$). Gruplar arasında anlamlı fark olmasa da b-İFİ grubunda %66.3 oranında yüksek antibiyotik kullanımı vardı. Bizim çalışmamızda 15 breakthrough kandidemi epizotunun 11'inde iki haftadan uzun çoklu antibiyoterapi kullanımı vardı, ancak breakthrough olmayan kandidemi grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,726$). Kim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise çoklu antibiyoterapi kullanımı bizim çalışmamıza benzer olarak breakthrough kandidemi için anlamlı risk faktörü olarak bulunmamıştır (153).

Allojenik KİT yapılan AML hastalarında breakthrough kandidemiye inceleyen bir çalışmada tanı öncesi alınan en sık antifungal ilaç triazoller olup ikinci sıklıkta ekinokandinlerdir (167). Hematolojik maligniteli hastalarda b-İFİ'yi inceleyen diğer bir çalışmada en sık kullanılan ilaç posakonazol (%32.2), ikinci sıklıkta ekinokandin (%28.9) ve en sık kullanım endikasyonu primer profilaksi olarak belirtilmiştir (168). Bizim çalışmamızda benzer şekilde b-İFİ tanısı öncesi en sık alınan antifungal ilaç posakonazol (%41) olup diğer kullanılan ilaçlar flukonazol (%24.1), lipozomal amfoterisin-B (%16,9), kaspofungin(%7.2), vorikonazol(%7.2), mikafungin(%3.6)'dir. b-İFİ tanısı öncesi antifungal ilaçların en sık kullanım amacı primer profilaksi (%61.4) olup diğer endikasyonları ampirik tedavi (%30.1), preemptif (%2.4), sekonder profilaksi(%1.2), hedefe yönelik tedavi(%4.8)'dir. Primer profilaksi olarak posakonazol (%63.8) ve flukonazol (%36.2) kullanılmıştır. Antifungal ilaç sıklık farklılığı

çoğunlukla merkezlerin antifungal profilaksi tercihlerine göre farklılaşmaktadır. Bazı merkezlerde ekinokandin de tercih edilirken merkezimizde posakonazol ve flukonazol primer profilaksi olarak kullanılmaktadır, b-İFİ gelişen hastalarda sıklık açısından ilk iki sırada bu ilaçların olmasının bir nedeni budur.

Antifungal ilaçların hastalar arasında değişen farmakokinetiği b-İFİ oluşumuna neden olan önemli bir iatrojenik faktördür. İlaç-ilaç etkileşimleri alınan antifungal ilacın biyoyararlanımını düşürür. Posakonazol tablet profilaksisi altında b-İFİ'leri inceleyen bir çalışma, serum posakonazol düzeyinin düşük olmasını ($<0,7 \mu\text{g/ml}$) b-İFİ için risk faktörü olarak göstermiştir (161). Posakonazol ve vorikonazol için serum ilaç düzeyi takibi önerilmektedir, ancak merkezimizde yapılamamaktadır. Posakonazol biyoyararlanımı gastrik asidite, bağırsak motilitesi ve gıdalarla eş zamanlı alım ile yakından ilişkilidir. Posakonazol süspansiyon formu proton pompa inhibitörü ya da metoklopramid ile birlikte verildiğinde mide pH düşüklüğü ve bağırsak motilitesinin artması nedeniyle yetersiz emilimle sonuçlanır. Son zamanlarda tablet ve intravenöz formülasyonları kullanıma sunulmuştur. Geçikmiş salınımlı, gastro-rezistan film kaplı tablet, gastrik asiditeyi ve bağırsak motilitesini değiştiren ilaçlardan daha az etkilenir (169). Merkezimizde gecikmiş salınımlı posakonazol tablet profilaksisi kullanılmaktadır. Gecikmiş salınımlı tablet kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada beden kitle indeksinin 30 ve üzeri olması ve diyare mevcudiyeti serum posakonazol düzeyinin düşük olması ile ilişkilendirilmiştir (170). Çalışmamızda hastaların BMI değerlerine ve diyare durumuna ulaşamadığımızdan b-İFİ ilişkisi açısından değerlendirilememiştir.

Diğer bir çalışmada ise posakonazol tablet profilaksisi sırasında orta-yüksek doz kortikosteroid ve proton pompa inhibitörü kullanımı düşük serum posakonazol düzeyi ile ilişkili bulunmuştur(171). Terapötik ilaç izlemi yapamadığımız için arasındaki ilişkiyi gösteremesek de bizim çalışmamızda da posakonazol alanların %47.1'i aynı zamanda yüksek doz steroid almıştır. GVHD gelişen KİT alıcılarında serum posakonazol düzeyini inceleyen bir çalışmada intestinal tutulumlu GVHD'si olanların diğer organ tutulumlu GVHD'lere göre serum posakonazol düzeylerinin daha düşük ve invazif aspergillozun ise anlamlı olarak daha sık gözlemlendiği gösterilmiştir(172). Çalışmamızda GVHD'yi b-İFİ için risk faktörü olarak tanımlayamamak da, b-İFİ grubundaki 14 GVHD hastasının 8'inde posakonazol alırken b-İFİ gelişmiştir. Sonuç olarak proton pompa inhibitörü, steroid kullanımı olan yüksek BMI indeksine sahip,

GVHD gelişen, diyare gibi malabsorbsiyona neden olan durumlarda b-İFİ'lerin önlenmesi için serum posakonazol düzeyinin izlenmesi faydalı olacaktır.

Fungal mikroorganizmaya ait faktörlerden antifungal direnç, b-İFİ gelişimine yol açabilen önemli bir parametredir. Çalışmamızda b-İFİ grubundaki etkenlerin sadece %22.9'unun duyarlılık sonucuna ulaşılmış olup çoğunluğu *Candida spp.*'dir. 15 breakthrough kandidemi epizotunun %80'inde flukonazol duyarlılığı çalışılmış ve %73.3'ü duyarlı bulunmuştur. Flukonazol duyarlılığı çalışılan olguların sadece %16'sı b-İFİ tanısı öncesi flukonazol alıyordu, bu suşlar flukonazol duyarlı saptandı. Flukonazol dirençli olan suş *Candida guillhermondu* olup vorikonazol tedavisi altında kandidemi gelişmiştir. Flukonazol MİK değeri 256 olarak sonuçlanmış, amfoterisin-B (MİK:0,75) ve anidulofungin (MİK:0,25) duyarlı tespit edilmiş, vorikonazol duyarlılığı çalışılmamıştır. Türkiye'de *C. guillhermondu*'ye bağlı kandidemi insidansı % 2,8 bildirilmiş, azalmış flukonazol duyarlılığı yaygın azol kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (173,174). Yaygın azol kullanımı aynı zamanda *Candida krusei*'nin de seçilimine neden olmaktadır. Çalışmamızda diğer üç suş *C. krusei* olup flukonazol intrinsik dirençli olduğundan anidulofungin duyarlılığı çalışılmıştır, MİK değerleri 0,002 olup üçü de anidulofungine duyarlıdır. *C.krusei*'nin etken olduğu kandidemiler; vorikonazol, flukonazol ve mikafungin tedavisi altında iken gelişmiştir.

b-İFİ grubunda diğer fungemi etkeni *T. asahii* için flukonazol duyarlılığı çalışılmış, MİK 1,5 olup duyarlı bulunmuştur. *T. asahii* fungemisi lipozomal amfoterisin-B (L-amb) altında gelişmiştir. Literatürde *T. asahii* için azalmış L-amb duyarlılığı bildirilmiştir. Ancak bu suş için L-amb duyarlılığı çalışılamamıştır. Çalışmamızda dört *S. capitata* fungemisinin üçünde duyarlılık çalışılmış, suşların flukonazol MİK değerleri 0.75/0.75/1.5 olup duyarlı saptanmıştır.

İspanya'da Puerta ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise b-İFİ epizotlarının % 39'unun önceki antifungale duyarlılık sonucuna ulaşılmıştır. Ulaşılan suşların %83.7'si önceki antifungale dirençli bulunmuştur(168). Cuervo ve arkadaşlarının çalışmasında suşların flukonazol dirençli olması breakthrough kandidemi ile ilişkilendirilmiştir(4). Çalışmamızda mayaların çoğunda önceki antifungale duyarlılık çalışılmamıştı, ayrıca küfler üretilmemiş ve antimikrobiyal duyarlılık sonucu çalışılamamıştı. Çalışmamızda b-İFİ olgularının sadece %2.4'ünde önceki antifungalın duyarlılık sonucuna ulaşılabildi, suşlar önceki antifungale duyarlı bulundu. Bizim çalışmamızla benzer şekilde Yunanistan'da allojenik KİT alıcılarında yapılan bir

çalışmada aldıkları ilaca in vitro olarak duyarlı olsa bile breakthrough kandidemi gelişebildiği gösterilmiştir. Bu çalışma; etkenin antifungal MİK değerine göre breakthrough kandideminin öngörülemediğini, immünsüpresyon gibi konağa ait faktörlerin b-İFİ gelişiminde belirleyici olduğunu savunmaktadır.(175)

2017 ile 2022 yılları arasında merkezimizde hematolojik malignite ile takipli hastalarda 53 kandidemi epizotu oluşmuş, 15(%23.8)'i breakthrough invazif kandidemi (br-İK) olarak değerlendirilmiştir. br-İK'de etkenler breakthrough olmayan kandidemiye göre farklılaşmaktadır. Corzo-Leon ve arkadaşlarının KİT alıcılarında yaptığı çalışmada br-İK etkenlerinde non-albicans suşlar baskın bulunmuştur.(176) Sipsas ve arkadaşlarının yaptıkları epidemiyolojik çalışmada br-İK gelişenlerde non-albicans suşlar baskın olup en sık *C.parapsilosis*, *C.guilliermondii* ve *C. tropicalis* gözlenmiştir. (177) Çalışmamızdaki suş dağılımı literatür ile uyumludur, en sık *C. parapsilosis* (3), *C. krusei* (3) ve *C. guilliermondii* (3) görülmüştür. Diğer suşlar *C. tropicalis* (1) *C.albicans* (1) *C. kefyr* (1) *C. rugosa* (1) tiplendirilememiş *Candida* (2)'dir. Hem br-İK hem de breakthrough gelişmeyen grupta non-albicans suşlar baskın olsa da *C.albicans* breakthrough gelişmeyen grupta daha fazla gözlenmiştir.

Japonya'da kırk br-İK epizotonun incelendiği çalışmada en sık *C.guilliermondii* (%32.5) suşu saptanırken, *C.parapsilosis* (%30) ikinci sıklıkta görülmüştür. Bu çalışmada etken suşlara FKS gen mutasyonu bakılmıştır. Bu mutasyon sık ekinokandin kullanımı ile oluşmuştur ve azalmış ekinokandin duyarlılığına yol açmıştır (178). Bu çalışmada FKS gen mutasyonu *C.guilliermondii* ve *C.parapsilosis* suşlarının tamamında saptanmış ve ekinokandine karşı yüksek MİK değerleri görülmüştür (179). Çalışmamızda sadece bir *C.guilliermondii* fungemisi ekinokandin altında gelişmiştir, ancak duyarlılık çalışılmamıştır.

C.parapsilosis biyofilm oluşturma yeteneği nedeni ile santral venöz katater ilişkili kandidemilerde sık gözlenir (180). Literatürde *C.parapsilosis*'e bağlı breakthrough kandidemi, ekinokandin tedavisi dışında santral venöz katater mevcudiyeti ile de ilişkilendirilmiştir (4,177). Çalışmamızdaki üç *C.parapsilosis* atağı da santral venöz katater ilişkilidir.

1990'larda yapılan çalışmalarda santral venöz katater kullanımı breakthrough kandideminin önemli bir nedeni olarak tanımlanmıştır (181). Ancak ilerleyen yıllarda yapılan çalışmalarda santral venöz katater kullanımı risk faktörü olarak gösterilememiştir (93). Breda ve arkadaşlarının breakthrough kandidemileri

araştırdıkları retrospektif çalışmada mukozit bağımsız risk faktörü olarak gösterilirken, santral venöz katater kullanımı ve parantral nütrisyon anlamlı bulunmamıştır (101). Bizim çalışmamızda ise santral venöz katater kullanımı, parenteral nütrisyon alımı ve mukozit br-İK grubunda breakthrough olmayan gruba göre anlamlı sıklıkta bulunmamıştır.

Kore’de breakthrough maya infeksiyonlarını inceleyen çalışmada nötropeni risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (153). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde b-İK gelişenlerin tanı anında nötrofil sayısı ($p=0,009$) ve tanı anında lenfosit sayısı ($p=0,027$) b-İK gelişmeyenlerin değerinden anlamlı şekilde düşük; tanı öncesi nötropeni süresi ($p=0,022$) ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Tanı öncesi derin nötropeni olanlarda b-İK gelişme oranı (%46,4), olmayanlarda br-İK gelişme oranından (%8,3) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür ($p=0,003$). Ayrıca kandidemi hastalarında KİT olanlarda b-İK gelişme oranı (%52) KİT olmayanlarda b-İK gelişme oranından (%7,1) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). b-İK gelişenlerde engraftman süresi gelişmeyenlerin süresinden anlamlı şekilde yüksektir ($p=0,007$). Engraftman süresinin uzun olmasını ve tanı anı lenfosit sayısı düşüklüğünü breakthrough kandidemi ile ilişkili gösteren ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir.

Sonuç olarak hematoloji hastalarında antifungal profilaksi yaklaşımları sonrası her ne kadar kandidemi sıklığı azalsa da transplantasyon yapılan, uzun derin nötropeni dönemleri olan hastalarda breakthrough kandidemi akla gelmelidir, her merkezin breakthrough kandidemi etken ve duyarlılık verilerini bilmesi uygun tedavi seçimini etkileyecektir.

Çalışmamızda hematolojik malignite ile takipli 29 hasta histopatolojik olarak zigomikoz tanısı almıştır. 29 vakanın 20’si (%69’u) breakthrough zigomikoz olarak değerlendirilmiştir. b-İFİ’lerin ise %24.1’ini oluşturmuş olup aspergillozdan sonra ikinci sıradadır. Posakonazol profilaksisi altında gelişen b-İFİ’leri inceleyen bir çalışma, vakaların tamamını aspergillus dışı fungal etkenlerin özellikle zigomiçeslerin oluşturduğuna dikkat çekmiştir(122). Bizim çalışmamızda ise küfler, b-İFİ etkenlerinin çoğunluğu oluşturmuştur. Vorikonazol ya da ekinokandin gibi *Aspergillus*-aktif ilaç alan lösemi ya da KİT alıcılarında breakthrough zigomikoz vakalarının giderek daha fazla gözlendiği bildirilmiştir(120,182,183). Bizim çalışmamızda üç hasta vorikonazol, iki hasta ekinokandin alırken mukormikoz gelişmiştir. *Aspergillus* aktif bu ilaçların aspergillus dışı zigomiçes gibi küfler üzerinde seçim yaptığı düşünülmektedir. Bazı

çalışmalarda vorikonazol kullanımı risk faktörü olarak gösterilse de bizim çalışma grubumuzda vorikonazol altında gelişen zigomikoz az sayıdadır, risk faktörü olmadığını göstermek için daha geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Breakthrough zigomikoz epizotlarının %40'ı posakonazol, %30'u flukonazol, %15'i vorikonazol, %10'u kaspofungin, %5'i L-amb alırken gelişmiştir. %45'si mukor aktif ilaç alırken breakthrough zigomikoz gelişmiştir. Breakthrough zigomikoz grubunda GVHD gelişimi, kortikosteroid alımı, allojenik nakil ve hematolojik hastalığın nüks durumu daha sıktı, nötrofil ve lenfosit sayısı daha düşüktü, nötropeni süresi daha uzun derin nötropeniye giren hasta sayısı daha fazlaydı. Bu parametreleri anlamlı risk faktörü olarak gösteremedik. Konak immünsüpresyonunun ciddiyetini gösteren bu parametrelerin breakthrough mukormikoz grubunda daha sık olması, mukor aktif antifungal ilaç altında breakthrough gelişiminin bir nedeni olabilir. Sonuç olarak çalışmamız mukor ya da aspergillus etkili antifungal ilaç alan hastalarda breakthrough mukormikoz gelişebildiğini göstermektedir, risk faktörlerinin detaylı analizi için daha çok hastanın incelendiği, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hematolojik malignite ile takipli 82 hasta invazif aspergilloz tanısı almıştır, 82 hastanın 43'ü (%52.4) breakthrough invazif aspergilloz (br-İA) olarak değerlendirilmiştir. br-İA'nın %90.7'si "possible", %2.3'ü "propable", %7'si "proven" kanıt düzeyindedir. br-İA'nın %39.5'i posakonazol, %25.6'sı flukonazol %25.6'sı L-AmB , %9.4'ü ekinokandin alırken gerçekleşmiştir. Literatürde ampirik L-AmB, vorikonazol, itrakonazol alanlarda %1-2.3 arasında br-İA bildirilmişken, kaspofungin alanlarda %1.8 br-İA bildirilmiştir (104). Literatürde ekinokandinlerin *Aspergillus*'a karşı diğer ilaçlara göre daha az etkin olduğu görüşü hakimdir. *A.fumigatus* ve *A.flavus*'un kaspofungine dirençli olduğu vakalar nadir de olsa bildirilmiştir (184). Ayrıca *Aspergillus*'a karşı vorikonazol, L-AmB fungisidal iken kaspofungin fungistatiktir. Kaspofungin serum seviyesi ile ilgili yapılan farmokokinetik çalışmalar yeterli serum düzeyi oluşturduğunu göstermiştir. Ön planda olan görüş, hastanın immünsüpresif durumu nedeni ile in vitro duyarlı olsa da in vivo etkin olamadığıdır ve kaspofungin alan hastalarda br-İA erken teşhisi için seri serum GM takibi önerilmektedir (185). Bizim çalışmamızda AML ve ALL ile takipli dört hastada ampirik kaspofungin alırken br-İA gelişmiştir. L-AmB alırken br-İA gelişen 11 hastada tedavi ampirik başlanmış olup ikisinin bronkoskopik kültüründe tiplendirilemeyen *Aspergillus* üremiştir. Tür ve antifungal duyarlılık çalışılmamıştır. L-AmB alırken br-İA gelişen 11

hastanın 7'sinde refrakter ya da nüks AML/ALL vardı. Altta yatan ciddi immünsüpresyon L-AmB altında br-İA oluşmasının nedeni olabileceği gibi direnç veya azalmış duyarlılık da sorumlu olabilir.

Serum galaktomannan düzeyi küf aktif profilaksi alan hastalarda düşük duyarlılık ve olası yanlış pozitif sonuçlar nedeni ile rutin bakılması önerilmez, ancak br-İA şüphesi olan hastalarda pozitif prediktif değeri %89,6 olup bakılması önerilmektedir (2). Çalışmamızda br-İA epizotlarının %20,9'unda serum GM çalışılmış, tamamı negatif olarak sonuçlanmıştır. br-İA olgularının %23,2'sine bronkoskopi yapılmış, bronkoskopik olarak alınan mantar kültürlerinin %20'sinde üreme saptanmış, üreyen suşlar *Aspergillus Niger* olarak raporlanmıştır. Prospektif dizayn edilecek çalışmalarla üreme ihtimalini artıracak şekilde bronkoskopinin erken planlanması ayrıca üreyen etkenlerin tür ve duyarlılık tespiti yapılması br-İA etkenleri noktasında literatüre katkı sağlayacaktır.

br-İA için çalışmamızdaki anlamlı bulgular konak immünsüpresyonu ile ilişkilidir. Tanı öncesi derin nötropeni durumu olanlarda br-İA gelişme oranı (%63,2) olmayanlarda br-İA gelişme oranından (%29,2) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür ($p=0,005$). Akut lösemi tanısı br-İA grubunda anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta bulunmuştur ($p<0,001$). FLAG-IDA kemoterapisi alanlarda br-İA gelişme oranı (%81,8) almayanlarda gelişme oranından (%47,9) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p=0,036$). FLAG-IDA ile br-İA ilişkisini literatürde gösteren çalışma bulunmamaktadır, literatürde ilk rapor olması nedeniyle bu veri oldukça önemlidir. Çalışmamızda br-İA gelişiminde rolü olan fungal faktörleri gösteremedik, ancak konak immünsüpresyonunun br-İA gelişimindeki önemini bu bulgularla vurguluyoruz.

b-İFİ tedavi yaklaşımlarımızı inceleyecek olursak çalışmamızda b-İFİ tanısı sonrası %97.5 hastada antifungal ilaç değişimi yapılmış, %74.1 hastada antifungal sınıf değişimi yapılmıştır. Puerta ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer oranlar vardır; hastaların %90.9'unda antifungal ilaç, %80.2'sinde sınıf değişikliği yapılmıştır (168).

Çalışmamızda b-İFİ tedavisinde kullanılan ilaçlara baktığımızda en sık vorikonazol (%43.2), ikinci sıklıkta lipozomal amfoterisin-B (%42.3), üçüncü sıklıkta ise ekinokandinler (%5.7) tercih edilmiştir. Antifungal pratiği açısından b-İFİ ve b-İFİ olmayan grubu karşılaştırdığımızda ise flukonazol anlamlı şekilde b-İFİ grubunda daha az kullanılmıştır ($p=0,001$). Aspergilloz ve zigomikoz tedavisinde flukonazol tedavisinin yeri yoktur, ayrıca flukonazol, nötropenik hastalarda ampirik invazif

kandidiyazis tedavisi için önerilmez, bu nedenle b-İFİ grubunda daha az sıklıkta kullanıldığını düşünüyoruz.

Lionakis ve arkadaşlarının breakthrough küf infeksiyonları için sundukları tedavi önerileri tanısal testler sonuçlanana kadar ampirik çeşitli antifungal kombinasyon tedavilerini içermektedir. Tedavi, önceki aldığı antifungale göre şekillenir; posakonazol/vorikonazol alıyorsa küf aktif bir triazol ve L-Amb kombinasyonu önerilmektedir. L-Amb alıyorsa küf aktif triazol ve ekinokandin kombinasyonu, ekinokandin alıyorsa L-Amb ve küf aktif triazol kombinasyonu önerilmektedir(3). Çalışmamızda br-İA tedavi yaklaşımını değerlendirirsek, ampirik olarak 38 hastaya vorikonazol tedavisi başlanmış, 5 hastaya ampirik olarak L-Amb tedavisi başlanmıştır, kombinasyon tedavisi kullanılmamıştır. br-İM tedavi yaklaşımımızı değerlendirirsek, 20 breakthrough zigomikoz vakasının %60'ına mukor cerrahisi yapılmış, tamamı ampirik olarak 5-7 mg/kg/gün dozunda L-Amb tedavisi almış, kombinasyon tedavisi kullanılmamıştır. br-İK yaklaşımımızı değerlendirirsek ampirik 7 hasta L-Amb, 2 hasta ampirik vorikonazol, 5 hasta ampirik ekinokandin almış, bir hasta tedavi almamıştır. Çalışmamızda b-İFİ tedavisinde ampirik kombinasyon tedavi kullanılmamıştır. Ampirik kombinasyon tedavilerinin mortaliteye etkisini inceleyecek prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hematolojik malignite ile takipli hastalarda b-İFİ yüksek mortalite ile seyretmektedir. Puerta ve arkadaşlarının çalışmasında 100 günlük mortalite %47.1'e ulaşmıştır.(168) Vorikonazol profilaksisi altında gelişen b-İFİ'leri inceleyen diğer bir çalışmada genel mortalite oranı %44.5 bildirilmiştir.(186) Bizim çalışmamızda ise 100 günlük mortalite %81.5 olup literatüre göre daha yüksektir. b-İFİ olmayan grupta ise 100 günlük mortalite %71.6'dır. b-İFİ grubunda mortalite oranı daha yüksek olsa da istatistiksel olarak b-İFİ olmayan grupla anlamlı farklılık yoktur.(p=0,631) Cuervo ve arkadaşlarının breakthrough kandidemileri inceleyen çalışmasında da 4 haftalık mortalite; br-İK grubunda %40.5, breakthrough olmayan kandidemi grubunda ise %40.1 olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.(4) Çalışmamızda ise b-İFİ grubunda 4 haftalık mortalite %67.5, 12 haftalık mortalite %75.9 tespit edilmiş, b-İFİ olmayan grup ile arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.(p:0,458 ve p:0,305)

Çalışmamızda en düşük sağkalım oranı breakthrough mukormikoz, en yüksek sağkalım oranı ise breakthrough aspergilloz grubundadır. 100 günlük sağkalım oranı br-İK grubunda %13.3, br-İM grubunda %11.1, br-İA grubunda %23.4 olarak bulunmuştur.

Literatürde de diğer etkenlere göre en düşük sağkalım oranı breakthrough mukormikoz vakalarında bildirilmiştir (168). Diğer nadir etkenlerde ise *T. asahii* fungemisinde (1) sağkalım 250 gün, *S. capitata* fungemisinde (4) en yüksek sağkalım süresi 27 gündür. Çalışmamızın retrospektif planı nedeniyle breakthrough invazif fungal infeksiyona atfedilir mortalite oranlarını bilmiyoruz. b-İFİ kaynaklı mortalite oranları için prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamıza dahil edilen 170 hastanın önemli bir oranı (%48.8'i) b-İFİ olarak değerlendirilmiştir. Bu yüksek sıklık uygun tanı ve tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için risk faktörlerini tespitinin önemini gösterir. Çalışmamız, konak immünsüpresyonunun b-İFİ gelişimindeki önemini vurgular. Literatürle benzer şekilde derin nötropeni, uzun nötropeni süresi, hematolojik hastalığın nüksetmesi, allojenik nakil b-İFİ gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Literatürde olmayan bazı yeni risk faktörleri de gösterilmiştir; kemoterapötik ilaçlardan FLAG-İDA protokolünün kullanımı, ATG kullanımı, KİT sonrası engraftmanın süresinin uzun olması da b-İFİ ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızın retrospektif dizaynı nedeni ile b-İFİ ilişkili fungal ve iyatrojenik risk faktörlerini ayrıntılı değerlendirilemedi. Hematoloji hastalarında trombositopeni ve diğer risk faktörleri nedeni ile invazif tanısal işlemler sık yapılamamaktadır. Kandidemi hastaları dışında çoğu hastada mantar kültürü çalışılmamıştı bu nedenle invazif küf infeksiyonlarında fungal direncin b-İFİ gelişimine etkisini değerlendiremedik. Ayrıca b-İFİ öncesi alınan antifungal ilaçların serum ilaç düzeylerine ait verileri yoktu, dolayısıyla antifungal ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinin b-İFİ gelişimine etkisini inceleyemedik. Prospektif çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar ile bu faktörlerin değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak hematolojik malignite ile takipli hastalarda breakthrough invazif fungal infeksiyon ilişkili mortalitenin azaltılması erken tanı ve tedavi revizyonu ile mümkündür. b-İFİ ilişkili risk faktörlerine sahip hastalarda uygun tedaviye rağmen açıklanamayan klinik tablolarda b-İFİ de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Ayrıca risk faktörlerine sahip hastalarda çoklu tanısal metodun bir arada kullanılması erken tanıyı sağlayacak, posakonazol ve vorikonazol gibi antifungallerin serum düzeyi takibinin yapılması b-İFİ gelişimini önlemekte etkili olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, 1 Ocak 2017 ile 31 Aralık 2022 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı servisi veya Kemik İliği Transplantasyon veya hematoloji yoğun bakım ünitelerinde takip edilen hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Çalışmamıza dahil edilen 170 invazif fungal infeksiyon tanılı hasta, breakthrough gelişen ve gelişmeyen şeklinde iki gruba ayrılmış; b-İFİ olanlar hasta grubu, b-İFİ olmayanlar kontrol grubu olarak kabul edilmiş; konak ilişkili, fungal etken ilişkili ve iyatrojenik risk faktörleri bu iki grup arasında karşılaştırılmıştır.

Çalışmamız sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Çalışmamıza dahil edilen invazif fungal infeksiyon tanılı hastaların %48.8'i b-İFİ olarak değerlendirilmiş, b-İFİ'lerin %51.8'ini invazif aspergilloz, %24.1'ini mukormikoz, %18.1'ini invazif kandidiyazis %4.8'ini *Saprochaete capitata* fungemisi, %1.2'sini *Trichosporon asahii* fungemisi oluşturmaktadır. Literatürle benzer şekilde çalışmamızda b-İFİ'ye en sık küfler neden olmuştur.
2. Çalışmamızda da b-İFİ grubundaki hastaların çoğunluğu akut lösemi (%85.5) ile takiplidir ve bunların %54,2'si AML, %31,3'ü ALL tanılıdır. Çalışmamızda AML ve ALL, b-İFİ grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta bulunmuştur.
3. Çalışmamızda b-İFİ grubunda AML ile takipli olanların %28.9'unda, ALL ile takipli olanların %22.9'unda hematolojik hastalık nüks/refrakterdi. Ayrıca b-İFİ grubundaki nüks hematolojik hastalık oranı (%57.8) kontrol grubuna göre (%39.1) literatürle benzer şekilde anlamlı şekilde yüksek görülmüştür.
4. Çalışmamızda FLAG-IDA kullananlarda b-İFİ gelişme oranı (%80) kullanmayanlarda gelişme oranından (%43.4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur, literatürde gösteren ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.
5. Çalışmamızda kandidemi hastalarında ATG kullananlarda breakthrough kandidemi gelişme oranı (%100) kullanmayanlarda gelişme oranından

(%22,4) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur, literatürde gösteren ilk çalışma olması nedeni ile önemlidir.

6. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde nakil türü allojenik olanlarda b-İFİ gelişme oranı (%64.8) nakil türü otolog olanlarda b-İFİ gelişme oranından (%25.9) anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
7. Çalışmamızda b-İFİ gelişenlerde engraftman süresi gelişmeyenlerin süresinden anlamlı şekilde yüksektir. Literatürde engraftman süresinin uzunluğu ve b-İFİ'yi ilişkilendiren çalışma yoktur, bu nedenle bu veriyi önemli görüyoruz.
8. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde b-İFİ gelişenlerin tanı anında nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı b-İFİ gelişmeyenlerin değerinden anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Tanı öncesi derin nötropeni durumu olanlarda b-İFİ gelişme oranı (%62.3) derin nötropeni olmayanlara göre (%22.2) anlamlı şekilde yüksek görülmüştür. Benzer şekilde nötropeni süresi b-İFİ grubunda kontrol gruba göre anlamlı şekilde uzun bulunmuştur. Lenfosit sayısının düşüklüğü ile b-İFİ'yi ilişkilendiren ilk çalışmadır.
9. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde b-İFİ tanısı öncesi en sık alınan antifungal ilaç posakonazol (%41) ve en sık kullanım amacı primer profilaksi (%61.4)'dir.
10. Çalışmamızdaki suş dağılımı literatür ile uyumlu olup en sık *C. parapsilosis* (3), *C. krusei* (3) ve *C. guilliermondii* (3) görülmüştür. Literatürden farklı olarak çalışmamızda suşların çoğunluğu flukonazol duyarlı bulunmuştur.
11. Bizim çalışmamızda ise 100 günlük mortalite %81.5 olup literatüre göre daha yüksektir. b-İFİ olmayan grupta ise 100 günlük mortalite %71.6'dır. b-İFİ grubunda mortalite oranı daha yüksek olsa da istatistiksel olarak b-İFİ olmayan grupta anlamlı farklılık bulunmamıştır.
12. Çalışmamızda konak, fungal etken ve iyatrojenik risk faktörleri değerlendirilmiştir. Çalışmamız, ön planda konak immünsüpresyonunu b-İFİ için risk faktörü olarak gösteren yol gösterici bir çalışmadır.

13. Çalışmamızda tanımlanan risk faktörlerine sahip hastalar b-İFİ açısından yakından takip edilmeli, kombine tanı metodlarından faydalanılmalı ve erken tedavi revizyonu yapılmalıdır.
14. Antifungal ilaca ait farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerin ve küflerde antifungal direnç durumunun b-İFİ gelişimine etkisini irdeleyecek prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Busca A, Cinatti N, Gill J, Passera R, Dellacasa CM, Giaccone L, et al. Management of invasive fungal infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: The Turin experience. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:805514.
2. Girmenia C, Busca A, Candoni A, Cesaro S, Luppi M, Nosari AM, et al. Breakthrough invasive fungal diseases in acute myeloid leukemia patients receiving mould active triazole primary prophylaxis after intensive chemotherapy: An Italian consensus agreement on definitions and management. *Medical Mycology* 2019, 57: 127–37.
3. Lionakis MS, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Breakthrough invasive mold infections in the hematology patient: Current concepts and future directions. *Clin Infect Dis.* 2018, 67(10):1621–30.
4. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Nucci M, Puchades F, Fernández-Ruiz M, Obed M, et al. Breakthrough candidaemia in the era of broad-spectrum antifungal therapies. *Clin Microbiol Infect.* 2016, 22(2):181–8.
5. Jenks JD, Cornely OA, Chen SCA, Thompson GR, Hoenigl M. Breakthrough invasive fungal infections: Who is at risk? *Mycoses* 2020 63:1021–32.
6. Jenks JD, Gangneux JP, Schwartz IS, Alastruey-Izquierdo A, Lagrou K, Thompson GR, et al. Diagnosis of breakthrough fungal infections in the clinical mycology laboratory: An ECMM Consensus Statement. *J Fungi (Basel)* 2020, 6(4) :216
7. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis.* 2020, 71(6):1367–76.
8. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, 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(1):7–14.

9. Bays DJ, Thompson GR. Fungal Infections of the Stem Cell Transplant Recipient and Hematologic Malignancy Patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2019, 33(2):545–66.
10. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: Results of the SEIFEM B-2004 study *Clinical Infectious Diseases* 2007, 45(9):1161–70.
11. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010, 50(8):1091–100.
12. Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 2008, 2:119-23.
13. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009, 48(3):265–73.
14. Hsu LY, Lee DG, Yeh SP, Bhurani D, Khanh BQ, Low CY, et al. Epidemiology of invasive fungal diseases among patients with haematological disorders in the Asia-Pacific: A prospective observational study. *Clinical Microbiology and Infection* 2015, 21(6):594.e7-594.e11.
15. Choi JK, Cho SY, Yoon SS, Moon JH, Kim SH, Lee JH, et al. Epidemiology and risk factors for invasive fungal diseases among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in Korea: Results of ‘RISK’ study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017, 23(10):1773–9.
16. Liu YC, Chien SH, Fan NW, Hu MH, Gau JP, Liu CJ, et al. Incidence and risk factors of probable and proven invasive fungal infection in adult patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Microbiol Immunol Infect* 2016, 49(4):567–74.

17. Sun Y, Meng F, Han M, Zhang X, Yu L, Huang H, et al. Epidemiology, management, and outcome of invasive fungal disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation in China: A multicenter prospective observational study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2015, 21(6):1117–26.
18. Jantunen E, Salonen J, Juvonen E, Koivunen E, Siitonen T, Lehtinen T, Kuittinen O, Leppä S, Anttila VJ, Itälä M, Wiklund T, Remes K, Nousiainen T. Invasive fungal infections in autologous stem cell transplant recipients: a nation-wide study of 1188 transplanted patients. *Eur J Haematol.* 2004, 73(3):174-8.
19. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Reviews* 201, 31:17–29.
20. Cuervo G, Garcia-Vidal C, Puig-Asensio M, Merino P, Vena A, Martín-Peña A, et al. Usefulness of guideline recommendations for prognosis in patients with candidemia. *Med Mycol.* 2019, 57(6):659–67.
21. Dewan E, Biswas D, Kakati B, Verma SK, Kotwal A, Oberoi A. Epidemiological and mycological characteristics of candidemia in patients with hematological malignancies attending a tertiary-care center in India. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy* 2015, 8(3):99–105.
22. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008, 112(11):2493-9.
23. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, Parra A, Trecarichi EM, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Tumbarello M. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. *J Clin Microbiol.* 2013, 51(12):4167-72.
24. Pasqualotto AC, Rosa DD, Medeiros LR, Severo LC. Candidaemia and cancer: Patients are not all the same. *BMC Infect Dis.* 2006, 6(1):1–7.

25. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Harousseau JL, Milpied N. Candidemia in patients with hematologic malignancies: analysis of 7 years' experience in a single center. *Haematologica* 2006, 91(5):717-8.
26. Goodrich JM, Reed EC, Mori M, Fisher LD, Skerrett S, Dandliker PS, et al. Clinical features and analysis of risk factors for invasive candidal infection after marrow transplantation. *J Infect Dis.*1991, 164(4):731-40.
27. Blijlevens NMA, Donnelly JP, De Pauw BE. Impaired gut function as risk factor for invasive candidiasis in neutropenic patients. *British Journal of Haematology* 2002, 117:259-64.
28. Bow EJ, Loewen R, Cheang MS, Shore TB, Rubinger M, Schacter B. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J Clin Oncol.* 1997, 15(6):2254-61.
29. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant* 2014, 20(6):872-80.
30. Kimura S ichi, Kameda K, Harada K, Saburi M, Okinaka K, Shinohara A, et al. Risk and predictive factors for candidemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation: JSTCT Transplant Complications Working Group. *Transplant Cell Ther.* 2022, 28(4):209.e1-209.e9.
31. Dagenais TRT, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clinical Microbiology Reviews* 2009, 22: 447-65.
32. Bueltmann B, Du W, Gibbs D, Hanak H, Hotchi M, Mall G. Fungal infections in cancer patients: An international autopsy survey. *J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1992,11(2):99-109.
33. Alberti C, Bouakline A, Ribaud P, Lacroix C, Rousselot P, Leblanc T, et al. Relationship between environmental fungal contamination and the incidence of invasive aspergillosis in haematology patients. *Journal of Hospital Infection* 2001, 48(3):198-206.

34. Gerson SL, Talbot GH, Hurwitz S, Strom BL, Lusk EJ, Cassileth PA. Prolonged granulocytopenia: The major risk factor for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med.* 1984, 100(3):345-51.
35. Mühlemann K, Wenger C, Zenhäusern R, Täuber MG. Risk factors for invasive aspergillosis in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Leukemia* 2005, 19(4):545–50.
36. Ng TTC, Robson GD, Denning DW. Hydrocortisone-enhanced growth of *Aspergillus* spp.: Implications for pathogenesis. *Microbiology (N Y)* 1994;140(9):2475–9.
37. Baddley JW, Stroud TP, Salzman D, Pappas PG. Invasive mold infections in allogeneic bone marrow transplant recipients. *Clinical Infectious Diseases* 2001, 32(9):1319–24.
38. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, et al. Empirical versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: A randomized, controlled trial. *Clinical Infectious Diseases* 2009, 48(8):1042–52.
39. Stafylidis C, Diamantopoulos P, Athanasoula E, Solomou E, Anastasopoulou A. Acute lymphoblastic leukemia and invasive mold infections: A challenging field. *Journal of Fungi* 2022, 8: (11):1127.
40. Varughese T, Taur Y, Cohen N, Palomba ML, Seo SK, Hohl TM, et al. Serious infections in patients receiving ibrutinib for treatment of lymphoid cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2018, 67(5):687–92.
41. Girmenia C, Barosi G, Averse F, Bacigalupo A, Barbui T, Beronciani D, et al. Prophylaxis and treatment of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: results of a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Clin Infect Dis.* 2009, 49(8):1226–36.
42. 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(7):909–17.
43. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica.* 2010, 95(4):644–50.

44. Nucci M, Anaissie E. How we treat invasive fungal diseases in patients with acute leukemia: the importance of an individualized approach. *Blood* 2014, 124(26):3858-69
45. 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(13):4358–66.
46. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: the re-emerging fungal infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006, 25(4):215–29.
47. Richardson M. The ecology of the Zygomycetes and its impact on environmental exposure. *Clin Microbiol Infect*. 2009, 15: 2–9.
48. Spellberg B, Edwards J, Ibrahim A. Novel perspectives on mucormycosis: Pathophysiology, presentation, and management. *Clinical Microbiology Reviews* 2005, 63: 556–69.
49. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: A review of 929 reported cases. *Clinical Infectious Diseases* 2005, 41(5):634–53.
50. Kauffman CA. Zygomycosis: reemergence of an old pathogen. *Clin Infect Dis*. 2004, 39(4):588–90.
51. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-Active antifungal therapy: A case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis*. 2005, 191(8):1350-60.
52. 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(7):909–17.
53. Maertens J, Demuyneck H, Verbeken EK, Zaché Z, Verhoef G, Vandenberghe P, et al. Mucormycosis in allogeneic bone marrow transplant recipients: report of five cases and review of the role of iron overload in the pathogenesis. *Bone Marrow Transplant* 1999, 24:307–12.

54. Boutati EI, Anaissie EJ. Fusarium, a significant emerging pathogen in patients with hematologic malignancy: Ten years' experience at a cancer center and implications for management. *Blood* 1997, 90(3):999-1008.
55. Souza L, Nouér SA, Morales H, Simões B, Solza C, Queiroz-Telles F, et al. Epidemiology of invasive fungal disease in haematologic patients. *Mycoses* 2021, 64(3):252–6.
56. Girmenia C, Pagano L, Martino B, D'Antonio D, Fanci R, Specchia G, et al. Invasive infections caused by Trichosporon species and Geotrichum capitatum in patients with hematological malignancies: A retrospective multicenter study from Italy and review of the literature. *Journal of Clinical Microbiology* 2005, 43: 1818–28.
57. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Das A, Shivaprakash MR. Invasive aspergillosis in developing countries. *Med Mycol.* 2011, 49:35-47.
58. Fernández-Cruz A, Lewis RE, Kontoyiannis DP. How long do we need to treat an invasive mold disease in hematology patients? factors influencing duration of therapy and future questions. *Clinical Infectious Diseases* 2020, 71(3):685–92.
59. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: A meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2006, 42:1417–1727.
60. Chai LYA, Kullberg BJ, Johnson EM, Teerenstra S, Khin LW, Vonk AG, et al. Early serum galactomannan trend as a predictor of outcome of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2012, 50(7):2330–6.
61. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection* 2018, 24:e1–38.
62. Cruciani M, Mengoli C, Barnes R, Donnelly JP, Loeffler J, Jones BL, et al. Polymerase chain reaction blood tests for the diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 9(9):CD009551.

63. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdogan S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018, 24:e1–38.
64. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016, 63(4):e1–60.
65. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, 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(1):2–12.
66. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Ramírez Sánchez IC, Klimko N, et al. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2021, 397(10273):499–509.
67. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* 2016, 387(10020):760–9.
68. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017, 102(3):433–44.
69. Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, Baila L, Sonet A, Gallamini A, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother.* 2009, 64(6):1274–81.
70. Valentine JC, Morrissey CO, Tacey MA, Liew D, Patil S, Ananda-Rajah M. A population-based analysis of attributable hospitalisation costs of invasive fungal diseases in haematological malignancy patients using data linkage of state-wide registry and costing databases: 2009-2015. *Mycoses* 2020, 63(2):162–71.

71. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012, 54:23-34.
72. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Picardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica* 2004, 89(2):207–14.
73. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics*. 2022, 11(6).
74. Kontoyiannis DP, Lewis RE. Invasive Zygomycosis: Update on Pathogenesis, Clinical Manifestations, and Management. *Infect Dis Clin North Am*. 2006, 20(3):581–607.
75. Baldin C, Ibrahim AS. Molecular mechanisms of mucormycosis-The bitter and the sweet. *PLoS Pathog*. 2017, 13(8):e1006408.
76. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019, 19(12):e405–21.
77. Yang N, Zhang L, Feng S. Clinical Features and Treatment Progress of Invasive Mucormycosis in Patients with Hematological Malignancies. *Journal of Fungi* 2023, 19;9(5):592.
78. Robenshtok E, Gafter-Gvili A, Goldberg E, Weinberger M, Yeshurun M, Leibovici L, et al. Antifungal prophylaxis in cancer patients after chemotherapy or hematopoietic stem-cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2007, 25(34):5471–89.
79. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2012, 106(10):1626–37.

80. Teh BW, Yeoh DK, Haeusler GM, Yannakou CK, Fleming S, Lindsay J, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation. *Intern Med J.* 2021, 7:67–88.
81. Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2018, 97(2):197–207.
82. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, Chen SCA, Kontoyiannis DP, Morrissey CO, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection—Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses* 2019, 62: 716–29.
83. Maschmeyer G, Patterson TF. Our 2014 approach to breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* 2014, 57(11):645–51.
84. Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, et al. Clinical and microbiological characteristics of breakthrough candidemia in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients in a Japanese hospital. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017, 61(4).
85. Loiko V, Wagener J. The paradoxical effect of echinocandins in *Aspergillus fumigatus* relies on recovery of the β -1,3-Glucan Synthase Fks1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017, 61(2).
86. Yang F, Zhang L, Wakabayashi H, Myers J, Jiang Y, Cao Y, et al. Tolerance to Caspofungin in *Candida albicans* is associated with at least three distinctive mechanisms that govern expression of *FKS* genes and cell wall remodeling. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 61(5) :e00071-17.
87. Wurster S, Lewis RE, Albert ND, Kontoyiannis DP. Preexposure to isavuconazole increases the virulence of *Mucorales* but Not *Aspergillus fumigatus* in a *Drosophila melanogaster* infection model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019, 63(2): e01896-

88. Lewis RE, Liao G, Wang W, Prince RA, Kontoyiannis DP. Voriconazole pre-exposure selects for breakthrough mucormycosis in a mixed model of *Aspergillus fumigatus*-*Rhizopus oryzae* pulmonary infection. *Virulence* 2011;2(4):348–55.
89. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2017, 72(1):12–8.
90. Ghannoum M, Roilides E, Katragkou A, Petraitis V, Walsh TJ. The role of echinocandins in candida biofilm-related vascular catheter infections: In vitro and in vivo model systems. *Clin Infect Dis*. 2015, 61:618–21.
91. Chang CC, Slavin MA, Chen SCA. New developments and directions in the clinical application of the echinocandins. *Arch Toxicol* 2017, 91(4):1613–21.
92. Maschmeyer G, Patterson TF. Our 2014 approach to breakthrough invasive fungal infections. *Mycoses* 2014, 57(11):645–51.
93. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002, 21(3):209–11.
94. Girmenia C, Marinus A, Collette L, Doyen C, Meunier F, Martino P, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis*. 1999, 28(5):1071–9.
95. Girmenia C, Martino P, Cassone A. Breakthrough candidemia during antifungal treatment with fluconazole in patients with hematologic malignancies. *Blood* 1996, 87(2):838–9.
96. Maraki S, Hajioannou I, Anatoliotakis N, Plataki M, Chatzinikolaou I, Zoras O, et al. Ceftriaxone and dexamethasone affecting yeast gut flora in experimental mice. *J Chemother*. 1999, 11(5):363–6.
97. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: Skin or gut? *Clinical Infectious Diseases* 2001, 33(12):1959–67.
98. Uzun O, Ascioglu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk factors and predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis* . 2001, 32(12):1713–7.

99. Girmenia C, Martino P, Cassone A. Breakthrough candidemia during antifungal treatment with fluconazole in patients with hematologic malignancies. *Blood* 1996 87(2):838–9.
100. Krcmery V, Oravcova E, Spanik S, Mrazova-Studena M, Trupl J, Kunova A, et al. Nosocomial breakthrough fungaemia during antifungal prophylaxis or empirical antifungal therapy in 41 cancer patients receiving antineoplastic chemotherapy: Analysis of aetiology risk factors and outcome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998, 41(3):373–80.
101. Breda GL, Tuon FF, Meis JF, Herkert PF, Hagen F, De Oliveira LZ, et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Med Mycol* 2018, 56(4):406–15.
102. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, England JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2004, 39(5):743–6.
103. Cahuayme-Zuniga L, Lewis RE, Mulanovich VE, Kontoyiannis DP. Weekly liposomal amphotericin B as secondary prophylaxis for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. *Med Mycol.* 2012, 50(5):543–8.
104. Martino R, Viscoli C. Empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent or recurrent fever of unknown origin. *Br J Haematol.* 2006, 132(2):138–54.
105. Lafaurie M, Lapalu J, Raffoux E, Breton B, Lacroix C, Socié G, et al. High rate of breakthrough invasive aspergillosis among patients receiving caspofungin for persistent fever and neutropenia. *Clinical Microbiology and Infection* 2010, 16(8):1191–6.
106. Madureira A, Bergeron A, Lacroix C, Robin M, Rocha V, de Latour RP, et al. Breakthrough invasive aspergillosis in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients treated with caspofungin. *Int J Antimicrob Agents.* 2007, 30(6):551–4.

107. Patel HP, Perissinotti AJ, Patel TS, Bixby DL, Marshall VD, Marini BL. Incidence and risk factors for breakthrough invasive mold infections in acute myeloid leukemia patients receiving remission induction chemotherapy. *Open Forum Infect Dis.* 2019, 6(5):ofz176.
108. Winston DJ, Bartoni K, Territo MC, Schiller GJ. Efficacy, safety, and breakthrough infections associated with standard long-term posaconazole antifungal prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011, 17(4):507–15.
109. Van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis.* 2015, 21(6):1041–4.
110. Steinbach WJ, Benjamin DK, Kontoyiannis DP, Perfect JR, Lutsar I, Marr KA, et al. Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis.* 2004, 39(2):192–8.
111. Arikan-Akdagli S. Azole resistance in *Aspergillus*: global status in Europe and Asia. *Ann N Y Acad Sci.* 2012, 1272:9–14.
112. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Boktour MR, Afif C, Cooksley C, Bodey GP, et al. *Aspergillus terreus*: an emerging amphotericin B-resistant opportunistic mold in patients with hematologic malignancies. *Cancer* 2004, 101(7):1594–600.
113. Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Peláez T, Pemán J, Zapico S, Alvarez M, et al. Population-based survey of filamentous fungi and antifungal resistance in Spain (FILPOP Study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2013, 57(7):3380–7.
114. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine* 2007, 356(4):335–47.
115. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *New England Journal of Medicine* 2007, 356(4):348–59.

116. Winston DJ, Bartoni K, Territo MC, Schiller GJ. Efficacy, Safety, and Breakthrough Infections Associated with Standard Long-Term Posaconazole Antifungal Prophylaxis in Allogeneic Stem Cell Transplantation Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2011, 17(4):507–15.
117. Ramage G, Rajendran R, Gutierrez-Correa M, Jones B, Williams C. Aspergillus biofilms: clinical and industrial significance. *FEMS Microbiol Lett.* 2011, 324(2):89–97.
118. Seidler MJ, Salvenmoser S, Müller FMC. Aspergillus fumigatus forms biofilms with reduced antifungal drug susceptibility on bronchial epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008, 52(11):4130–6.
119. Trifilio SM, Bennett CL, Yarnold PR, McKoy JM, Parada J, Mehta J, et al. Breakthrough zygomycosis after voriconazole administration among patients with hematologic malignancies who receive hematopoietic stem-cell transplants or intensive chemotherapy. *Bone Marrow Transplant.* 2007, 39(7):425–9.
120. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2004, 39(5):743–6.
121. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis.* 2005, 191(8):1350–60.
122. Auberger J, Lass-Flörl C, Aigner M, Clausen J, Gastl G, Nachbaur D. Invasive fungal breakthrough infections, fungal colonization and emergence of resistant strains in high-risk patients receiving antifungal prophylaxis with posaconazole: real-life data from a single-centre institutional retrospective observational study. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67(9):2268–73.
123. Mousset S, Bug G, Heinz WJ, Tintelnot K, Rickerts V. Breakthrough zygomycosis on posaconazole prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2010, 12(3):261–4.

124. Axell-House DB, Wurster S, Jiang Y, Kyvernitakis A, Lewis RE, Tarrand JJ, et al. Breakthrough Mucormycosis Developing on Mucorales-Active Antifungals Portrays a Poor Prognosis in Patients with Hematologic Cancer. *J Fungi (Basel)* 2021, 7(3) :217.
125. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, Vazquez J, Pappas PG, Saeki F, 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(5):654–9.
126. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, et al. Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2012, 50(1):7–15.
127. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of Candida real-time polymerase chain reaction, β-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis.* 2012, 54(9):1240–8.
128. Vidal JE, Boulware DR. Lateral flow assay for cryptococcal antigen: An important advance to improve the continuum of hiv care and reduce cryptococcal meningitis-related mortality. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2015, 57 (19):38–45.
129. Jenks JD, Reed SL, Seidel D, Koehler P, Cornely OA, Mehta SR, et al. Rare mould infections caused by Mucorales, Lomentospora prolificans and Fusarium, in San Diego, CA: the role of antifungal combination therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2018, 52(5):706–12.
130. Hage CA, Carmona EM, Evans SE, Limper AH, Ruminjo J, Thomson CC. Summary for Clinicians: Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice. *Ann Am Thorac Soc.* 2019, 16(12):1473–7.
131. Jenks JD, Mehta SR, Taplitz R, Law N, Reed SL, Hoenigl M. Bronchoalveolar lavage Aspergillus Galactomannan lateral flow assay versus Aspergillus-specific lateral flow device test for diagnosis of invasive pulmonary Aspergillosis in patients with hematological malignancies. *J Infect.* 2019, 78(3):249–59.

132. Heldt S, Prattes J, Eigl S, Spiess B, Flick H, Rabensteiner J, et al. Diagnosis of invasive aspergillosis in hematological malignancy patients: Performance of cytokines, Asp LFD, and Aspergillus PCR in same day blood and bronchoalveolar lavage samples. *J Infect.* 2018, 77(3):235–41.
133. Buchheidt D, Reinwald M, Hoenigl M, Hofmann WK, Spiess B, Boch T. The evolving landscape of new diagnostic tests for invasive aspergillosis in hematology patients: strengths and weaknesses. *Curr Opin Infect Dis.* 2017, 30(6):539–44.
134. Duarte RF, Sánchez-Ortega I, Cuesta I, Arnan M, Patiño B, Fernández de Sevilla A, et al. Serum galactomannan-based early detection of invasive aspergillosis in hematology patients receiving effective antimold prophylaxis. *Clin Infect Dis.* 2014, 59(12):1696–702.
135. Calmettes C, Gabriel F, Blanchard E, Servant V, Bouchet S, Kabore N, et al. Breakthrough invasive aspergillosis and diagnostic accuracy of serum galactomannan enzyme immune assay during acute myeloid leukemia induction chemotherapy with posaconazole prophylaxis. *Oncotarget.* 2018, 9(42):26724–36.
136. Eigl S, Prattes J, Reinwald M, Thornton CR, Reischies F, Spiess B, et al. Influence of mould-active antifungal treatment on the performance of the Aspergillus-specific bronchoalveolar lavage fluid lateral-flow device test. *Int J Antimicrob Agents.* 2015, 46(4):401–5.
137. Salzer HJF, Lange C, Hönigl M. Aspergillus in airway material : Ignore or treat?. *Internist (Berl).* 2017, 58(11):1150–62.
138. Reinwald M, Spiess B, Heinz WJ, Vehreschild JJ, Lass-Flörl C, Kiehl M, et al. Diagnosing pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies: a multicenter prospective evaluation of an Aspergillus PCR assay and a galactomannan ELISA in bronchoalveolar lavage samples. *Eur J Haematol.* 2012, 89(2):120–7.
139. Boch T, Spiess B, Cornely OA, Vehreschild JJ, Rath PM, Steinmann J, et al. Diagnosis of invasive fungal infections in haematological patients by combined use of galactomannan, 1,3- β -D-glucan, Aspergillus PCR, multifungal DNA-microarray, and Aspergillus azole resistance PCRs in blood and bronchoalveolar lavage samples: results of a prospective multicentre study. *Clin Microbiol Infect.* 2016, 22(10):862–8.

140. Wiederhold NP, Najvar LK, Bocanegra R, Kirkpatrick WR, Patterson TF, Thornton CR. Interlaboratory and interstudy reproducibility of a novel lateral-flow device and influence of antifungal therapy on detection of invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol.* 2013, 51(2):459–65.
141. Mercier T, Dunbar A, de Kort E, Schauwvlieghe A, Reynders M, Guldentops E, et al. Lateral flow assays for diagnosing invasive pulmonary aspergillosis in adult hematology patients: A comparative multicenter study. *Med Mycol.* 2020, 58(4):444–52.
142. Reinwald M, Hummel M, Kovalevskaya E, Spiess B, Heinz WJ, Vehreschild JJ, et al. Therapy with antifungals decreases the diagnostic performance of PCR for diagnosing invasive aspergillosis in bronchoalveolar lavage samples of patients with haematological malignancies. *J Antimicrob Chemother.* 2012, 67(9):2260–7.
143. Chamilos G, Marom EM, Lewis RE, Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Predictors of pulmonary zygomycosis versus invasive pulmonary aspergillosis in patients with cancer. *Clin Infect Dis.* 2005, 41(1):60–6.
144. Jung J, Kim MY, Lee HJ, Park YS, Lee SO, Choi SH, et al. Comparison of computed tomographic findings in pulmonary mucormycosis and invasive pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect.* 2015, 21(7):684.e11-8.
145. Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, Halliday CL, Lavee O, McMullan B, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Intern Med J.* 2021, 51(S7):143–76.
146. Grossman NT, Chiller TM, Lockhart SR. Epidemiology of echinocandin resistance in *Candida*. *Curr Fungal Infect Rep.* 2014, 8(4):243–8.
147. Hajdu R, Thompson R, Sundelof JG, Pelak BA, Bouffard FA, Dropinski JF, et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother.* 1997, 41(11):2339–44.
148. Gauthier GM, Nork TM, Prince R, Andes D. Subtherapeutic ocular penetration of caspofungin and associated treatment failure in *Candida albicans* endophthalmitis. *Clin Infect Dis.* 2005, 41(3):27-8.

149. Paterson PJ, Seaton S, Prentice HG, Kibbler CC. Treatment failure in invasive aspergillosis: susceptibility of deep tissue isolates following treatment with amphotericin B. *J Antimicrob Chemother.* 2003, 52(5):873–6.
150. Kwong EH, Ramaswamy M, Bauer EA, Hartsel SC, Wasan KM. Heat treatment of amphotericin b modifies its serum pharmacokinetics, tissue distribution, and renal toxicity following administration of a single intravenous dose to rabbits. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001, 45(7):2060–3.
151. Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C. Changing Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Journal of Fungi* 2021, 7(10): 848
152. Gomes MZR, Mulanovich VE, Jiang Y, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Incidence density of invasive fungal infections during primary antifungal prophylaxis in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients in a tertiary cancer center, 2009 to 2011. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014, 58(2):865–73.
153. Kim SH, Choi JK, Cho SY, Lee HJ, Park SH, Choi SM, et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Med Mycol.* 2018, 56(2):197–206.
154. Gomes MZR, Jiang Y, Mulanovich VE, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Effectiveness of primary anti-Aspergillus prophylaxis during remission induction chemotherapy of acute myeloid leukemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014, 58(5):2775–80.
155. Faderl S, Wetzler M, Rizzieri D, Schiller G, Jagasia M, Stuart R, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia: results from the CLASSIC I Trial. *J Clin Oncol.* 2012, 30(20):2492–9.
156. Ustun C, Kim S, Chen M, Beitinjane AM, Brown VI, Dahi PB, et al. Increased overall and bacterial infections following myeloablative allogeneic HCT for patients with AML in CR1. *Blood Adv.* 2019, 3(17):2525–36.

157. Bachanova V, Brunstein CG, Burns LJ, Miller JS, Luo X, Defor T, et al. Fewer infections and lower infection-related mortality following non-myeloablative versus myeloablative conditioning for allotransplantation of patients with lymphoma. *Bone Marrow Transplant.* 2009, 43(3):237–44.
158. Ahmed R, Thakur S, Kapoor J, Agrawal N, Mehta P, Thekuddan SF, et al. Incidence of breakthrough invasive fungal infections after posaconazole prophylaxis in allogeneic stem cell transplant patients. *Blood.* 2018, 132: 5695–6.
159. Kekre N, Antin JH. ATG in allogeneic stem cell transplantation: standard of care in 2017? Counterpoint. *Blood Adv.* 2017, 1(9):573-76.
160. Omer AK, Ziakas PD, Anagnostou T, Coughlin E, Kourkoumpetis T, McAfee SL, et al. Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013, 19(8):1190-6.
161. Hong JY, Kang CI, Yang J, Ko JH, Huh K, Cho SY, et al. Breakthrough invasive fungal infection in patients with myeloid malignancy receiving posaconazole tablet prophylaxis: Clinical features, risk factors, and posaconazole profiles. *Med Mycol.* 2023, 29;61(5).
162. Cornely OA, Böhme A, Reichert D, Reuter S, Maschmeyer G, Maertens J, et al. Risk factors for breakthrough invasive fungal infection during secondary prophylaxis. *J Antimicrob Chemother.* 2008, 61(4):939–46.
163. Montesinos P, Rodríguez-Veiga R, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Cano I, Lancharro A, et al. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplant.* 2015, 50(11):1465–72.
164. Jin H, Fan Z, Huang F, Chai Y, Xuan L, Lin R, et al. Invasive fungal disease is associated with chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: a single center, retrospective study. *Infection.* 2019, 47(2):275–84.

165. Tonini J, Thiébaut A, Jourdil JF, Berruyer AS, Bulabois CE, Cahn JY, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients who develop gastrointestinal graft-versus-host disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012, 56(10):5247–52.
166. Wasylyshyn A, Linder KA, Maurer S, Sheffield V, Colon LB, Kauffman CA, et al. Breakthrough invasive fungal disease (IFD) in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Infect Dis* 2020, 7(Suppl 1):602
167. Chen XC, Xu J, Wu DP. Clinical characteristics and outcomes of breakthrough candidemia in 71 hematologic malignancy patients and/or allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: A single-center retrospective study from China, 2011-2018. *Clinical Infectious Diseases*. 2020, 71:394–9.
168. Puerta-Alcalde P, Monzó-Gallo P, Aguilar-Guisado M, Ramos JC, Laporte-Amargós J, Machado M, et al. Breakthrough invasive fungal infection among patients with hematologic malignancies: a national, prospective, and multicentre study. *Journal of Infection* 2023, 87(1):46-53.
169. Dekkers BGJ, Bakker M, Van Der Elst KCM, Sturkenboom MGG, Veringa A, Span LFR, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016, 10:51-61.
170. Miceli MH, Perissinotti AJ, Kauffman CA, Couriel DR. Serum posaconazole levels among haematological cancer patients taking extended release tablets is affected by body weight and diarrhoea: single centre retrospective analysis. *Mycoses* 2015, 58(7):432–6.
171. Cojutti PG, Candoni A, Lazzarotto D, Rabassi N, Fanin R, Hope W, et al. Co-administration of proton pump inhibitors and/or of steroids may be a risk factor for low trough concentrations of posaconazole delayed-released tablets in adult patients with haematological malignancies. *Br J Clin Pharmacol*. 2018, 84(11):2544–50.
172. Tonini J, Thiébaut A, Jourdil JF, Berruyer AS, Bulabois CE, Cahn JY, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients who develop gastrointestinal graft-versus-host disease. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012, 56(10):5247-52.

173. Ghasemi R, Lotfali E, Rezaei K, Madinehzad SA, Tafti MF, Aliabadi N, et al. *Meyerozyma guilliermondii* species complex: review of current epidemiology, antifungal resistance, and mechanisms. *Braz J Microbiol.* 2022, 53(4):1761–79.
174. Alp S, Gulmez D, Kardas RC, Karahan G, Tas Z, Gursoy G, et al. Expect the unexpected: fungemia caused by uncommon *Candida* species in a Turkish University Hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021, 40(7):1539–45.
175. Gamaletsou MN, Daikos GL, Walsh TJ, Perlin DS, Ortigosa CJ, Psaroulaki A, et al. Breakthrough candidaemia caused by phenotypically susceptible *Candida* spp. in patients with haematological malignancies does not correlate with established interpretive breakpoints. *Int J Antimicrob Agents* 2014, 44(3):248–55.
176. Corzo-León DE, Satlin MJ, Soave R, Shore TB, Schuetz AN, Jacobs SE, et al. Epidemiology and outcomes of invasive fungal infections in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients in the era of antifungal prophylaxis: a single-centre study with focus on emerging pathogens. *Mycoses* 2015, 58(6):325–36.
177. Sipsas N V, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston K V, Raad II, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer.* 2009, 115(20):4745–52.
178. Garcia-Effron G, Katiyar SK, Park S, Edlind TD, Perlin DS. A naturally occurring proline-to-alanine amino acid change in Fks1p in *Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, and *Candida metapsilosis* accounts for reduced echinocandin susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008, 52(7):2305–12.
179. Nishida R, Eriguchi Y, Miyake N, Nagasaki Y, Yonekawa A, Mori Y, et al. Breakthrough candidemia with hematological disease: Results from a single-center retrospective study in Japan, 2009-2020. *Med Mycol.* 2023, 61(6).
180. Chen CY, Sheng WH, Huang SY, Chou WC, Yao M, Tang JL, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with candidaemia due to *Candida parapsilosis sensu lato* species at a medical centre in Taiwan, 2000-12. *J Antimicrob Chemother.* 2015, 70(5):1531–8.

181. Blumberg EA, Reboli AC. Failure of systemic empirical treatment with amphotericin B to prevent candidemia in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 1996, 22(3):462–6.
182. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, et al. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect*. 2011, 17(12):1859–67.
183. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, Chamilos G, Healy M, Perego C, et al. Zygomycosis in a tertiary-care cancer center in the era of Aspergillus-active antifungal therapy: a case-control observational study of 27 recent cases. *J Infect Dis*. 2005, 191(8):1350–60.
184. Chamilos G, Kontoyiannis DP. Update on antifungal drug resistance mechanisms of *Aspergillus fumigatus*. *Drug Resist Updat*. 2005 8(6):344–58.
185. Pang KAP, Godet C, Fekkar A, Scholler J, Nivoix Y, Letscher-Bru V, et al. Breakthrough invasive mould infections in patients treated with caspofungin. *J Infect*. 2012 Apr;64(4):424–9.
186. Kim SB, Cho SY, Lee DG, Choi JK, Lee HJ, Kim SH, et al. Breakthrough invasive fungal diseases during voriconazole treatment for aspergillosis: A 5-year retrospective cohort study. *Med Mycol*. 2017 Apr 1;55(3):237–45.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı

