

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ SERVİSİNDE
İZLENEN HASTALARDA GELİŞEN İNVAZİV FUNGAL
ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevinç Nursev ÖZSEVİK

**SAMSUN
MAYIS-2012**

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ SERVİSİNDE
İZLENEN HASTALARDA GELİŞEN İNVAZİV FUNGAL
ENFEKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Sevinç Nursev ÖZSEVİK

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Sema Gülnar ŞENSOY

**SAMSUN
MAYIS-2012**

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanma ve yazım dahil her aşamasında çok değerli katkı ve desteğini gördüğüm, engin tecrübelerinden faydalandığım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Sema Gülnar ŞENSOY'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerime emeği geçen tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim üyelerine,

Tezimin istatistiksel verilerini hazırlamamda değerli desteklerini esirgemeyen İstatistik Bölümü Öğretim Üyesi Dr. Naci Murat'a

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, değerli dostluklarını unutamayacağım kıymetli asistan arkadaşlarıma,

Zorlu uzmanlık eğitimi sürecini maddi ve manevi desteklerini üzerimden esirgemeyerek bitirmeme büyük katkıları olan annem, babam, kayınvalidem, kayınpederim ve kardeşlerime,

Uzmanlık eğitimimin son dönemlerinde yanımda olamasa da desteğini hep yanımda bildiğim, sevgili eşim Yrd.Doç.Dr.A.Semih ÖZSEVİK'e,

Tez çalışmamı ve uzmanlık eğitimimi bitirmemi büyük bir sabırla bekleyen biricik oğlum A.Kerem ÖZSEVİK'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) özellikle immun sistemi baskılanmış hematolojik-onkolojik maligniteli ve kök hücre nakli yapılmış olan hastalarda önemli bir mortalite nedenidir. Bu çalışmada İFE 'li hastalarda klinik tablo ve prognozu inceleyerek erken tanı ve etkin tedavi yaklaşımlarına ve mortalitenin azaltılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

OMÜ Tıp Fakültesi Hematoloji-Onkoloji servisinde Ocak 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında izlenen hastaların medikal kayıtları incelendi. Çalışma süresince 253 hastanın 928 febril atağı oldu. Bunların 56'sının 67 atağında EORTC/MSG 2008 kriterlerine göre İFE saptandı. İFE insidansı %7.2 olarak bulundu. Kanıtlanmış İFE %1.2 (10), yüksek olasılıklı İFE %2 (20) ve olası İFE %4 (37) oranında gözlemlendi. Kanıtlanmış İFE'lerin 9'unda kandidemi saptandı ve bunların %88.8'i albicans dışı *Candida* üremesi idi. Bir hastanın kan kültüründe de *Trichosporon* üredi. İnvaziv küf enfeksiyonları yüksek olasılıklı İFE olan 20 hastada saptandı. Bunlardaki en sık görülen klinik tablo akciğer enfeksiyonu idi. Atakların akciğer görüntüleme tetkiklerinde en sık rastlanan bulgu nodül (%50) idi. Altta yatan en sık hastalık %39 ile ALL, %27 ile AML idi.

Atakların %80.6'sında nütropeni ve %43.3'ünde derin nütropeni saptandı. Hastaların %40.3'ünde atak öncesinde flukonazol kullanımı vardı. Atakların %91'inde uzun süreli antibiyotik kullanımı, %74.6'sında steroid kullanımı, %67.2'sinde mukozit, %50.7'sinde TPN uygulanması, %34.3'ünde SVK, %22.4'ünde eşlik eden bakteriyemi, %14.9'unda KİT vardı. Atakların %80.6'sı agresif kemoterapi protokolü ile tedavi almış idi.

Küf enfeksiyonlarında, nütropeni süresi ve derinliği daha fazla, CRP ortancası istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Kan kültüründe maya üreyen grupta KİT varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı.

İFE saptanan 67 atakta 14 hasta öldü. Mortalite oranı %20.9 olarak bulundu. İFE sonunda ölen grup ile yaşayan grubun karşılaştırıldığında; SVK varlığının, KİT yapılmasının, TPN uygulanmasının, ateş süresinin daha uzun, CRP ortancasının daha yüksek olmasının ve kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İFE olmasının mortalite ile ilişkili etkenler olduğu saptandı. Sonuç olarak İFE'lerde İA ve fungemi en sık görülen klinik hastalık tablosudur. İnvaziv kandida enfeksiyonlarında da albicans dışı kandidalar artmaktadır. Erken tanı ve tedavi mortalitenin azaltılması için önemlidir.

ABSTRACT

Fungal infections represent an important complication in patients with cancer, and in particular in those with leukemia or those undergoing hematopoietic stem cell transplantation. To evaluate the clinical feature and outcome of invasive fungal infections (IFI) in children with hematologic and malignant diseases, medical records of children with hematologic and malignant diseases, who hospitalized at our hospital between January 2010-December 2011, were reviewed. Proven, probable, and possible IFI were diagnosed according to the revised definitions of the EORTC/MSG 2008.

During the study period 253 patients had 928 febrile episodes. IFI was diagnosed in 67 (7.2%) episodes of 56 patients, of which 10 (1.2%) were proven, 20 (2%) probable, and 37 (4%) possible IFI. In proven IFI episodes, 9 cases had candidemia and non-*albicans Candida spp.* were isolated in 88.8% of them. *Trichosporon* was isolated in the blood culture of one patient. One patient with candidemia, also had *Aspergillus* brain abscess. Besides, invasive mold infections were diagnosed in 20 cases with probable IFI and lung was the most frequently involved site (in 50% of proven/probable IFI). The most common underlying diseases in the febrile episodes were acute lymphoblastic leukemia (39%) and acute myeloid leukemia (27%).

Profound and prolonged neutropenia were present in 80.6% and 43.3% of the episodes, respectively. Long term antibiotic use was present in 91%, steroid use was present in 74.6%, mucositis was in 67.2% in febrile episodes. Prior use of fluconazole was present in 40.3%, central venous catheter in 34.3%, and stem cell transplantation in 14.9% of the episodes.

Prolonged and profound neutropenia, higher median of CRP was present significant higher in invasive mold infections. Presence of bone marrow transplantation is significant higher in yeast infections.

Fourteen (20.9%) patients died in 67 IFI episodes (three of nine patients with candidemia, six of 20 patients with probable mould infection, one patient with candidemia and *Aspergillus* brain abscess, and four patients with possible IFI).

Invasive pulmonary aspergillosis and candidemia are the most frequent pictures of IFI in children with hematologic and malignant diseases. In addition, the proportion of non-*albicans Candida spp.* is increasing. Early diagnosis and effective treatment is important to improve the outcome.

KISALTMALAR

İFE:	İnvaziv fungal enfeksiyon
KİT:	Kemik iliği transplantasyonu
SVK:	Santral venöz kateter
GVHD :	Graft versus host hastalığı
IC:	İnvaziv candidasis
İA:	İnvaziv aspergillosis
SSS:	Santral sinir sistemi
EORTC:	Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu
MSG:	Mikoz Çalışma Grubu
ANS :	Absolut nötrofil sayısı
CMV:	Sitomegalovirus
AmB:	Amfoterisin-B
L-AmB:	Lipozomal Amfoterisin-B
ABLÇ:	Amfoterisin-B lipid kompleks
BOS:	Beyin omurilik sıvısı
FDA:	Food and Drug Administration
CDC:	Centers for Disease Control
KİT:	Kemik iliği transplantasyonu
HIV:	İnsan immünyetmezlik virüsü
ABPA:	Allerjik bronkopulmoner aspergilloz
BT:	Bilgisayarlı tomografi
GMS:	Gomori metanamin gümüş boyası
PAS:	Periyodik asid Schiff
BAL:	Bronkoalveoler lavaj
HRCT :	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
İPA:	İnvaziv pulmoner aspergillosis
PCR:	Polimerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
IDSA:	Infectious Diseases Society of America (Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Birliği)
ECIL:	European Conference on Infections in Leukaemia (Lösemide Enfeksiyonlar üzerine Avrupa Konferansı)

TPN: Total parenteral nutrisyon
MRG: Magnetik rezonans görüntüleme
USG: Ultrasound görüntüleme
OMÜ: Ondokuz Mayıs Üniversitesi
HLH: Hemofagositik Lenfositosis
ALL: Akut lenfoblastik lösemi
KML: Kronik Miyelositik Lösemi
AML: Akut Myelositik Lösemi
JMML: Juvenil Myelomonositik Lösemi

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İnvaziv fungal enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri.....	3
2.2 İnvaziv fungal enfeksiyon sınıflandırması.....	4
2.3 İnvaziv fungal enfeksiyon tedavisi.....	5
2.4 Antifungal ilaçlar.....	7
2.4.1 Polyen grubu antifungal ilaçlar.....	7
2.4.1.1 Amfoterisin-B (AmB).....	7
2.4.2 Azol deriveleri (İmidazoller ve triazoller).....	8
2.4.2.1 Flukonazol.....	8
2.4.2.2 İtrakonazol.....	8
2.4.2.3 Vorikonazol.....	9
2.4.2.4 Posakonazol.....	9
2.4.2.5 Ravukonazol.....	9
2.4.3 Nükleik asit sentez inhibitörleri (5-fluorositozin).....	9
2.4.4 Hücre duvarına etkili ajanlar (Ekinokandinler).....	10
2.4.4.1 Kaspofungin.....	10
2.4.4.2 Anidulafungin.....	10
2.4.4.3 Mikafungin.....	11
2.5 Aspergillus Enfeksiyonları.....	11
2.5.1 Epidemiyoloji.....	11
2.5.2 Aspergillus Türleri ve Özellikleri.....	11
2.5.3 Patogenez.....	13
2.5.4 Aspergillus Türlerinin Yol Açtığı Hastalıklar.....	14

2.5.4.1 İnvaziv Aspergillozis.....	14
2.5.4.2 İnvaziv Olmayan Aspergilloz.....	17
2.5.4.3 Aşırı Duyarlılık Sendromları.....	17
2.5.5 İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonlarında Tanı.....	18
2.5.5.1 Mikrobiyolojik Tanı.....	19
2.5.5.2 Radyolojik Tanı.....	19
2.5.5.3 Serolojik Tanı.....	20
2.5.5.4 Moleküler Tanı.....	22
2.5.6 İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonlarında Tedavi.....	22
2.6 Kandida Enfeksiyonları.....	23
2.6.1 Kandida Türleri ve Özellikleri.....	23
2.6.2 Epidemiyoloji.....	24
2.6.3 Patogenez.....	25
2.6.4 Kandida Türlerinin Yol Açtığı Hastalıklar.....	26
2.6.4.1 Mukokutanöz Kandidiyazis.....	26
2.6.4.2 Özefajial Kandidiyazis.....	26
2.6.4.3 Gastrointestinal Kandidiyazis.....	27
2.6.4.4 Peritoneal Kandidiyazis.....	27
2.6.4.5 Üriner Sistem Kandidiyazisi.....	27
2.6.4.6 Vulvovajinal Kandidiyazis.....	27
2.6.4.7 Solunum Sistemi Kandidiyazisi.....	27
2.6.4.8 Kemik , Eklem ve Kas Kandidiyazisi.....	28
2.6.4.9 Kardiyak Kandidiyazis.....	28
2.6.4.10 Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi.....	28
2.6.4.11 Oftalmik Kandidiyazis.....	28
2.6.4.12 Kandidemi.....	29
2.6.4.13 Dissemine (Sistemik) Kandidiyazis.....	29
2.6.5 İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Tanı.....	30
2.6.5.1 Direkt mikroskopik inceleme.....	30
2.6.5.2 Kültür.....	30
2.6.5.3 Antijen-Antikor Saptama.....	30
2.6.6 İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Tedavi.....	31

2.7 Nadir görülen invaziv mantar enfeksiyonları.....	32
2.7.1 Cryptococcus Neoformans Enfeksiyonları.....	33
2.7.2 Malassezia Enfeksiyonları.....	33
2.7.3 Zigomikoz (Mukormikoz) Enfeksiyonlar.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇLAR.....	61
7. KAYNAKLAR.....	63

TABLolar ve GRAFİKLER

Tablo 1 : Kanıtlanmış İFE kriterleri (endemik mikozlar hariç)

Tablo 2: Endemik Mikozis Dışında Yüksek Olasılıklı İFE Kriterleri

Tablo 3 : Kemoterapi protokolü yoğunluk sınıflandırması

Tablo 4 : Kanıtlanmış İFE saptanan hastaların özellikler

Tablo 5 : Yüksek Olasılıklı İFE saptanan hastaların özellikleri

Tablo 6 : Maya ve küf düşünülen kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İFE'lerin özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 7 : İFE sonunda yaşayan ve ölen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 8 : İFE gelişimi için risk faktörlerinin multivariate analizi

Tablo 9 : Ölen hastaların özellikleri

Şekil 1 : Aspergillus flavus'un şematik görünümü

Şekil 2 : Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Şekil 3 : Olgularımızda alta yatan hastalıklar

Şekil 4 : Olgularımızda ataklar sırasında İFE'lerin sıklığı

Şekil 5 : İFE saptanan atakların dağılımı

Şekil 6 : İFE gruplarına göre hastalıkların dağılımı

Şekil 7 : Olguların nötrofil sayısı gruplaması

Şekil 8 : Atak esnasındaki risk faktörleri

Şekil 9 : İFE saptanan olgularda klinik tablo

Şekil 10 : Alt solunum yolu enfeksiyonu olanlarda akciğer görüntüleme bulguları

Şekil 11 : Kan kültüründe maya üreyen hastalarda etkenlerin dağılımı

Şekil 12 : Küf düşünülen hastaların klinik dağılımı

Şekil 13 : İFE sonunda yaşayan ve ölen hastaların risk faktörlerine göre karşılaştırılması

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) özellikle immün sistemi baskılanmış, hematolojik maligniteli, yoğun kemoterapi alan, solid organ veya kemik iliği transplantasyonu (KİT) uygulanmış hasta gruplarında sıklığı giderek artan, ciddi mortalite ve morbiditeye yol açan tedavisi güç ve oldukça pahalı enfeksiyonlardır (1, 2). Febril nütropenik hastalarda uygulanan agresif kemoterapötik rejimlerle nütropeni derinliği ve süresinin uzaması, geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri, santral venöz kateterlerin (SVK) sık kullanılması, allojenik KİT ve graft versus host hastalığının (GVHD) varlığı İFE'lerin görülme sıklığında artışa neden olmuştur.

İnvaziv fungal enfeksiyon varlığı, tek başına ciddi bir mortalite sebebi olabildiği gibi, hastanın yaşamı için gerekli olan kemoterapinin ertelenmesine ya da tamamen iptaline yol açarak da mortaliteye katkıda bulunabilmektedir.

Hematolojik ve malign hastalığı olan çocuklarda en sık rastlanılan fungal patojen kandida ve aspergillus türleridir. İnvaziv kandidiasis (İK) kandidemi ya da tek veya yaygın organ tutulumu ile seyredebilir ve %10'lara ulaşan mortalite oranlarına neden olabilir (3). İnvaziv aspergillozis (İA) ise en sık pulmoner aspergillozis olarak gelişebilir ve özellikle santral sinir sistemi (SSS) olmak üzere diğer organlara da yayılabilir (2). İnvaziv aspergillozis'de ölüm riski %30-50 kadar yüksek olabilir (4).

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda prognoz açısından erken tanı ve etkin tedavinin hızla başlaması önem taşımaktadır. Ancak çocuklarda İFE'lerde etkenin erken tanımlanması oldukça güçtür. Bu nedenle kemoterapi nedeniyle şiddetli nütropeni gelişen çocuklarda uygun antibakteriyel tedavi ile ateş beşinci güne dek düşmez ise ampirik antifungal tedavi önerilmektedir (5). Gerçi bu durumda İFE olmayan hastalarda da antifungal tedavi başlanabilmekte, hastaneden yatış süresi uzayabilmekte ve tedavi maliyeti artabilmektedir (6).

Bu nedenle bu çocuklarda İFE için risk faktörlerini, İFE'lerin klinik tablosunu, olası etkenleri, tedavi seçeneklerini ve prognozu inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak çocuk yaş grubunda hematolojik ve malign hastalığı olanlarda İFE'lerin özelliklerini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Olan çalışmalarda ise İFE kriterleri standart değildir.

Biz bu çalışmada Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Organizasyonu ve Mikoz alışma Grubu'nun (EORTC/MSG) en son İFE kriterlerini (7) temel olarak hastanemizde Hematoloji-Onkoloji servisinde yatarak izlenen ocuklarda İFE'leri inceledik.

Çalışmanın amaçları:

Hematoloji ve Onkoloji servisinde yatan ateşli ocuklarda İFE'lerin sıklığını, klinik tablosunu, olası etkenleri, laboratuvar bulgularını ve prognozu incelemek, böylece bu hasta grubunda erken tanı ve etkin ampirik tedavi yaklaşımlarına katkıda bulunmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

Funguslar nütropeni ve ateşi olan hastalarda bakterilere göre daha az sıklıkla klinik hastalığa neden olur. Ancak funguslara bağlı mortalite, bakterilere bağlı mortaliteye oranla oldukça yüksektir (8).

İnvaziv fungal enfeksiyonlar çok geniş yelpazede immün sistemi baskılanmış hastalarda görülen fırsatçı enfeksiyonlardır. Bu enfeksiyonlar içinde en sık *Candida* ve *Aspergillus* enfeksiyonları görülmektedir. En sık görülen Kandida suşu *C. albicans* olmakla birlikte son yıllarda flukonazol profilaksisinin kullanımı sonucu albicans dışı *Candida* türlerinin sıklığında bir artış olmuştur. Diğer invaziv enfeksiyon yapan mikozlardan *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri daha nadir görülmektedir. Epidemiyolojideki bu değişiklikten başlıca iki faktör sorumlu tutulmaktadır;

a. Daha yoğun kemoterapi protokollerinin kullanılması ve transplantasyon yapılan hasta sayısının artması ile İFE riski olabilecek hasta sayısında artış,

b. Kandida enfeksiyonlarının erken tanısının konulabilmesi ve flukanazol profilaksisinin sık kullanılması.

2.1 İnvaziv Fungal Enfeksiyon Gelişimi için Risk Faktörleri

Genel anlamda, İFE için önemli risk faktörleri; hastanın immün sisteminin durumu, organ hasarının varlığı ve derecesi (mukozit ve GVHD gibi), mikrobiyal maruziyet (kolonizasyon, çevresel faktörler, önceden enfekte olma), geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli verilmesi ve SVK' ların kullanılması olarak özetlenebilir.

Nütropenin süresi ve şiddeti İFE için önemlidir. Absolut nötrofil sayısının (ANS) on günden uzun süre 500 ve altında olması İFE gelişimi için risk faktörüdür (7). Nütropeniye ek olarak, kullanılan kemoterapi rejimi ve altta yatan hastalığın tipi ek risk faktörleri olarak sayılabilir.

Steroid kullanımı da İFE gelişimi için önemlidir. Steroidler nötrofil fonksiyonunu doğrudan etkilediği gibi, in vitro olarak *A. fumigatus* üremesini de uyarmaktadır. İnvaziv aspergillozis için diğer önemli bir risk faktörü de kullanılan steroid dozudur. Bu doz 2 mg/kg'dan 3 mg/kg'a çıktığı zaman risk de 2 kat artmaktadır.

İnvaziv kandida enfeksiyonu için ise en önemli risk faktörü, kemoterapi, radyoterapi, gastrointestinal sistem GVHD, SVK varlığı ya da önceden uygulanan cerrahi gibi nedenlerle mukozal bütünlüğün bozulmasıdır.

Primer hematolojik nedenlerle nötropeni sorunu yaşayan hastalar dışında, belirli gruplarda İFE ciddi bir problemdir. Allojeneik kök hücre ve solid organ nakli yapılan hastalarda immunsupresyonun daha ağır ve uzun süreli olması İFE gelişimi için hazırlayıcı bir risk faktörüdür (9).

Romatolojik hastalıklarda uzun süreli ve yüksek doz steroid kullanımı da İFE yatkinliğini arttırmaktadır. Yine benzer şekilde, diğer immünsüpresiflerin kullanımı, kalsinörin inhibitörleri ve antilenfosit globulin kullanımı durumunda da yatkinlik artmaktadır. Kronik granülomatöz hastalık ve bazı immün yetmezlik sendromlarında da İFE riski artmıştır.

2.2 İnvaziv Fungal Enfeksiyon Sınıflandırması

İnvaziv fungal enfeksiyonlarla ilgili çok sayıda çalışma ve yayın olmasına karşın, bunların karşılaştırılması farklı tanımlar, farklı hasta seçim kriterleri ve farklı değerlendirme yaklaşımları nedeni ile güç olmaktadır. Bu sıkıntıyı gidermek amacı ile 2002 yılında dünyanın çeşitli bölgelerinden gelen araştırmacıların kurduğu iki organizasyon; EORTC ve MSG bir araya gelerek ortak bir dil kullanılmasını sağlayacak EORTC/MSG fungal enfeksiyon tanım kriterlerini ortaya koymuştur. Buna göre İFE'ler olası (possible), yüksek olasılıklı (probable) ve kanıtlanmış (proven) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (10). Daha sonra, özellikle serolojik olarak yeni çıkan bazı tanı yöntemlerinin yaklaşımları etkilemesi üzerine, 2008 yılında tekrar toplanılmış, bu üç grup değişmezken [olası (possible), yüksek olasılıklı (probable) ve kanıtlanmış (proven)], bunları belirleyen alt tanımlarda bazı değişiklikleri içeren yeni kriterler yayınlanmıştır (7). Her iki yayında da vurgulanan, bu kriterlerin günlük tıp pratiğinde değil, klinik araştırmalarda kullanılmasının uygun olacağıdır.

Kanıtlanmış İFE tanısı histolojik olarak saptanmış fungus veya uygun steril örnekte kültür pozitifliği gerektirmektedir. Yüksek olasılıklı ve olası İFE ise üç kriteri dayanak noktası alır;

- Konakçı faktörleri (hastaların riski),
- Klinik bulgu ve semptomların varlığı,

- Kùltür ve mikolojik bulgular

Kanıtlanmış (proven) İFE: Normalde steril olan alanlardan biyopsi veya iğne aspirasyonu ile alınan örnekte, histopatolojik veya sitopatolojik olarak maya hücrelerinin veya hifanın gösterilmesi veya elde edilen örneklerde kùltür pozitifliği elde edilmesidir.

Yüksek olasılıklı (probable) İFE: Bir konak faktörü, bir klinik faktör ve bir mikolojik faktörün bir arada bulunmasıdır.

Olası (possible) İFE: Bir konak ve bir klinik faktör varlığı olması ancak mikolojik faktörün olmamasıdır (7). Kısaca kanıtlanmış İFE fungal invazyonun histopatolojik veya sitopatolojik olarak gösterilmesini veya normalde steril olan ve radyolojik olarak anormal olan bölgeden alınan pozitif kùltürü gerektirir. Yüksek olasılıklı İFE tipik konak faktörleri olan hastalarda klinik veya mikolojik kriter olarak tanımlanır. Olası İFE ise konak faktörlerine sahip ancak mikolojik kriterlere sahip olmayan olguları ifade eder.

2.3 İnvaziv Fungal Enfeksiyon Tedavisi

İFE'lerde tedavi başarısı etkenin hızlı, doğru ve kesin tanımlanmasına, erken antifungal tedavinin başlanmasına, altta yatan hastalığın remisyonunda olmasına ve hastanın hücrel ve humoral immün sisteminin düzeltilmesine yönelik tedavilere doğrudan bağlıdır.

Tedavideki genel yaklaşım stratejileri 3 ana başlıkta toplanabilir.

1. Yüksek riskli hasta gruplarında (örn derin nütropenik) geniş spektrumlu antibakteriyel tedaviye rağmen düşmeyen ateş varlığında “**ampirik tedavi**”.
2. Yüksek riskli hastalarda hastanın semptom, bulgu ve laboratuvar testlerine dayanarak “**preemptif tedavi**”.
3. Yüksek risk grubunda fungal enfeksiyonların önlenmesine yönelik “**profilaksi**”.

Fungal enfeksiyonlarla uğraşan klinisyenlerin karşılaştıkları en önemli sorunlardan birisi ellerinde yeterli veri yokken, uzamış ateşi olan nütropenik bir hastada maliyeti yüksek olan ve yan etkileri fazla olabilen antifungal ilaçları başlama kararıdır (11).

Febril nütropeni ilgili yayımlanmış ulusal ve uluslararası rehberlerde tedaviyi yönlendiren bulgu hastanın ateşinin olmasıdır (12). Buna göre ateşi olan nütropenik

hastaya öncelikle geniş spektrumlu antibiyotikler **ampirik** olarak başlanmaktadır. Tedavinin 3-5. gününde hastanın ateşinin devam etmesi durumunda ateşinin düşmemesinin nedeni; antibiyotiklerin henüz etki edemediği bakteriyel bir enfeksiyondan veya bir mantar enfeksiyonundan kaynaklanabilir. Nötropenik hastalarda mantar enfeksiyonlarının tanısı zordur ve tanı koymak için harcanacak zaman prognozu olumsuz yönde etkileyecektir. Ayrıca nötropenik hastalarda gelişen mantar enfeksiyonları ne kadar erken tedavi edilirse sonuç o kadar iyi olmaktadır (13). Bu nedenlerle dört-yedi günlük geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinden sonra ateşi devam eden ve ateş odağı bulunamayan febril nötropenili hastalarda antifungal başlanması önerilir (5).

Hastanın ateşinin temel kriter olarak kabul edildiği bu tedavi yaklaşımı “**ampirik tedavi**” olarak nitelendirilir. Bu yaklaşımla febril nötropenik hastaların yaklaşık üçte ikisi antifungal tedavi almaktadır. Ancak bu şekilde antifungal tedavi başlanan olguların neredeyse % 90’ında gerçekte mantar enfeksiyonu yoktur ve hastalar gereksiz yere toksik ve pahalı bir tedaviyle karşı karşıya kalmaktadırlar (6). Bu durum ateşin tedaviyi yönlendiren temel kriter olmasından kaynaklanmaktadır. Ancak ateş, İFE’ye özgü bir bulgu değildir. Enfeksiyöz ve enfeksiyon dışında pek çok farklı neden ateşe sebep olabilir. Ateşi tek başına yanıt veya yanıtızlık kriteri olarak kullanmak ve buna dayanarak antifungal tedavi başlamak hataya sebep olabilir (14, 15). Ayrıca, nötropenik hastalarda daha ateş yok iken de mantar enfeksiyonu tespit edilebilmektedir (16). Ampirik tedavinin dezavantajlarının olması, teknolojik olanakların gelişmesiyle birlikte yeni bir tedavi yaklaşımının “preemptif tedavi”nin önü açılmıştır.

Preemptif tedavi, bir klinik veya laboratuvar bulgunun nötropenik bir hastada, diğer hastalara göre çok daha yüksek olasılıkla İFE olduğuna işaret etmesi üzerine başlanan tedavidir (17). Bu yaklaşımda ampirik tedaviden farklı olarak ateş yerine İFE’yi gösteren daha somut kanıtlar aranmakta ve tedavi buna göre başlanmaktadır. Somut kanıtlar; kültür dışı mikrobiyolojik yöntemler veya radyolojik yöntemlerle elde edilen bulgulardır (18).

İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısının güç olması, tedavide gecikilmesi durumunda mortalite ve morbiditelerinin yüksek olması, enfeksiyon tüm bulgularıyla ortaya çıktığında prognozun kötü olması nedeni ile bu enfeksiyonları önlemeye yönelik

profilaktik yaklaşımlar gündeme gelmiştir (19). Profilaksi, İFE gelişme riski olan tüm hastalara antifungal ajan uygulanmasıdır (17).

Antifungal profilaksi solid organ trasplantasyonu alıcılarına, KİT yapılan hastalara, kemoterapi alan nütropenik hastalara ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalara uygulanır (20). Yan etkisi düşük ve kolay uygulanabilir bir ilaç olan flukonazolün kullanıma girmesi primer antifungal profilaksiyi mümkün kılmıştır. Kök hücre alıcılarında profilaktik flukonazol kullanımının sağ kalımı artırdığını gösteren çalışmaların yayımlanmasıyla birlikte pek çok merkez bu hasta grubuna rutin olarak flukonazol profilaksisi uygulamaya başlamıştır (21). Flukonazolün bu endikasyonla yaygın kullanımı ise beraberinde flukonazol dirençli *Candida* kökenleri ve küfler ile gelişen enfeksiyonların artışı getirmiştir.

2.4 Antifungal İlaçlar

Fungal enfeksiyonlarının tedavisinde başlıca 4 grup ilaç kullanılmaktadır.

2.4.1 Polyen Grubu Antifungal İlaçlar

2.4.1.1 Amfoterisin-B (AmB): Polyen grubu ilaçlardan en eskisi AmB deoksikolat olup İFE'lerin tedavisinde onaylanmış standart ilaçtır ve yeni antifungal ajanların etkinlikleri ve güvenilirlikleri bu ilaçla karşılaştırılır. Fungal membranda bulunan ergosterole bağlanarak membran permeabilitesini artırır ve önemli katyonların kaybı sonucu hücre ölümü gerçekleşir (22). İFE'lerde önerilen tedavi dozu 1-1.5 mg/kg/gündür. AmB'nin etki spektrumu *Aspergillus fumigatus*, *Blastomyces dermatitidis*, *Candida* türleri, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ve *Paracoccidioides brasiliensis* gibi geniş bir etken yelpazesini kapsar (23). Fungal ergosterolün yanı sıra normal insan hücre membranlarında bulunan kolesterol ile de etkileşime girdiğinden akut ve kronik toksisite sıklığıdır. Vakaların %80'inde infüzyona bağlı toksisite veya nefrotoksisite gelişmektedir.

Bu yan etkileri azaltmak amacı ile ilacın lipid bazlı 3 farklı formülasyonu geliştirilmiştir: Lipozomal AmB (L-AmB), AmB lipid kompleks (ABLK) ve AmB koloidal dispersiyon. Bu preparatlar konvansiyonel AmB'ye oranla daha az nefrotoksiktir, infüzyona bağlı reaksiyonlar daha nadirdir ve daha yüksek dozlara

ulaşabilmektedir. ABLC; 5 mg/kg/gün, AmB koloidal dispersiyon; 3-5 mg/kg/gün, L-AmB; 5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır.

Lipid preparatlar retikuloendotel sistem tarafından hızlıca tutulur ve esas olarak karaciğer, dalak ve lenf bezlerinde nadiren böbrekte birikir, bu nedenle nefrotoksitesi azdır. Lipid formlarının nefrotoksitesi az olmasına rağmen hafif veya asemptomatik transaminaz yüksekliğinden fatal fulminan hepatik yetmezliğe varan hepatotoksik etkileri vardır (24).

2.4.2 Azol Deriveleri (İmidazoller ve triazoller)

Azoller sık kullanılan antifungal ajanlardır. İmidazoller (ketakonazol, mikonazol) ve triazoller (flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) olarak iki grupta incelenir. İmidazollerin kullanımı yüzeysel mantar enfeksiyonları ile sınırlı iken, triazoller hem yüzeysel hem de sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılırlar. Fungal sitokrom P-450 sistemini inhibe ederek ergosterol biyosentezini durdurur. Triazoller memeli P-450 hücre membranından daha çok mantar hücrelerine etki etmesi nedeniyle daha güvenilirdir. İlk kullanıma giren birinci jenerasyonda flukonazol ve itrakonazol, ikinci jenerasyon triazollerde ise albakonazol, posakonazol, isavukonazol, vorikonazol, ravukonazol bulunmaktadır. Yan etkileri diğer antifungallere göre azdır fakat sık kullanılıyor olması nedeniyle direnç gelişimi fazladır.

2.4.2.1 Flukonazol: İlk triazol preparatlarından flukonazolün etki spektrumu AmB'ye benzer. En önemli farklılık ise *Aspergillus* grubu mantarlara etkili olmamasıdır. Kandida türleri arasında *C. krusei* (intrensek direnç) ve bazı *C. glabrata* suşları dışında birçok kandida türüne karşı etkilidir. Flukonazolün asıl endikasyonları; orofarengeal ve özefagial kandidiyazis, kandidemi, kriptokokkal menenjit (idame tedavi), hafif-orta şiddetli *coccidiomyces* enfeksiyonlarıdır (25).

2.4.2.2 İtrakonazol: *Aspergillus* türleri, *B. dermatitidis*, kandida türleri, *C. immitis*, *C. neoformans*, *H. capsulatum* ve benzeri mantarlara karşı etkilidir. Ancak biyoyararlanımı düzensiz olduğundan İFE'lerin tedavisinde kullanımı sınırlıdır (26).

2.4.2.3 Vorikonazol: İkinci kuşak yeni azol preparatlarından olup etki spektrumu en geniş olan azol grubu antifungaldır. Flukonazolden türetilmiş bir triazoldür. Tüm kandida türlerine, aspergillus ve dimorfik mayalara etkilidir. Ancak zygomyceteslere karşı etkisizdir. Beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil vücut sıvılarına dağılımı iyidir. Vorikonazolün hem oral hem de parenteral formu bulunmaktadır. Kandida suşlarına karşı fungostatik, Aspergillus'a karşı ise fungisidal etkinlik gösterir (27). Oral kullanımında emilimi iyidir ve plazmada en yüksek seviyeye 2 saatte ulaşır. Sitokrom P450 enzim sistemi ile metabolize edildiği için ilaç etkileşimlerine dikkat edilmelidir. Serum düzeyleri bireysel farklılıklar göstermektedir. Döküntü, geçici görme bozukluğu, hepatotoksisite, nörotoksisiteye yol açabilir. İnvaziv aspergillosis primer tedavisinde endikedir. Çocuklarda önerilen doz günde 2 kez 4-6 mg/kg/doz'dur.

2.4.2.4 Posakonazol: İkinci kuşak azollerden olup itrakonazolün hidroksile edilmiş şeklidir. Oral formu vardır ve etkinliği vorikonazolle aynıdır. Ayrıca nadir İFE etkenleri olan *Zygomycetes* ve *Fusarium* türlerine de etkilidir. Çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler kısıtlıdır (28). İn vitro çalışmalarda, diğer antifungal ajanlarla karşılaştırıldığında, birçok maya ve küf mantarına eşit veya daha etkili olduğu saptanmıştır (27). İnvaziv Aspergillosis enfeksiyonu profilaksisinde seçilmiş hastalardan AML/MDS tanısı ile izlenip yoğun kemoterapi protokolü alacak olan 13 yaşın üzerindeki hastalara verilebilir (5).

2.4.2.5 Ravukonazol: Posakonazol gibi ikinci kuşak triazoldür ve etki spektrumu benzerdir. Zygomycetes hariç maya ve küflere etkilidir. Yalnızca oral formu vardır. Özefagial kandidiyazisli 76 hastada flukonazol ile % 78, ravukonazol ile % 86 başarı elde edilmiştir. Diğer azollerle benzer yan etkilere sahiptir. Çocuklarda kullanımı henüz önerilmemektedir (29).

2.4.3 Nükleik Asit Sentez İnhibitörleri (5-fluorositozin)

Mantar hücre duvarında 5-fluorosile dönüşerek mantar hücresindeki urasilin yerine geçerek DNA ve protein sentezini inhibe eder. Oral absorpsiyonu %90'a ulaşmaktadır ve dokulara dağılımı oldukça iyidir. Küf mantarlarına etkisi çok sınırlıdır, maya mantarlarına ise tek başına kullanıldığında direnç gelişimi sıktır. Doku

penetrasyonunun iyi olması nedeniyle SSS, endokard ve periton tutulumu olan İFE'lerde AmB ile kombine kullanımı iyi bir seçenektir. Pediyatrik yaş grubundaki çalışmalar henüz yeterli seviyede değildir (30).

2.4.4 Hücre Duvarına Etkili Ajanlar (Ekinokandinler)

Ekinokandinler mantar hücrelerinin duvarında yer alan 1,3-β-D-glucan adlı bir polisakkaridin sentezinde görevli enzimi inhibe ederek hücre duvarının yapısını bozarlar ve hücre ölümüne neden olurlar (31). İnsan hücrelerine toksik değildir. Azol ve polyen grubu antifungallerle çapraz dirençleri yoktur. Azollere dirençli olanlar dahil *Kandida* türlerinin çoğuna fungisidal, *Aspergillus* türlerine karşı fungostatik etki gösterirler (32). Ekinokandinler siklik lipopeptidler olup intravenöz kullanılmaktadır ve az oranda ilaç etkileşimi gösterirler (33). Şu ana kadar türe bağlı direnç saptanmamış olsada *C. glabrata*, *C. parapsilosis* ve *C. albicans* türlerinde direnç bildirilmiştir (34). Hücre duvarında glukan içermeyen *Cryptococcus neoformans* ve *Zygomycetes*' lere etkisi yoktur.

2.4.4.1 Kasprofungin: Çocuk hastalarda tek onaylı ekinokandin kasprofungindir. Karaciğerden metabolize edilir ve yarılanma ömrü 9-10 saattir. Oral biyoyararlanımı düşük olduğundan intravenöz verilmelidir (35). 2001'de Food and Drug Administration (FDA) tarafından diğer tedavilere yanıtız veya tolere edemeyen İA vakalarında, 2003 yılında ise İC enfeksiyonları ve kandidemide kullanımı onaylanmıştır (36,37). Yan etkileri minimaldir; baş ağrısı, bulantı, kusma, ateş yapabilir. Nefrotoksik ve hepatotoksik değildir. Çocuklarda casprofunginin 70 mg/m² yükleme dozunu izleyerek 50 mg/m² dozunda uygulanması onay almıştır. Yenidoğan ve 3 ay altındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda ise 25 mg/m²/gün dozunun erişkinlerdeki 50 mg/ gün dozuna eşdeğer olduğu gösterilmiştir (38).

2.4.4.2 Anidulafungin: Anidulafungin kullanım onayı erişkinlerin İC ve özofageal *Kandida* enfeksiyonları ile sınırlıdır. Anidulafungin *Aspergillus* türlerine bakteriyostatik etkilidir. Ülkemizde erişkinlerde kullanım ruhsatı olan preparatı olmakla birlikte yeterli çalışma olmadığından henüz pediatri vakalarında kullanımı önerilmemektedir.

2.4.4.3 Mikafungin: Farmakolojik özellikleri diğer ekinokandinlere benzemektedir. Erişkin immunsuprese hastalarda İFE'lerde ve KİT yapılan vakaların profilaksisinde etkili bulunmuştur. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada İC'li hastalarda mikafungin ve L-AmB karşılaştırılmış ve her iki ilacın etkinliği benzer bulunmuştur (% 72.9 - % 76). Ayrıca AmB ile gelişen ve tedaviye ara verilmesi gereken yan etkiler görülmemiştir (39).

2.5 Aspergillus Enfeksiyonları

2.5.1 Epidemiyoloji

Aspergillus doğada yaygın olarak bulunan bir küf mantarıdır. Özellikle toprakta, gübrede, bitkilerde ve ayrışan organik bileşikler üzerinde bulunur. Ancak son yıllarda geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, GVHD ve romatolojik hastalıklar için yoğun immun süpressif tedavilerin kullanımı, rejeksiyon ve relapsı engellemek için yeni hazırlık rejimlerinin kullanılması ve bakteriyel ve CMV enfeksiyonlarının daha iyi kontrol edilebilmesi sayesinde transplantasyon sonrası yaşam süresinin artması sonucunda enfeksiyon ajanı olarak önemi artmıştır (40, 41, 42).

İnvaziv aspergillozis kanserli çocuklar içinde en sık (%70) hematolojik maligniteli olgularda gelişmektedir. Özellikle, uzun süreli kortikosteroid alınımları, nötropeni, lenfopeni, GVHD, CMV ve respiratuar viral enfeksiyonu olan olgular risk altındadır.

2.5.2 Aspergillus Türleri ve Özellikleri

Günümüze kadar, Aspergillus cinsi içerisinde 20 tanesi insanda hastalığa neden olan 185 tane tür tanımlanmıştır. İnsan patojenlerinin çoğunluğunu *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*, ve *A. nidulans* oluşturmaktadır (43).

İnvaziv aspergillus vakalarının %90'ından *A. fumigatus* sorumludur. Akciğer enfeksiyonu çoğunlukla yine *A. fumigatus* tarafından oluşturulurken sinüs hastalıklarından sıklıkla *A. niger* ve *A. flavus* izole edilmektedir. *A. flavus*, *A. terreus* ve *A. niger* artan oranlarda İA nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnvaziv aspergillus'a yol açan türlerin görülme sıklıkları aşağıda belirtilmiştir:

A. fumigatus (%90)

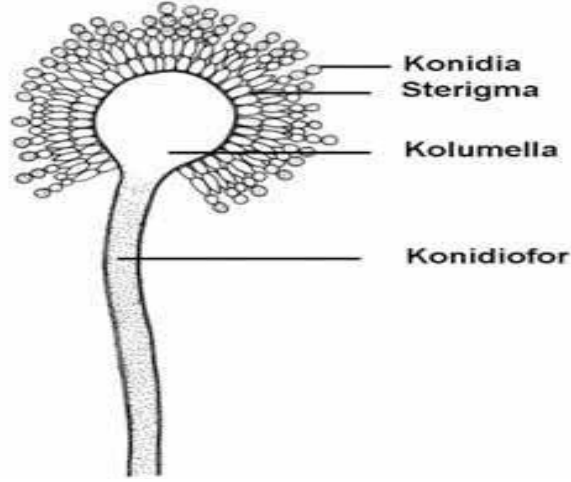
A. flavus (%10)

A. niger (%2)

A. terreus (%2)

A. nidulans (<%1)

Aspergillus, 2-4 µm genişliğinde, sık septalı, hifleri 45°lik açılarla dallanan, bir çoğu aseksüel olarak sporlarla çoğalan küf mantarıdır. Hiflerden ayrılan tübüler yapılar (konidiofor) uç kısımda genişleyerek vezikül benzeri yapılar oluşturur (Şekil 1). Burada aseksüel sporlar (konidia) üretilir. Hızlı ilerleyen hastalıkta hifler değişik genişlikte olabilir. Akciğer ve sinüs gibi hava içeren organlar dışında dokuda sporulasyon olmadığından doku örneğinde histopatolojik olarak diğer mantarların ayrılması mümkün olmayabilir. Farklı aspergillus türleri, kültürde üreyen koloni renklerinin yanısıra konidia ve konidioforların mikroskopik görüntüleri ile de ayırt edilir (44).



Şekil 1. Aspergillus flavus'un şematik görünümü

Küçük ve hafif konidiaları ile havada kolaylıkla asılı kalıp çevreye yayılabilirler. Aspergillus enfeksiyonları genellikle bu sporların solunum yolu ile alınması ile bulaşır. Hastanede yatan bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar etkeni sıklıkla kontamine havadan inhalasyon yolu ile alırlar. Konidia çapları oldukça küçük olduğu için (2-3 µm) kolaylıkla alt solunum yollarına giriş yapabilir. Biyopsi

örneklerinde dokuyu işgal eden septalı, dallanmış hifalar görülür. Kültürde konidiaların karakteristik ışın şeklinde zincirlerini taşıyan koloniler ürer (44).

2.5.3 Patogenez

Aspergillus enfeksiyonu için gerekli olan inokulum büyüklüğü belli değildir ama immün sistemi baskılanmışlarda daha düşük olduğu düşünülmektedir. Aspergillozun klinik belirti ve bulguları organizmanın doku invazyonu ile harabiyetine ve konağın immün yanıtına bağlıdır (45). İnvaziv *aspergillus* enfeksiyonlarının immün sistemi sağlam olan bireylerde görülmesi son derece nadir bir durumdur. Konidialar solunum yollarında birçok savunma mekanizması ile karşılaşır. Akciğerlerde *Aspergillus* türlerine karşı ilk savunma hattı konidiaları içine alarak öldürebilen makrofajlardır. Hifler ise başlıca nötrofiller tarafından serbest oksijen radikalleri aracılığıyla ekstrasellüler olarak öldürülür (46). Fiziksel bariyerler ve bronşiyal mukus, daha büyük konidyalara sahip olan tiplerde etkilidir. Örneğin *A. flavus* konidiaları sıklıkla üst hava yollarında yakalandığından *Aspergillus* sinüzitine en sık neden olan tiptir. *A. fumigatus* ise daha küçük konidiaları ile bu bariyerleri aşarak akciğerlere kolaylıkla ulaşır burada enfeksiyona neden olur (44, 46). *Aspergillus* enfeksiyonlarına karşı konakçı savunması antikor oluşumundan çok fagositoz ile olmaktadır. Makrofaj ve nötrofillerin sayısının azaldığı veya fonksiyonun bozulduğu durumlarda *aspergillus* enfeksiyonlarına karşı yatkınlık artar. Kortikosteroidler hem makrofajların hem de nötrofillerin fonksiyonunu bozar. *Aspergillus* enfeksiyonlarına karşı savunmada hücrel immünite fagositer yanıtı göre daha az önemlidir. İnvaziv aspergillozis genellikle hematolojik ve diğer malignitelere yönelik kemoterapi alan, kemik iliği veya solid organ aktarımı yapılan, nötropenik (doğuştan veya edinsel kemik iliği yetmezliklerine bağlı) veya nötrofil işlev bozukluğu olan (kronik granümatöz hastalık gibi) hastalarda görülür. On günden uzun süren nötropenide risk artmakla birlikte nötropeni süresi uzadıkça *Aspergillus* enfeksiyonunun ortaya çıkma riski de artar. Nötropenik hastalarda mortalite oranı yüksektir ve antifungal tedavinin başarısı öncelikle nötrofil sayısının normale dönmesine bağlıdır.

Aspergillus damarlara olan affinitesi sonucu doku düzeyinde patolojilere yol açar. İnvaziv Aspergillozis'de *Aspergillus*'un en sık giriş yeri akciğerlerdir ve genellikle anjioinvaziv form görülür. İmmün sistemi baskılanmış hastada, büyük çoğunlukla

damar invazyonu ve beraberindeki nekrotizan enflamasyon sonucunda enfarkt, nekroz, ödem ve kanama ile giden akut İA tablosu ortaya çıkar. Hifler radyal olarak dallanan kümeler oluşturur. Kronik İA'da ise nekrotizan granümatöz (zaman zaman kazeifikasyon içeren) pnömoni ve alveolar konsolidasyon görülür, hifler granülomlar içinde izlenebilir. Bronşiektazik kavitelelerin fibröz duvarları invaze olabilir, kavite veya ektazik bronşlarda yerleşen aspergillus etrafında fibröz bir reaksiyon oluşturarak aspergillom gelişmesine yol açabilir (47). Ayrıca hematojen yolla tüm vücuda yayılır. Etkilenmiş organların incelenmesinde yaygın septalı dallanan hifler saptanır.

2.5.4 Aspergillus Türlerinin Yol Açtığı Hastalıklar

İnsanlarda invaziv hastalık, invaziv olmayan hastalık ve aşırı duyarlılık sendromu olmak üzere üç farklı hastalık grubuna neden olurlar. Aspergillus türleri havada yaygın olarak bulunduğu için, solunum yolu ile inhale edilir. Bağışıklık sistemi sağlam olan bireylerde konidialar rahatlıkla makrofajlar tarafından temizlenirken, bazı bağışıklık sistemi bozulan hastalarda patojenik olmayan saprofitik kolonizasyona (aşırı duyarlılık sendromu), bazı bağışıklık sistemi bozuk olanlarda ise invaziv hastalığa neden olur (48).

2.5.4.1 İnvaziv Aspergillozis

Son yıllarda bağışıklık sistemi baskılanmış hasta sayısındaki artışa paralel olarak İA insidansı ve getirdiği mali yük de artmıştır (49). ABD' deki KİT merkezlerinden birinde 1992'deki İA insidansı %7.9 iken 1998'deki İA insidansı %16.9'a yükselmiştir (48). İnvaziv aspergillozis'li çocuklarda en sık görülen klinik tablo akciğer enfeksiyonudur. Özellikle SSS olmak üzere diğer bölgelere yayılımda gözlenebilir (2).

İnvaziv aspergillozis gelişiminde uzun süreli ve derin nütropeni olması önemli risk faktörüdür. Altta yatan en sık hastalık türü malignitelere aittir. Burgos ve ark (4) yaptığı çalışmada en sık akut myeloid lösemi (AML) (%19) ve KİT (%12) hastalarında İA saptanmıştır.

a. Akciğer enfeksiyonu: İnvaziv pulmoner aspergilloz, aspergillus enfeksiyonlarının en sık rastlanan formudur. Olguların %90'ından fazlası akciğer tutulumudur. Genellikle bağışıklık sisteminde sorun olan hastalarda görülür.

Nötropenik bir hastada ilk semptom sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotiklere cevap vermeyen dirençli ateştir. Kuru öksürük, dispne, hemoptizi ve plöritik göğüs ağrısı görülebilecek diğer semptomlardır. Çoğu hastada başlangıçta belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Bazı hastalarda anormal dinleme bulguları olabilir. Yaygın tutulumda hipoksemi görülebilir. *Aspergillus* türleri akciğerlerden omurga, göğüs duvarı, diyafragma ve mide gibi komşu yapılara invazyon gösterebilir. Kan damarlarının tutulumu beyin, göz, kemikler ve diğer organlara yayılıma yol açabilir. (47, 50).

b. Sinüzit: Sinüs enfeksiyonunun en ciddi formu invaziv sinüzittir. İmmün sisteminde sorunu olan bireylerde inhale edilen *aspergillus* konidiaları nazal konkalarda yerleşip burada çoğalır ve sinüsleri invaze eder. Akut invaziv *aspergillus* sinüziti KİT yapılmış çocuklarda daha sık görülür. *A. flavus* ve *A. fumigatus* en sık görülen etkenlerdir. Hifler mukoza ve kemikleri tutarak hemorajik infarkta neden olurlar. Takiben orbita ve beyin gibi önemli komşu bölgelere yayılım görülür. Febril nötropenik bir hastada yeni ortaya çıkan baş ağrısı, burun kanaması, siyah renkli burun akıntısı gibi yakınmalar mutlaka dikkate alınmalıdır. Lokal invazyon durumunda proptozis, hemiparezi, kranial sinir felçleri ve fokal nöbetler gibi bölgesel nörolojik belirtiler görülebilir (51).

c. Serebral Enfeksiyon: *Aspergillus* enfeksiyonları çoğunlukla akciğerleri etkilese de, hastalık bazen kan akımı yoluyla disemine olup daha uzak organları da tutabilir. İntrakranial apse genellikle hematogen yayılımın bir sonucu olarak nadiren de paranazal sinüslerden direkt yayılım ile olur. Diğer *Aspergillus* enfeksiyonlarında olduğu gibi SSS *aspergillus*'unda da *A. fumigatus* en sık görülen tür olup, ayrıca *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*'a da rastlanılır. Tek veya çok sayıda serebral apse, menenjit, epidural apse veya subdural kanama biçiminde olabilir (52). *Aspergillus* menenjiti nadir görülür, intravenöz ilaç kullanıcılarında, nötropenik, diyabetik, tüberkülozlu hastalarda ve uzun süreli kortikosteroid kullananlarda bildirilmiştir. BOS incelemesinde mononükleer hücre artışı, protein yüksekliği ve değişken derecelerde glukoz düşüklüğü görülebilir. Hastalığın kliniği ve ilerleme hızı hastanın durumuna bağlıdır. Bağışıklık sistemi ciddi biçimde baskılanmış hastalarda mental durum değişiklikleri ve konvülsiyon gibi özgül olmayan bulgular görülürken, bağışıklık sistemi

daha az baskılanmış hastalar hemiparezi, kranial sinir felci ve fokal nöbet gibi bölgesel nörolojik belirtiler gösterir (41).

d. Deri Enfeksiyonu: Nötropenin yanısıra kronik granülomatöz hastalık, ciddi yanıklar, organ nakilleri, GVHD, prematürite ve İnsan immünyetmezlik virusu (HIV) enfeksiyonu primer deri enfeksiyonun görüldüğü durumlardır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda aspergillus'a bağlı iki tip deri tutulumu bildirilmiştir. Primer enfeksiyonda lezyon genellikle intravenöz kateter giriş yeri yakınında oluşur, sıklıkla kontamine tıbbi malzemelerden kaynaklanır. Sekonder deri enfeksiyonu ise genellikle hematojen yayılımın bir sonucudur, yaygın hastalığın bir göstergesi olduğundan kötü prognoz ile ilişkilidir. Deri lezyonları bir veya daha fazla olabilir, genellikle ekstremiteleri tutar, eritematöz bir papül şeklinde başlar, giderek püstüle dönüşür ve deriden kabarık sınırları olan, siyah skar dokusu ile kaplı nekrotik, ağrılı ülseratif lezyon geliştirir (53).

e. Endokardit, Perikardit ve Miyokardit: Aspergillus türleri hem doğal hem de prostetik kapak endokarditine neden olabilir. Oluşturduğu vejetasyonlar büyüktür ve embolik komplikasyonlar açısından çok risklidir. Mantar kan kültüründen nadiren izole edilebilir. Perikardit yaygın enfeksiyonun nadir görülen bir komplikasyonudur. Hematojen yayılım, miyokardial apse rüptürü veya akciğerlerden direkt yayılım sonucu meydana gelebilir. Perikardiyal sıvıda antijen tarama testleri tanıda yardımcı olabilir. Miyokardit tek başına veya perikardit ile birlikte görülebilir (54, 55).

f. Kemik Enfeksiyonu: Aspergillus osteomyeliti oldukça nadir görülen bir durum olup cerrahi veya travmatik bir yaradan direkt yayılımla veya uzak bir odaktan hematojen yolla gelerek oluşur. En sık vertebra tutulumu görülür. Kostaların osteomyeliti kronik granülomatöz hastalıklı çocuklarda akciğerlerden yayılım sonucu meydana gelir. Hastaların çoğunda çevre yumuşak doku tutulumu, plevral hastalık ve paraspinal apse görülür (56).

g. Göz Enfeksiyonu: Fungal endoftalmit bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda yaygın aspergillus enfeksiyonu için önemli bir tanısal bulgudur. Çoğu hastada göz ile ilişkili semptom olmamasına karşın ağrı, fotofobi, azalmış görme keskinliği gibi semptomlar oluşabilir. Retina muayenesinde fokal retinit, vitreit ve retinal kanamaya rastlanır. Kesin tanı vitröz sıvının yayma ve kültür incelemeleri ile

konabilir. Fungal keratit ve episklerit nadir görülür ve genellikle sporların göze direkt inokülasyonu sonucu oluşur (57).

h. Kulak Enfeksiyonu: Dış kulak yolunun invaziv enfeksiyonu akut lösemili hastalarda ve HIV'li hastalarda bildirilmiştir. Bu hastalarda otiti takiben mastoidit de görülebilir (58).

2.5.4.2 İnvaziv Olmayan Aspergilloz

Aspergillozun invaziv olmayan biçimleri bağışıklık sistemi normal olan bireylerde oluşur. Hastalarda genellikle kistik fibrozis veya başka bir kronik akciğer hastalığı gibi altta yatan bir hastalık vardır.

a. Aspergillom: Aspergillom ya da mantar topları önceden varolan akciğer lezyonlarının aspergillus türleri ile sekonder olarak enfekte olması sonucu oluşur. Kavitedeki mantar çoğalmasına karşın damar invazyonu görülmez. Bu lezyonlar sıklıkla tüberküloz, sarkoidoz, büllöz amfizem veya kaviteleşmeye yol açan diğer hastalıklara bağlıdır. Tipik olarak tek taraflı ve akciğerlerin üst loblarına yerleşirler. Hastalar sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte bazı vakalarda öksürük ve hemoptizi bildirilmiştir (41).

b. Sinüs hastalığı: İnvaziv olmayan sinonazal aspergillus enfeksiyonu kronik sinüzit ve sinüs aspergillomu olmak üzere iki biçimde olabilir. Kronik sinüzit bir sinüse sınırlı, antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen kronik sinüs enfeksiyonu olarak seyreder. Sinüs aspergillomu çocuklarda nadiren görülür. Uzun süreli burun akıntısı ile seyreder (59).

c. Otomikoz: Otomikoz daha çok tropikal ve subtropikal bölgelerde görülen kronik bir mantar enfeksiyonu olup çocuklarda nadiren karşımıza çıkar. Etken sıklıkla *A. niger*, ikinci sıklıkta ise *A. fumigatus*'tur. Vakaların üçte birinde *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas* türleri ile birlikte enfeksiyon görülmektedir. Hastalarda kulak ağrısı, kaşıntı ve dolgunluk hissi başlıca yakınmalardır. Otoskopik muayenede siyah renkli miçel yumaklarının görülmesi tipiktir (41).

2.5.4.3 Aşırı Duyarlılık Sendromları

a. Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz (ABPA): Aspergillus türleri, özellikle de *A. fumigatus* büyük hava yollarını kolonize ederek doku invazyonu olmaksızın akut veya kronik akciğer hastalıklarına yol açabilir. ABPA, hava yolları

mukozasında yerleşen *A. fumigatus*'a karşı oluşan tip 1 ve tip 3 aşırı duyarlılık reaksiyonları sonucu gelişir. Aspergillus antijenlerine karşı gelişen yoğun antikor yanıtı, immün mediatörlerin salınımına ve eozinofiliye yol açar. ABPA için tanı kriterleri; astım öyküsü, yineleyen akciğer infiltrasyonları, kahverengi mukus tıkaçları içeren sekresyonlar, artmış serum IgE düzeyi, periferik kanda eozinofili, aspergillus türlerinin balgamdan izolasyonu, immünolojik testlerde pozitiflik, bilgisayarlı tomografide (BT) santral bronşektazi bulguları olarak sayılabilir (60, 61).

b. Allerjik sinüzit: Allerjik aspergillus sinüziti tipik olarak allerjik rinit, nazal polipozis, astım veya yineleyen sinüzit öyküsü olan atopik genç bireylerde görülür. Hastalık sinüs boşluğu içerisindeki mikroorganizmaya karşı gelişen ve ödem, obstrüksiyon ve bazen de polipozis ile sonuçlanan immünolojik yanıt ile karakterizedir. İnflamasyon kronikleşebilir, doku hasarına yol açabilir, ancak hiflerin kemiğe invazyonu görülmez. Laboratuvar bulguları ABPA ile benzerdir. Genellikle hastaların öyküsü tanıyı akla getirir, cerrahi olarak elde edilen materyalin histolojik incelemesi ile tanı kesinleştirilebilir (51).

c. Ektrensek Alveolar Alveolit: Ektrensek alveoler alveolit atopik olmayan bireylerde organik tozlara tekrarlayan maruziyet sonucu oluşan bir aşırı duyarlılık pnömonisidir. Aspergillus bu sendroma yol açan birçok organik maddeden birisidir. Patogenez net olarak bilinmemekle birlikte diğer immünojenlerin yol açtığı alveolite benzer bir immün kompleks hastalığıdır. Klinik belirtiler toza maruziyetten 4-6 saat sonra başlayan ateş, öksürük ve dispnedir. Fizik muayenede hışıltı olmaksızın ronküsler duyulur. Kan ve balgam örneklerinde eozinofiliye rastlanmaz. Akciğer grafisinde diffüz interstisyel infiltrasyon görülür. Kronik maruziyet giderek kalıcı akciğer fibrozisine yol açar (59).

2.5.5. İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonlarında Tanı

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda tedavi başarısını arttıran en önemli faktör erken tanı ve uygun tedavinin hemen başlanmasıdır. İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısında mikroskopik inceleme ve mantar kültürü altın standart olarak kabul edilmektedir (2). Ancak kültür veya mikroskopik inceleme için olası enfeksiyon odağından uygun örneğin alınması invaziv işlem gerektirmektedir. Malignite hastalarının genel durum veya kan tablolarındaki bozukluk çoğu zaman bu işlemlerin yapılamamasına neden olduğundan ve mantar kültür sonuçlarını beklemek bu grup hastada mümkün

olmadığından, İFE tanısına yardımcı olacak daha hızlı sonuç veren invaziv olmayan tanı yöntemlerine zaman içinde ihtiyaç duyulmuştur. Böylece modern görüntüleme yöntemleri ve hasta örneklerinde etkenin antijenik yapısının, metabolit ve yapısal komponentlerinin ve nükleik asitlerinin gösterilmesine yönelik testler geliştirilmiştir (18).

2.5.5.1 Mikrobiyolojik Tanı

Aspergillus türleri vücutta enfeksiyon oluşturabileceği hemen her bölgeye ait örneklerin (kan, BOS, bronkoalveoler lavaj [BAL] sıvısı, endotrakeal aspirat, idrar, kemik iliği, iç organ biyopsileri ile cilt, tırnak ve mukozal yüzeyler gibi steril olmayan bölgeler) kültüründen üretilir. Saboraud agarda 36-90 saat sonra yüzeyde köpüksü beyaz koloniler oluşturması tipiktir. Türlerin ayırımı için 'Czapek-Dox' ve 'malt extract' gibi özel besiyerleri kullanılabilir.

Biyopsi ile alınan kültürlerdeki üreme daha değerlidir, ayrıca biyopsi histopatolojik doğrulamaya olanak verir. Ancak İA'da kan kültürünün yararı çok sınırlıdır. Steril olmayan bir bölgeden alınan kültürde üreyen izolatın etken olup olmadığını belirlemek her zaman mümkün olmaz. Kültür üremeleri her ne kadar kontaminasyon sonucu olabilirse de hasta ve risk faktörleri de göz önüne alınarak mutlaka kolonizasyon ve invaziv hastalık açısından değerlendirilmelidir. Taze yaymanın doğrudan incelemesinde potasyum hidroksit tek başına veya kalkuflor beyaz ile beraber kullanılabilir (62). Doku örneklerinde ise Gomori metanamin gümüş boyası (GMS) en iyi görüntülemeyi sağlar. Periyodik asid Schiff (PAS) boyası septalı hifleri gösterebilir. Ancak sadece histopatolojik görüntü kültür üremesi olmaksızın tanı için yeterli değildir, çünkü *Aspergillus* hifleri *Fusarium*, *Scedosporium* türleri ve daha birçok nonpigmente küflerinki ile karıştırılabilecek kadar benzerlik gösterir (44, 46).

2.5.5.2 Radyolojik Tanı

Radyolojik görüntüleme yöntemleri halen İA tanısında önemli yer tutar. İnvaziv aspergillus olgularında akciğer görüntüleme yöntemlerinde en sık görülen bulgu nodül olup % 48-68 arasında saptanır (63).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), nötropenik hastalarda akciğer grafilerine göre duyarlılığı belirgin olarak yüksek olup bu hastalarda gelişebilecek infeksiyonların erken tanısında yol göstericidir.

Anjioinvaziv hastalıkta orta veya geniş çaplı arterlerin fungal hif tıkaçları ile tıkanması sonucunda kanamalı, enfekte enfarktlar gelişir. Bunun sonucunda da invaziv pulmoner Aspergillozis'in (İPA) göstergesi olarak kabul edilen iki radyolojik işaret ortaya çıkar: "halo" işareti ve "hava-hilal" işareti. "Halo" işareti nodüler bir infiltrasyon ve çevresinde buzlu cam dansitesinden oluşur. İPA'nın erken bulgusu olarak nötropenik dönemde %95-96 oranında görülür (64, 65). Ortadaki infiltrasyon santral fungal nodülün, çevredeki halo da kanama ve koagülasyon nekrozunun göstergeleridir. Nekroz ilerleyip kavitasyona giderken, nodülün kontrakte olmasıyla "hava-hilal" işareti oluşur. . Kavitasyon ve hava-hilal belirtisi İPA'da karakteristik olabilmekle birlikte geç bulgulardır ve özellikle nötrofil sayısının düzelmesiyle birlikte görülür (63). Pulmoner aspergillozlu erişkin vakaların %50'sinde kavitasyon, %40'ında hava-hilal belirtisi görülmektedir (66, 67). Ancak çocuklarda BT bulguları daha az spesifiktir. Çocuklarda segmental ve multilobar konsolidasyon, periferik infiltrasyonlar, çok sayıda küçük nodüller ve periferik büyük nodüller siktir, ancak halo bulgusu nadirdir (68, 69, 70). Burgos ve ark (4) İPA'lı çocuklarda en sık radyolojik bulgunun %34.6 oranı ile nodüller olduğunu, hava-hilal belirtisinin çocukların sadece %2.2'sinde, halo bulgusunun %11'inde, kavitasyonun ise %24.5'inde görüldüğünü bildirmiştir.

Tüm bu radyolojik özellikler riskli hasta grubunda invaziv aspergillozu öncelikle düşündürmekle birlikte İPA kesin teşhis edici nitelikte değildir. Bu nedenle İFE'lerde tanıyı desteklemek için BT incelemelerinin serolojik testlerle birlikte yapılması önerilir.

2.5.5.3 Serolojik Tanı

Serolojik tanı yöntemlerinden bugün için EORTCH/MSG tanı kriterleri içinde yer alan ve FDA tarafından onaylı standardize edilmiş olan Beta-D-glukan antijeni ve galaktomannan antijenidir.

Beta-D-glukan antijeni, glukozun (1→3)-β-D bağlı polimeri olup *Zygomycetes* ve *Cryptococcus neoformans* dışındaki fungusların hücre duvarında bulunan yapıdır. Beta-D-glukan antijeni tek bir mantar türü için spesifik değildir (71). *Aspergillus*,

Candida ayrıca *Fusarium*, *Trichosporon* gibi çeşitli mantar türlerinde görülebildiği gibi, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* gibi bakteriyel enfeksiyonlarda, sağlıklı kişilerde de görülebilir (17).

Erişkinlerde yapılan ve 2979 hastanın (594'ü kanıtlanmış/yüksek olasılıklı) incelendiği bir çalışmada, %76.8 oranında duyarlılık ve %85.3 oranında özgüllük saptanmıştır. Ancak çocuklardaki çalışmalar sınırlıdır. İnvaziv fungal enfeksiyonu olan 4 çocukta (3'ü candidemi, 1'i yüksek olasılıklı İFE) beta-D-glukan düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Ancak bağışıklık sistemi baskılanmamış enfekte olmayan çocukların ortalama beta-D-glukan seviyeleri erişkinlere oranla daha yüksek olduğundan çocuklardaki ideal cut-off seviyesi halen bilinmemektedir (72, 73, 74).

Beta glukan testi, selüloz membranlı hemodiyaliz uygulanmasında, immunglobulin, albumin ve diğer kan ürünlerinin beta glukan içeren selüloz filtreler yolu ile verilmesinde, ve bazı antibiyotiklerin (amoksisilin-klavulanik asit, piperasilin tazobaktam, meropenem gibi) uygulanmasında yalancı pozitif olabilmektedir.

Beta-glukan testi riskli popülasyonda İFE'nin sürveyansını araştırmada kullanılabilir duyarlı bir testtir. Fakat mantar özgül olmadığı için febril nötropenik hastalarda İA araştırılırken galaktomannan antijen testi ile birlikte kullanılması önerilmektedir.

Galaktomannan antijeni aspergillus hücre duvar yapısında bulunur. Heteropolisakkarit yapısındaki bu antijen, organizma çoğalırken etrafa salınır. Galaktomannan antijeni yalnız serumda değil BAL, idrar, BOS gibi diğer vücut sıvılarında da araştırılabilir. Galaktomannan antijen testi İFE'ler için tarama testi olarak kullanılabilir gibi, antifungal tedaviye yanıtı değerlendirmede de faydalı olur. Testin negatifleşmesi antifungal tedaviye yanıtı, artması veya devamlı yüksek kalması ise direnci düşündürmelidir (75).

Pffeifer ve ark. (76) yaptığı çalışmada çocuklarda testin duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %89 ve %85, erişkinlerde %62 ve %87 olduğunu bildirdiler. Steinbach ve ark'nın (77) çalışmasında da KİT yapılan çocuklarda galaktomannan testinin spesifitesi %97.5 olarak bulunmuştur. Lösemide İnfeksiyonlar üzerine 4. Avrupa Konferansında (ECIL-4) hematolojik malignitesi olan / KİT yapılan çocuklarda serum galaktomannan antijeni invaziv küf enfeksiyonunu taramak için kullanıldığında

duyarlılık ve özgülüğünün erişkinlerde gözlenen ile benzer olduğu bildirilmiş ve 3-4 günde bir tarama testi olarak önerilmiştir.

Galaktomannan süt, ekmek, pirinç, hindi, susam, mısır gevreği gibi gıdaların yapısında da bulunduğundan özellikle çocuklarda kemoterapinin neden olduğu gastrointestinal mukoza zedelenmelerinde, normal beslenme ile alınan *Aspergillus*'lar, bazı küf mantarlarının neden olduğu enfeksiyonlar ve febril nötropenik hastalarda çok sık kullanılan intravenöz piperasilin tazobaktam %5-10 arasında yalancı pozitifliğe neden olmaktadır (78). Antifungal ilaçların kullanımı ve fungal yükün düşük olmasına bağlı yalancı negatiflikler de olabilir (2, 66, 67, 69, 70).

2.5.5.4 Moleküler Tanı

Son yıllarda İFE'lerin erken tanısına yönelik moleküler çalışmalar hız kazanmıştır (79, 80). Hastadaki enfeksiyon bölgesine göre kan, BAL, derin trakeal aspirat, BOS, safra, plevra-periton sıvısı, idrar, apse ve biyopsi materyalleri gibi her türlü vücut sıvısında fungal DNA saptanabilmekle birlikte İPA ve kandidemiler en sık görülen klinik tablolar olduğundan çoğunlukla kan ve BAL' da çalışılmaktadır (81). Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testlerinde yalancı pozitiflik özellikle BAL gibi örneklerdeki kontaminasyondan, yalancı negatiflik ise testten önce kullanılan antifungal ilaçlara bağlı olarak mantarların yok olması ve azalmasından kaynaklanmaktadır.

PCR fungal enfeksiyonların tanısında en erken pozitif sonuç veren testtir (80). Ancak FDA tarafından galaktomannan antijen ve beta-glukan testi standardize edilip ve onaylanmış olmakla birlikte PCR yöntemi halen standardize edilmediği için onay alamamıştır.

2.5.6 İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonlarında Tedavi

İnvaziv aspergillus vakalarında laboratuvar sonuçlarının tanıyı kesinleştirmesi beklenmeden tedavi başlatılmalıdır. Bu vakalarda tedavi başarısı erken tanı, erken agresif sistemik antifungal tedavi ve immun fonksiyonların düzeltilmesine bağlıdır. Tedavi edilmeyen vakalarda mortalite %100 iken AmB tedavisi alan vakalarda bu oran %34'e inmiştir (82). Major organ tutulumunda veya dissemine vakalarda mortalite %20-100 arasındadır. SSS tutulumu olan, disseminasyon gösteren veya valvüleri enfeksiyonlarda tedavi yanıtları çok azdır (44). *Aspergillus* yavaş üreyen bir küf mantarı

olduğundan eradike edilmesi Candida'ya göre daha zordur ve bu nedenle IC enfeksiyonuna nazaran IA enfeksiyonunun tedavi süresi çok daha uzun olmalıdır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Birliği (IDSA) kılavuzu genel olarak minimum 6-12 haftalık bir tedavi süresini önermekte, immüsupresyon devam ettiği müddetçe, lezyonlar tamamen gerileyene kadar tedavinin devamını gerekli görmektedir (83).

İnvazif aspergilloz tedavisinde altın standart ilaç AmB iken son rehberlerde bu özellik değişime uğramıştır. 2001 yılında Herbrecht ve ark. (84) tarafından yapılmış bir çalışma sonucunda, IA enfeksiyonu tedavisinde vorikanazolün amfoterisin-B'ye kıyasla daha yüksek yanıt oranları, artmış hayatta kalım yüzdesi ve daha az yan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Lösemilerdeki Enfeksiyonlar üzerine 11. Avrupa Konferansı (ECIL- 2011) ve IDSA 2008 rehberinde de invaziv aspergillozun primer tedavisinde kullanılacak ajan vorikonazol olarak belirlenmiştir. Yeni azol preparatlarından vorikonazol aspergillus'a fungisidal etkinlik gösterir (27). IDSA rehberleri uzun süreli tedavide oral uygulanan vorikonazolü ampirik ve preemtif tedavide kullanılmasını önermiştir (85). İnvaziv aspergillus tedavisinde ikinci seçenek ilaç L-AmB ve ABLC'dir. Kaspofungin diğer antifungal tedavilere refrakter ya da bu tedavileri tolere edemeyen pediyatrik hastalar (≥ 3 ay) için bir diğer tedavi seçeneğidir (86). Mikafungin fungistatik bir ajan olup, immünkompromize hastalarda IA enfeksiyonu tedavisinde (87), kök hücre alıcılarında ise profilakside yeri vardır. Flukonazol aspergillus'a karşı etkili değildir (88).

2.6 Kandida Enfeksiyonları

2.6.1 Kandida türleri ve özellikleri

Kandidalar 3-5 μm çapında, yuvarlak veya oval, tomurcuklanarak (blastosporla) çoğalan, ince duvarlı hücrelerdir. Kandida türleri dokuda blastokonidya, pseudohif veya hifler şeklinde bulunurlar. Bir maya hücresinin bir veya birkaç noktasından tomurcuklanma ile olgunlaşan yapıya blastokonidiyum denir. Kandida türlerinde oluşan blastokonidiyumlar ana hücreden ayrılmadan peşi sıra uzar ve yalancı hif (pseudohif) denilen yapıyı oluşturur. Gerçek maya hiflerinde hücre duvarları birbirine paraleldir, yalancı hiflerde ise tomurcuklanma bölgesine yakın bir yerde içbükey bir yapı görülür. Bu şekilde oluşan hücrelere artrokonidiyum denir (89).

Çok sayıda olan yaklaşık 150 kandida türünden ancak bazıları insanda enfeksiyon etkenidir. En sık görülen kandidoz etkeni *C. albicans*'tır. İnsanda hastalık oluşturan diğer önemli türler; *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. krusei* ve *C. glabrata*'dır. Ancak bunlar dışında *C. lusitaniae*, *C. norvegensis*, *C. famata*, *C. zeylanoides*, *C. utilis* gibi bazı türler de, sık olmamakla birlikte, enfeksiyon etkeni olarak görülebilmektedirler.

2.6.2 Epidemiyoloji

Son yıllarda tüm dünyada nozokomiyal kandida enfeksiyonlarının toplumda görülme sıklığında artış olmuştur. 1960-70'li yıllarda, nozokomiyal kandidemi olgularının büyük bölümünü *C. albicans* oluştururken, günümüzde albicans dışı kandida türlerinin (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. lipolytica*, *C. pelliculosa*) görülme sıklığında belirgin artış gözlenmektedir (90). Çocuklarda *C. parapsilosis* *C. albicans*'dan sonra ikinci en sık patojendir (91, 92, 93). Yabancı materyallere yapışma eğiliminden dolayı özellikle kateterli hastalarda daha sık görülür (94).

Pediyatrik hematoloji ve onkoloji hastalarında azollerin ve AmB'nin yaygın kullanımı sonucu (92, 95) albicans dışı kandida suşları daha da çok artmıştır (96). Başta *Candida albicans* olmak üzere kandida türleri, normal floranın bir parçası olup, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, genitoüriner sistem, cilt ve mukozalarda bulunmaktadır. Hastanede yatan veya immün sistemi baskılanmış çocuklarda kandida türleri, patojen özellik kazanmakta ve sonuçta fırsatçı lokal ve/veya sistemik enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

İnvaziv kandida enfeksiyonları yenidoğan ve çocuklarda 4. en sık kan akımı enfeksiyonu nedenidir ve yüksek mortalite oranları ile seyreder (97, 98, 99). İnvaziv kandidiasis kateter ilişkili bakteriyemiden, kandidemi ile birlikte olan veya kandidemisiz tek organ yada disemine enfeksiyona değişen spektrumda görülebilir. Disemine kandidiasisli çocuklarda en sık tutulan organlar karaciğer, dalak, böbrekler, akciğer ve beyindir (100).

Geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, SVK'ların kullanımı, total parenteral nutrisyon (TPN) verilmesi, nötrojeni, immünyüpresif ilaçların (steroid,

kemoterapötik ajan ve immunmodulatörler) kullanılması, uzun süreli yoğun bakımda yatma ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar IC gelişimi için risk faktörüdür (91, 101).

2.6.3 Patogenez

Kandida'lar insan organizmasında üç şekilde bulunabilirler;

- 1) Flora üyesi olarak; çeşitli kandida türleri vücudun belirli bölgelerine yerleşerek bu bölgedeki diğer mikroorganizmalarla birlikte bir denge halinde yaşamlarını sürdürebilirler. Bu denge bozulmadığı sürece hastalık oluşturmazlar.
- 2) Kolonize olarak; geniş spektrumlu antibiyotik veya immunsupresif ajan kullanımı gibi hazırlayıcı faktörlerin varlığı sonucu vücudun belirli bölgelerinde az sayıda bulunan kandida'lar sayıca çoğalarak o bölgeye yerleşirler.
- 3) Enfeksiyon etkeni olarak; vücudun belirli yerlerinde kolonize olan kandida'lar buldukları bölgede veya çevresinde yayılarak enfeksiyon oluşturabilirler.

İnvazif kandidiyazis sıklıkla prematüre bebekler, maligniteli hastalar, primer veya sekonder immun yetmezlikli hastalarda meydana gelmektedir (102).

Kandida enfeksiyonu patogenezi adezyon, kolonizasyon ve invazyonu içeren olaylar zinciridir. Adezyon karmaşık bir işlem olup birden fazla adezinin ve birden fazla bağlanma mekanizmasının etkisi ile gerçekleşir. Epitelyal hücrelerdeki karbonhidrat ve proteinler mayanın dokuya invazyonunu kolaylaştırır. Bu adezyon kolonizasyonun ilk aşamasıdır. Konakçı savunma sisteminde bozukluk olduğunda kolonize olan mayalar gastrointestinal sistemden endojen olarak yayılarak dissemine hastalığa neden olabilir.

İnvaziv hastalık gelişimi kandida türlerinin virulans faktörleri, kolonizasyon yükü ve konakçının immun durumu arasındaki ilişkinin bozulması sonucudur. İC yoğun bakım ünitesinde immün sistemin baskılanması ve invaziv girişimlerin uygulanması sonucunda daha sık görülmektedir. Giriş yolu genellikle, gastrointestinal sistem, oral mukoza, ciltte kan alınan ya da damar yolu açılan alanlar olup, hematojen yol ile bir ya da birden fazla organa dağılım görülebilir.

Fungal kolonizasyon, invaziv enfeksiyon gelişmesinde önemli faktörlerden birisidir (103). Kandida türleri epitelyal duvara, endotel hücrelerine, kan pıhtısına, plastik ve akrilik yapıdaki ürünlere kolayca yapışabilmekte, burada persiste edebilmekte ve yayılabilmektedir. Tanısal amaçlı yapılan girişimlerde normal mukozanın, epitelyal yapının ve cilt bariyerinin bozulması da enfeksiyon için zemin oluşturmaktadır.

Zaoutis ve ark. (104) dissemine kandida enfeksiyonları için santral kateterde persiste eden kandida üremelerini ve immünsüpresyonu bağımsız risk faktörleri olarak tanımlamışlardır.

Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı gastrointestinal bakteriyel florayı baskılamakta ve kandida üremesinin artışı ile sonuçlanmakta, doku invazyonu ve yaygın enfeksiyon ile devam edebilmektedir.

Albicans dışı kandida türler için kan dolaşım enfeksiyonu risk faktörleri arasında ise flukonazol kullanımı, böbrek yetmezliği, ikiden fazla alanda kolonizasyon ve gastrointestinal hasar yer almaktadır (105, 106).

Ostrosky-Zeichner ve ark. (107) 1-3 gün sistemik antibiyotik kullanımı veya 1-3 gün SVK varlığı ve TPN (1-3 gün), diyaliz, majör cerrahi, pankreatit, steroid kullanımı veya immünsüpresif tedavi almak durumlarından en az ikisine sahip olgularda invaziv kandida enfeksiyonu riski olduğunu göstermişlerdir.

2.6.4 Kandida Türlerinin Yol Açtığı Hastalıklar

Kandida enfeksiyonları yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye ayrılır. Yüzeysel enfeksiyonlar cilt ve mukoza enfeksiyonlarıdır. Kandidemi kan kültüründe *Candida* spp. izolasyonu olarak tanımlanmaktadır. İnvazif kandidiyazis ise kandidemi, tek organ enfeksiyonu (karaciğer, beyin, dalak) dahil tüm derin yerleşimli enfeksiyonları tanımlar. Fakat kandida enfeksiyonlarını topografik olarak sınıflandırmak hastalığın klinik özellikleri açısından daha yararlı bir yaklaşım sağlamaktadır.

2.6.4.1 Mukokutanöz Kandidiyazis: En sık görülen tipi oral kandidiyazistir (monilyazis). İnci beyazı renginde, süt kesiği görünümünde, yüzeye yapışık lezyonlardır. Sağlıklı yenidoğanların % 2-5'inde görülür. *C. albicans* en sık etkindir. Bebek bezi dermatiti ikinci sıklıkta görülen kutanöz kandida enfeksiyonudur. Sıklıkla yaşamın 2-4. aylarında görülür. Lezyonlar parlak, sızıntılı, satellit püstüllerle birleşme eğiliminde olan eritematöz raşlarla karakterizedir. Kandida türlerine bağlı paronişi veya tırnak enfeksiyonu, parmak emme veya travmaya bağlı olarak çocuklarda sık görülür.

2.6.4.2 Özefajial Kandidiyazis: Sıklıkla ağır immun yetmezliği (özellikle HIV ile enfekte olanlar) olan hastalarda görülür. En sık semptomu disfaji olmakla

beraber bulantı, kusma eşlik edebilir. Endoskopik incelemede eritemli mukoza üzerinde monilya benzeri lezyonlar görülür.

2.6.4.3 Gastrointestinal Kandidiyazis: Gerçek sıklığı bilinmemektedir. Diyare, tifilitis, safra kesesi ve biliyer sistem tutulumu yaptığı bildirilmektedir. Sıklıkla immun suprese hastaların gastrointestinal kanalında saptanmaktadır. Genellikle erozif veya ülseratif lezyonlar oluşturur.

2.6.4.4 Peritoneal Kandidiyazis: Kandida'ların oluşturduğu peritonit, periton diyalizi veya intestinal cerrahi ya da intestinal perforasyonun bir komplikasyonu olarak görülebilir. Abdominal distansiyon, ateş ve kusma görülebilir. Ancak çoğu vakada peritonitin tipik bulguları görülmez. Bakteriyel peritonitten klinik olarak ayırt edilemeyeceğinden, periton sıvısının kültürü ile kesin tanı konur. Periton diyaliz kateteri çekilmez ise tedavisi oldukça güçtür.

2.6.4.5 Üriner Sistem Kandidiyazisi: Sağlıklı bireylerde kandidüri görülmesi nadirdir. Hastanede yatan hastalarda ise sıklıktır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatanlarda, kalıcı üriner kateteri olanlarda, diyabetli hastalarda ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastalarda sık görülmektedir.

2.6.4.6 Vulvovajinal Kandidiyazis: Ağrı, kaşıntı, beyaz peynirimsi bir akıntı, dizüri gibi şikayetler oluşturabilir. Perinede papüler veya ülseratif lezyonlar oluşturabilir. Hijyen bozukluğu, HIV enfeksiyonu, diabetes mellitus ve oral antibiyotik kullanımı predispozan faktörlerdir.

2.6.4.7 Solunum Sistemi Kandidiyazisi: Solunum sisteminde kandida' lar mukozal membran kolonizasyonu, derin dokuların invazyonu, yapısal elemanlarına karşı alerjik yanıt şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Kandida' lar nadiren bronşial membranlarda sınırlı kalırlar, sıklıkla pulmoner parankimal hastalık veya sistemik hastalıkla birlikte. Pulmoner kandidiyazis lokal veya diffüz pnömoni, nodüler lezyon, apse, ampiyem şeklinde karşımıza çıkabilir. Kandida pnömonisi nadir görülür fakat

cididi bir klinik tablodur. Genellikle immun suprese hastalar etkilenmektedir. Kesin tanı için lezyondan biyopsi gerekmektedir.

2.6.4.8 Kemik, Eklem ve Kas Kandidiyazisi: Kandida artriti genellikle sistemik hastalık ile birlikte ve hematogen yolla enfeksiyon oluşturmaktadır. Nadiren travma, cerrahi veya intraartiküler enjeksiyon gibi nedenlerde direk inokülasyonla da enfeksiyon oluşabilmektedir. En sık diz eklemi tutulmaktadır ve masif doku kaybına neden olmaktadır.

2.6.4.9 Kardiyak Kandidiyazisi: Kalbin tüm katmanlarını tutabilir, nadir görülür fakat mortalite ve morbiditesi yüksektir. Prematüre bebekler (sepsis, umbilical kateteri olan ve geniş spektrumlu antibiyotik kullananlar) ve major kardiyak anomalisi olan ve buna bağlı operasyon geçiren hastalar risk altındadır. Klinik belirtileri subakut bakteriyel endokardite benzer. Ancak bakteriyel endokarditin aksine kan kültürleri genellikle sterildir. Tanısı güçtür, cerrahi olarak çıkarılan trombüsün incelenmesiyle veya postmortem otopsi ile tanı konulabilir.

2.6.4.10 Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi: Santral sinir sistemi kandidiyazisi sıklıkla sistemik kandidiyazis varlığında görülür. Kandida türleri menenjit, ependimit, vaskülit ve tromboz, mikotik anevrizma, demiyelinizasyon, transvers myelit ve makroabse ve mikroabseler dahil parenkimal lezyonlar, nonkazefiye granülomlar ve noduller yapabilir. Hastaların çoğunda BOS'ta pleositoz ve hipoglikorşi yoktur. BOS kültürü ile tanı konulur.

2.6.4.11 Oftalmik Kandidiyazisi: İnvazif kandida enfeksiyonları endojen endoftalmitin en sık nedenidir. Hematojen yolla göze yayılım sonucu oluşur. *C. albicans* en sık etkindir. Uzamış kandidiyazisli vakalarda daha sık görülmektedir. Antifungal tedavinin erken başlamasıyla kandida oftalmitinin görülme sıklığı azalmaktadır. Hastalarda gözde ağrı, hiperemi, bulanık görme, skotomlar, uçuşan cisimler görme ve fotofobi gibi şikayetler olabilir. Tanı için indirek oftalmoskopi yapılmalıdır. Vitreusta opasite, beyaz-krem renkli, iyi sınırlı koryoretinal lezyonlar görülebilmektedir.

2.6.4.12 Kandidemi: Kandidemi önemli mortalite ve morbidite oranlarıyla seyrederek. Mortalite oranları genel olarak bakıldığında çocuklarda % 20-25, pediatrik yoğun bakımdaki hastalarda % 37, neonatal ve infantil dönemde ise % 45-55 arasındadır. Kandidemi gelişen pediatrik hastalarda mortalite için risk faktörleri olarak nötropeni, endotrakeal entübasyon yoğun bakım ünitesinde yatış, arteriyel kateter varlığı kabul edilmiştir. Yenidoğanlarda kandidemi geliştiğinde antifungal tedavi başlansa dahi % 10 vakada 14 gün süreyle kan kültüründe üreme devam edebilir (108).

2.6.4.13 Dissemine (Sistemik) Kandidiyazis: Dissemine kandidiazis akut (ani başlangıçlı ateş, kandidemi, ek organ tutulumu) veya kronik (hepatosplenik kandidiazis, genellikle lösemi hastalarında kemoterapi sonrası oluşan nötropeni seyrinde) olarak sınıflandırılır. Birçok vakada iki veya üç organ tutulumu vardır. En çok tutulum akciğer, böbrek, karaciğer, dalak ve beyinde olur. Kandida' lar bu dokulara GİS, oral mukoza veya ciltten hematogen yolla yayılır. Klinik bulgular tutulum yerine ve yaygınlığına bağlıdır. Malignite, immun yetmezlik, organ veya kemik iliği nakli yapılan hastalar, prematürite, SVK varlığı predispozan faktörlerdir (104). Kandida endoftalmitinde görülen retinal lezyonların ve makülopapüler döküntülerin olması dissemine kandidiazisi kuvvetle düşündürmelidir. Cilt döküntüleri özellikle hematolojik maligniteli hastalarda görülmektedir. Lezyonlar birbirinden ayrık, nodüler bir merkez ve etrafında eritematöz halo olan, 0,5-1 cm çaplı, sert papüllerdir. Bu hastalara cilt biyopsisi yapıldığında maya veya psödohipa formları görülebilir. Kronik dissemine kandidiazis sıklıkla lösemi hastalarında meydana gelir. Kemoterapiye bağlı (özellikle yüksek doz sitozin arabinozid) uzamış nötropeni sonucu gastrointestinal sistem kolonizasyonu ve takiben portal venöz sistem aracılığıyla karaciğer ve dalak tutulumu hastalığın patogenezinde tahmin edilen süreçtir. Hastalarda geniş spektrumlu antibiyotiklere dirençli ateş, abdominal distansiyon, hepatomegali ve/veya splenomegali ile birlikte spesifik olmayan bulgular görülebilir. Nötropenik dönemde genellikle görüntüleme yöntemleri normaldir. Tanı genellikle nötropeni düzeldikten sonra koyulduğu için lezyonların oluşumunda inflamatuvar yanıtın etkili olduğu düşünülmektedir. Tanıda altın standart biyopsidir. Ultrasound görüntüleme (USG) veya BT eşliğinde perkütan biyopsi yapılabilir fakat açık karaciğer biyopsisi daha kesin tanı olanağı sağlamaktadır. Radyolojik olarak USG, BT ve MRG lezyonları göstermede

oldukça duyarlıdır. USG % 70-75 , BT ve MRG ise % 90 civarında lezyonları gösterir. Hastalığın takibinde ise USG tercih edilmelidir.

2.6.5. İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Tanı

Kandidiazis tanısı için klinik bulgularla birlikte organizmayı gösteren laboratuvar bulgularının varlığı gereklidir. Bazı vakalarda biyopsi ile tutulan dokuda organizma gösterilebilir.

2.6.5.1 Direkt Mikroskopik İnceleme: Direkt mikroskopik inceleme ile hızlı bir şekilde tanı konulabilir. Yüzeysel lezyonlardan sürüntü veya kazıntı şeklinde alınan örneklerin % 20' lik potasyum hidroksit veya calcofluor ile muamele edilmesiyle 3-7 mm çaplı oval maya hücreleri veya psödohipalar görülebilmektedir. Kandida organizmaları gram boyama, PAS, GMS, gümüş nitrat ve toluidin mavisi ile gösterilebilir. Direkt mikroskopi ile organizmanın tanımlanması geçici olarak sağlanır ve diğer metotlarla tiplendirme yapılır.

2.6.5.2 Kültür: Fungal ajanı belirlemek için çeşitli kültür ortamlarına ve inkübasyon yöntemlerine gerek duyulmaktadır. Sıklıkla Sabouraud dekstroz agar ve kanlı agar kullanılmaktadır. Bu vasatlarda nemli, krem veya beyaz renkli koloniler oluştururlar. *C. albicans* 1-4 saat içinde germ tüp oluşturarak hızlı tanımlamaya imkan vermektedir. Ancak kan kültür pozitiflik oranı sadece %50-60'a ulaşmaktadır (100).

Hepatosplenik kandidiazis'de kan kültüründe pozitiflik oranı % 5' e kadar düşmektedir. Kan kültürleri dışında dissemine olgularda bütün tutulan organlardan biyopsi örneklerinin ve steril boşluk sıvılarının alınması ve buralardan yapılan direkt boyasız ve boyalı mikroskopik inceleme etiyolojik tanıya götürür (109).

2.6.5.3 Antijen-Antikor Saptama: *Candida*, *Aspergillus* ve *Cryptococ* türleri için günümüzde kullanılan antijen testleri bulunmaktadır. Maya ve küfler için (1,3)- β -D glukon tanıda kullanılabilir. (1,3)- β -D glukon kandida hücre duvarının polisakkarit yapıdaki bileşeni olup insan hücrelerinde bulunmaz. İnvazif kandidiazis tanısında kan kültürü dışında FDA tarafından kabul edilen tek yöntemdir.

2.6.5.4 DNA Polimeraz Zincir Reaksiyonu: PCR metodu az miktardaki canlı veya ölü mantar DNA' sını saptayabilmesi nedeniyle büyük bir umut olarak öngörülmektedir. Fakat tanıda problem olabilecek birkaç faktör bulunmaktadır. Bunlar insan ve mantar DNA sının yüksek oranda benzerlik göstermesi ve örneklerin kontaminasyon riski olmasıdır. Şu an için önemli bir tanı aracı olarak görülmekte fakat klinik kullanımı için standardizasyon çalışmaları gerekmektedir (110).

2.6.6 İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Tedavi

Tedavinin temel ilkesini kandida enfeksiyonu için risk oluşturan kaynağın ortadan kaldırılması, ikinci aşamasını ise uygun antifungal tedavinin verilmesi oluşturmaktadır. Nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında SVK var ise kateterin çıkarılması temel yaklaşımdır. Diğer enfeksiyon kaynakları arasında yer alan idrar sondasının çekilmesi de önerilmektedir. Febril nötropenik hastalarda ise kaynak genellikle gastrointestinal sistemde, barsakta translokasyon sonucudur.

İnvaziv kandidiyazis tedavisinde geçmişte ilk kullanılan tedaviler flukonazol ve konvansiyonel AmB'dir. Metaanalizlerde flukonazolün stabil hasta grubunda AmB kadar etkin ve daha az toksik olduğu, ancak albicans dışı *kandida*'da etkisinin az olduğu gösterilmiştir (111).

Nötropenik olmayan hastalarda flukonazol ile AmB klinik yanıtının benzer olduğu, yan etki sıklığının ise AmB grubunda daha fazla olduğu gösterilmiştir (112).

Vorikonazolün flukonazole göre *C. krusei* ve *C. glabrata* etkinliği daha yüksektir, parenteral veya oral kullanım avantajı ve SSS' ne yüksek geçiş özelliği vardır ancak flukonazole dirençli olgularda %25 çapraz direnç olasılığı bulunmaktadır (113). Ekinokandinler azol dirençli grupta dahil olmak üzere *Candida* türlerine hızlı fungisidal etki gösteren ilaçlardır. Caspofungin ülkemizde pediatrik onayı bulunan ilk ekinokandin grubu ilaçtır ve tüm kandida türlerine yüksek düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir (114). Bir başka ekinokandin olan micafungin ile ilgili yapılan çalışmalarda yeni ya da refrakter Candidemi olgularında %83.3 oranında başarı sağladığı gösterilmiştir (115). Anidulafungin ülkemizde de ruhsat almış olup, nötropenik olmayan hasta grubunda erişkinlerde tedavi seçenekleri arasında önerilmektedir.

Nötropenik olmayan hastalarda 2009 IDSA rehberinde, yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve risk faktörleri olan tüm hastalarda, ateş odağının bulunamadığı

durumlarda ampirik tedavinin başlanması ve bu hastalarda risk faktörleri için klinik değerlendirmenin yapılmasını, serolojik tetkiklerin çalışılmasını ve steril olmayan alanlardan da kültür örneklerinin alınmasını önerilmektedir. IDSA rehberi nütropenik olmayan kandidemi ve şüpheli kandidiyazis olgularında başlangıç tedavi için caspofungin ya da flukonazol kullanımını önermektedir (20). Caspofunginin özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalarda tercih edilmesinin nedeni fungusidal olmasıdır. Özellikle daha önceden azol kullanım öyküsü olan hastalarda, orta-ağır şiddette olgularda, *C. glabrata* ya da *C. krusei* riski olan hastalarda caspofungin tercih edilebilir. Bu grup hastalarda antifungallere yanıtızlık ya da intolerans durumlarında AmB deoksikolat ya da liposomal AmB önerilmektedir.

Kandidüri tedavisine semptomatik olgularda, nütropenik olgular ve düşük doğum ağırlıklı bebekler de flukonazol tedavisi verilebilir.

Santral sinir sistemi olgularında AmB ile flusitozin kombinasyonu önerilmektedir ve tedavi en az 2 hafta süre ile ve 2 BOS kültürü steril oluncaya kadar devam edilmelidir (20).

Posakonazolün in vitro olarak *Candida* türlerine etkinliği olmakla birlikte henüz bu hasta grubunda rutin kullanımı önerilmemektedir ancak olumlu sonuç bildiren olgu sunumları bulunmaktadır.

Tedavi süresi kan kültüründe üreme olan hastalarda kültür negatifliği sağlandıktan sonra iki hafta olmalıdır. Kandida enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülen bulguların kaybolmasına kadar tedavi de öneriler arasındadır.

Nütropenik olgularda IC ve kandidemi tedavisinde ise 2009 IDSA rehberinde ekinokandin (caspofungin) ya da liposomal amfoterisin B kullanımı önerilmektedir (20). Daha önceden azol profilaksisi olan olgularda ampirik tedavide azol grubu antifungallerin kullanılmaması, ekinokandinlerin ya da liposomal AmB tedavisinin başlanması önerilmektedir. Kateter enfeksiyonlarında kateter uzaklaştırılmalıdır.

Tedavi süresi kan kültürü negatifliği sağlandıktan sonra iki hafta ya da kandidemiye bağlı bulgular kayboluncaya ve nütropeni düzelinceye kadar sürmelidir.

2.7 Nadir Görülen İnvaziv Mantar Enfeksiyonları

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda en sık *Candida* ve *Aspergillus* türlerine bağlı enfeksiyonlar görülmesine rağmen, diğer İFE'lerin önemi giderek artmaktadır.

2.7.1 Cryptococcus Neoformans Enfeksiyonları:

İmmün sistemi normal olan kişilerde nadiren enfeksiyon oluşturur. Enfeksiyon için risk faktörleri HIV enfeksiyonu, transplantasyon, immün yetmezlikler, ve uzun süreli steroid tedavisidir. Altta yatan bir risk faktörü olsa bile çocuklarda nadiren görülmektedir (116, 117).

2.7.2 Malassezia Enfeksiyonları: *Malassezia furfur* ve *Malassezia pachydermatis* SVK'ı olan TPN alan hastalarda kateter ilişkili fungemi oluşturur. En sık preterm bebeklerde görülmekle birlikte intravenöz kateteri olan ve lipit alan her hastada görülebilir. İzole ateş veya sepsis sendromu şeklinde bulgu verir. Fokal enfeksiyon oluşturması beklenmez.

2.7.3 Zigomikoz (Mukormikoz) Enfeksiyonları: Bu grup içinde en sık rastlanılan etkenler *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus* ve *Rhizomucor* dur. Sağlıklı çocuklarda invaziv enfeksiyon oluşturmaz. Malignite, transplantasyon, steroid tedavisi, diabetes mellitus, kronik asidoz, demir yüklenmesi ve HIV enfeksiyonu zigomikoz için risk faktörleridir (118, 119). Rinoserebral hastalık esas olarak diabetes mellitus ve hematolojik malignitesi olan hastalarda görülür. Başlangıçta sinüzit bulguları vardır; ateş, burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüz ağrısı, baş ağrısı ve retroorbital ağrı oluşur, takiben orbital yayılmaya bağlı olarak periorbital ödem, proptozis, pitozis ve oftalmopleji ortaya çıkabilir. Burun akıntısı siyah renkte ve kanlıdır, muayenede burun mukozasında siyah renkli nekrotik alanlar görülür. Sinüs içindeki enfeksiyonun komşuluk yoluyla kafatasına yayılması sonucu sinüs trombozu, epidural apse, subdural apse ve beynin ön bölgelerinde apseler oluşabilir (120).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Hematolojik ve malign hastalığı olan çocuklarda İFE klinik tablosunu belirlemek amacı ile Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Servisi'nde 01.01.2010-31.12.2011 tarihleri arasındaki iki yıllık dönemde tedavi gören 253 hastanın 928 febril atağı geriye dönük olarak incelendi. Çalışmaya İFE saptanan 67 atak dahil edildi. Çalışmanın yapılabilmesi için OMÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun B.30.2.ODM.0.20.08/965 sayı ve 27/02/2012 tarihli kararı ile etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet), altta yatan hastalıkları, hastalıkların durumu (remisyon, remisyonda olmayan, malignite olmayan) invaziv mantar hastalığı için hastada mevcut olan risk faktörleri [nötrofil sayısı, nötropeni süresi, ateş süresi, steroid kullanımı, mukozit varlığı, SVK varlığı, kemik iliği transplantasyonu (KİT), TPN uygulanması, CMV enfeksiyonu, eşlik eden bakteriyemi], klinik bulguları (alt solunum yolu enfeksiyonu, sinonazal enfeksiyon, SSS enfeksiyonu, disemine fungal enfeksiyon), radyolojik bulguları, mikrobiyolojik tetkikleri (alınan kültürlerde mantar üremesi, sitolojik inceleme, galaktomannan pozitifliği), uygulanan antifungal tedaviler ve hastaların son durumları (yaşama, ölme) bu hastaların takibi için geliştirilen takip formuna kaydedildi.

İnvaziv fungal enfeksiyon tanımlamaları için EORTC/MSG sınıflama sistemi temel alındı (7). Buna göre hastalar mikrobiyolojik, radyolojik ve klinik kriterler gözden geçirilerek kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve olası fungal enfeksiyonlu hastalar olarak sınıflandırıldı.

Kanıtlanmış İFE için normalde steril olan alanlardan alınan örneklerde histopatolojik veya mikrobiyolojik olarak mantar enfeksiyonunun gösterilmesi şartı arandı (Tablo 1).

Tablo 1: Kanıtlanmış İFE kriterleri (endemik mikozlar hariç) (7).

ANALİZ	KÜF	MAYA
MİKROSKOPİK ANALİZ: (STERİL MATERYAL)	Histopatolojik veya direkt mikroskopik incelemelerde, ince iğne aspirasyonu veya biyopsi örneklerinin immünohistopatolojik, sitopatolojik incelenmesinde doku hasarının olduğu alanlarda hif veya melanize maya benzeri formlarının saptanması	Steril bölgelerden alınan (müköz membranlar hariç) biyopsi veya ince iğne aspirasyon biyopsi örneklerini histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemelerinde maya hücrelerinin (<i>Cryptococcus</i> için kapsül antijeni, <i>Candida</i> için pseudohif veya gerçek hifaların) varlığı
KÜLTÜR (STERİL MATERYAL)	Normalde steril olan; klinik veya radyolojik olarak anormal enfekte alanlardan steril prosedürlerle alınan örnekleme küf formların gözlemlenmesi (BAL, kraniyal sinüs kaviteleri ve idrar örneği hariç)	Normalde steril olan; klinik veya radyolojik olarak anormal enfekte alanlardan steril prosedürlerle alınan örnekleme maya formların gözlemlenmesi
KAN	Kan kültüründe üreme (örneğin <i>Fusarium</i> türleri)	Kan kültüründe üreme (<i>Cryptococcus</i> veya <i>Candida</i>) veya maya benzeri fungus üremesi (<i>Trichosporon</i>)
SEROLOJİK ANALİZ	Uygun değil	<i>Cryptococcal</i> antijen (BOS)

Yüksek olasılıklı İFE için bir konak faktörü, bir klinik faktör ve bir mikolojik faktörün varlığı; **olası İFE** için ise mikolojik bulgu olmadan bir konak ve bir klinik faktörün varlığı arandı (Tablo 2).

Tablo 2: Endemik Mikozis Dışında Yüksek Olasılıklı İFE Kriterleri (7)

KONAKÇI FAKTÖRÜ;

- Nötropeni; 10 günden uzun süre ile absolut nötrofil sayısı (ANS)<500/mm³
- Allojenik kök hücre transplant öyküsü
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı (ortalama minimum doz 0.3 mg/kg/gün dozunda ve >3 hafta süre ile)
- Son 90 gün içinde T hücre immünoşüpresanları ile tedavi alan (örneğin siklosporin, TNF alfa blokerleri, spesifik monoklonal antikorları alemtuzumab gibi veya nükleozid analogları) hastalar
- Ciddi immün yetmezliği olan (kronik granümatöz hastalık, ciddi kombine immün yetmezlik) hastalar

KLİNİK KRİTERLER;

- Alt solunum yolu fungal hastalık;
BT' de 3 bulgudan biri;
 1. Dens iyi sınırlı lezyon (halo işareti ile birlikte veya değil)
 2. Hava-hilal işareti
 3. Kavite
- Trakeobronşitis;
Trakeobronşial ülserasyon, nodül, pseudomembran, plak veya bronkoskopik görüntülemelerde skar
- Sinonazal enfeksiyon;
Görüntülemelerde sinüzit ile birlikte 3 bulgudan biri;
 1. Akut lokalize ağrı
 2. Nazal ülser siyah skar ile birlikte
 3. Paranasal sinüslerde kemik bariyere doğru genişleme, orbitaya ilerleme
- SSS enfeksiyonu;
Bulgulardan biri;
 1. Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı
 2. BT, MRG'de meningeal tutulum
- Dissemine kandidiazis;
Candidemi epizodundan 2 hafta öncesinden 2 bulgudan birisinin olması;
 1. Küçük hedef benzeri kitlelerinin (boğa gözü) dalak veya karaciğerde olması
 2. Oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudasyon varlığı

MİKOLOJİK KRİTERLER;

- Direkt test (sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür)
Küf için balgam, BAL sıvısı, bronşial fırça veya sinüs aspirat örneklemesinden birinde;
 1. Küfe ait fungal elementlerin varlığı
 2. Kültürde küf üremesi (örneğin, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes* veya *Scedosporium* türleri)
- İndirekt test (antijen veya hücre duvar yapılarını belirlemek)
Aspergillozis
 1. Plazma, serum, BAL sıvısı veya BOS' da galaktomannan antijeninin varlığının tesbiti
Cryptococcus ve *zygomycosis* dışında oluşan invaziv fungal hastalıklarda;
Serumda β -D-glucan varlığı

Galaktomannan antijen testi için tek bir seferde 0,5ng/ml nin üzeri gelmesi pozitif kabul edildi (121).

ANS $<500/\text{mm}^3$ olan veya ANS $500-1000/\text{mm}^3$ ün arasında olup 24-48 saat içinde ANS'nin $500/\text{mm}^3$ 'ün altına düşmesi beklenen hastalar nötropenik kabul edildi. ANS'nin $\leq 500/\text{mm}^3$ olması ciddi nötropeni, $\text{ANS} \leq 100/\text{mm}^3$ olması derin nötropeni olarak değerlendirildi. Nötropeni eşliğinde, ateşin bir kez aksiler yoldan 38.5°C 'nin üstünde veya bir saatten uzun süren 38°C ateş saptanması febril nötropeni olarak tanımlandı (122).

Febril nötropeni atağı öncesi uygulanan kemoterapi protokolleri; Pediatrik Kanser Tedavi Protokolleri Sınıflandırılması; Tedavi Yoğunluğu Sınıflandırılması (ITR-2) skalasına uygun olarak sınıflandırıldı (123). Buna göre gruplar az yoğun tedavi, orta yoğun tedavi, çok yoğun tedavi ve en yoğun tedavi gruplarına ayrıldı (Tablo 3). Bu gruplar içerisinde girmeyen idame protokolü, Hemofagositik Lenfositosis (HLH) kemoterapi protokolü uygulanan hastalar da mevcut idi.

Kemoterapi protokolleri ayrıca kemik iliği depresyonu yapma derecelerine göre agresif ve agresif olmayan kemoterapi protokolleri olarak sınıflandırılmıştır. Agresif kemoterapi protokolü, ALL/AML induksiyon ve konsolidasyon tedavileri, relaps lösemi ve lenfoma kemoterapi protokolleri, solid tümörlerin induksiyon tedavisi ve relaps protokolleri ve KİT yapılan hastalara uygulanan kemoterapi protokolleri olarak değerlendirilmiştir. Tüm kanser tipleri için verilen idame kemoterapiler ise agresif olmayan kemoterapi protokolü olarak değerlendirilmiştir (122).

7 gün ve üzeri antibiyotik kullanımı uzun süreli antibiyotik kullanımı olarak değerlendirildi (124). 3 haftadan fazla 0.3 mg/kg üstü prednizon kullanımı steroid kullanımı olarak değerlendirildi (7). Ölüm olarak atak sonundaki ilk 1 aydaki ölümler İFE sonunda ölüm olarak değerlendirildi.

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 15.0 (The Statistical Package for the Social Sciences 15.0) paket programı kullanıldı. Çalışma grubunun tanımlayıcı verileri ortanca olarak verildi. Normal dağılıma uymayan veriler Mann-Whitney testi, sayımla elde edilen veriler Ki-kare testi (Chi-square testi) ile değerlendirildi. Mortalite için risk faktörlerine multivariate regresyon analizi ile bakıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

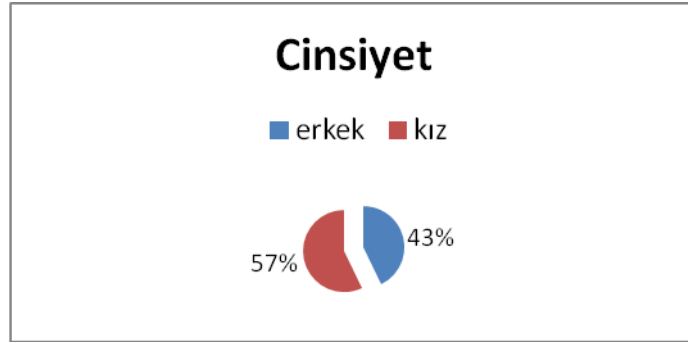
Tablo 3: Kemoterapi protokolü yoğunluk sınıflandırması

Düzye 1: Az yoğun tedaviler:
Sadece cerrahi-tüm beyin tümörleri dahil
Germ hücreli tümörler- sadece cerrahi
Nöroblastom-sadece cerrahi
Retinoblastom-Enükleasyon (unilateral hastalık) kemoterapi verilmeyen
Düzye 2: Orta yoğun tedaviler:
Akut lenfoblastik lösemi (ALL) (Standart risk)
Beyin tümörü- tek tedavi modalitesi, biyopsi dahil değil
Kronik Miyeloid Lösemi (KML) -Transplant öncesi
Germ Hücreli tümör-Kemoterapi veya radyoterapi uygulanan
Hepatoblastom –Kemoterapi ve cerrahi rezeksiyon, metastatik hastalık olmadan
Hodgkin Lenfoma (Evre 1,2,3 bulk hastalık olmadan/Düşük ya da orta risk)
Nöroblastom (Evre 1,2 kemoterapi ile izlenen ve Evre 4S)
Non-Hodgkin Lenfoma (Evre 1,2,3 ve grup A,B)
Retinoblastom-Kemoterapi alan
Rabdomyosarkom (Evre 1,2)
Düzye 3: Çok yoğun tedaviler:
Hodgkin lenfoma ve Wilms tümörü (ilk relaps) relaps protokolleri
ALL (Yüksek veya Çok yüksek risk)
Akut Myelositik Lösemi (AML) ve Down Sendromu
Akut Promyelositik Lösemi
Beyin Tümörü- iki ya da daha fazla tedavi modalitesi
Ewing Sarkom
Hepatoblastom-Metastatik hastalıklı
Hodgkin Lenfoma (Evre 3B veya 4B/Yüksek risk)
Juvenil Miyelomonositik Lösemi (JMML)- Transplant öncesi
Nazofarenks karsinomu
Nöroblastom (Evre 3,4)
Non- Hodgkin Lenfoma(Grup C veya Evre 4)
Osteosarkom
Rabdomyosarkom(Evre 3,4)
Wilms Tümörü (Evre 3,4)
Düzye 4: En yoğun tedaviler:
Relaps protokolleri(Hodgkin Lenfoma ve Wilms Tümörünün ilk relapsı hariç)
HKHN- Tüm hastalıklar
AML
JMML- transplant yapılan

4. BULGULAR

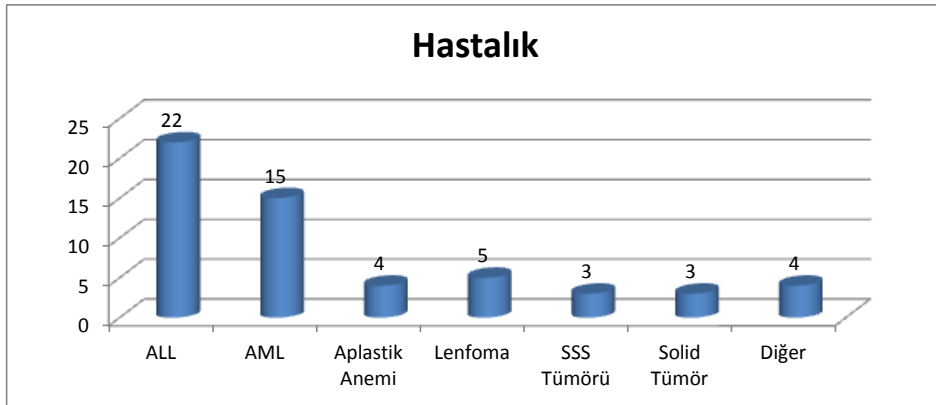
OMÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Servisi'nde 01.01.2010-31.12.2011 tarihleri arasında yatarak tedavi gören hematolojik hastalığı veya malignitesi olan 253 hasta 928 febril atak geçirdi. Elli altı hastanın 67 atağında İFE saptandı. Hastaların 32'si kız (%57) 24'ü (%43) erkek idi (Şekil 2).

Şekil 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Hastaların ortanca yaşı 8 yaş (min:1, mak: 18 yaş) idi. Elli altı hastanın 22'si (%39.2) ALL, 15'i (%26.7) AML, 4'ü (%7.1) aplastik anemi, 5'i (%9.3) lenfoma, 3'ü (%5.3) SSS tümörü, 3'ü (%5.3) solid tümör, 4 (%7.1) tanesi de diğer hastalık grubundan [HLH (2), KML (1), talasemi major (1)] idi (Şekil 3).

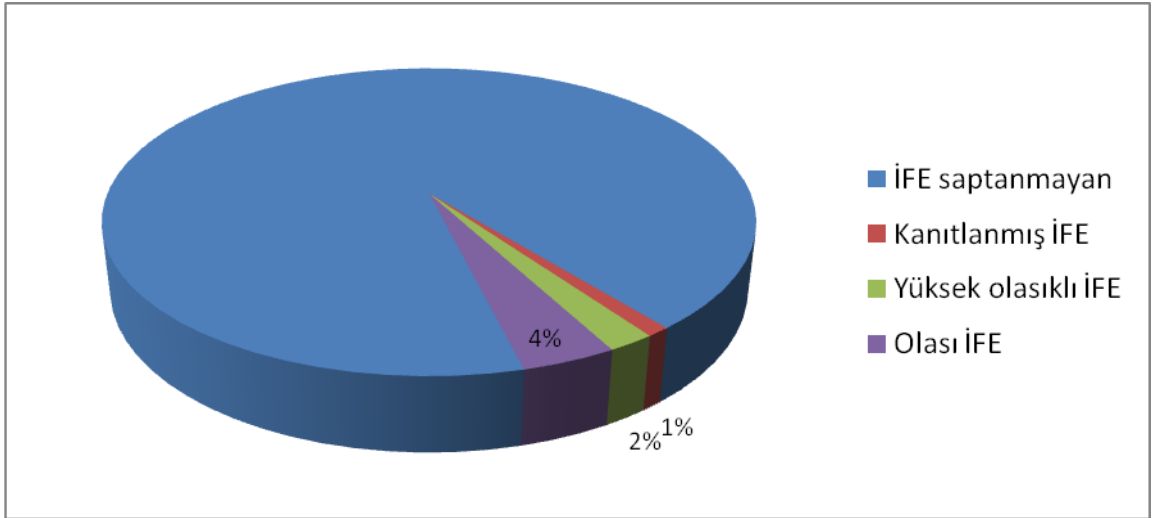
Şekil 3: Olgularımızda altta yatan hastalıklar



Atakların 45'i (%67.2) remisyonda olmayan malignite (yeni tanı +relaps) , 12'si (%17.9) remisyonda olan hastalarda, 10'u (%14.9)'ü ise malignite olmayan grupta gelişti.

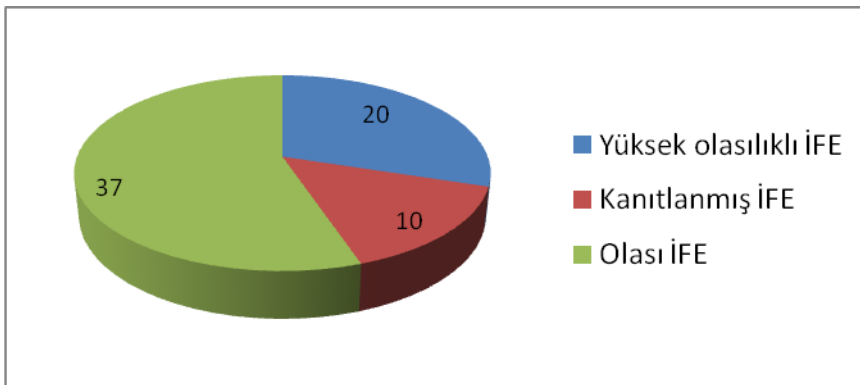
Çalışmaya dahil edilen 928 atağın 67'si EORTC kriterlerine göre İFE olarak değerlendirildi. Buna göre çalışmamızda İFE insidansı %7.2 (67/928) olarak bulundu (Şekil 4).

Şekil 4: Olgularımızda ataklar sırasında İFE'lerin sıklığı



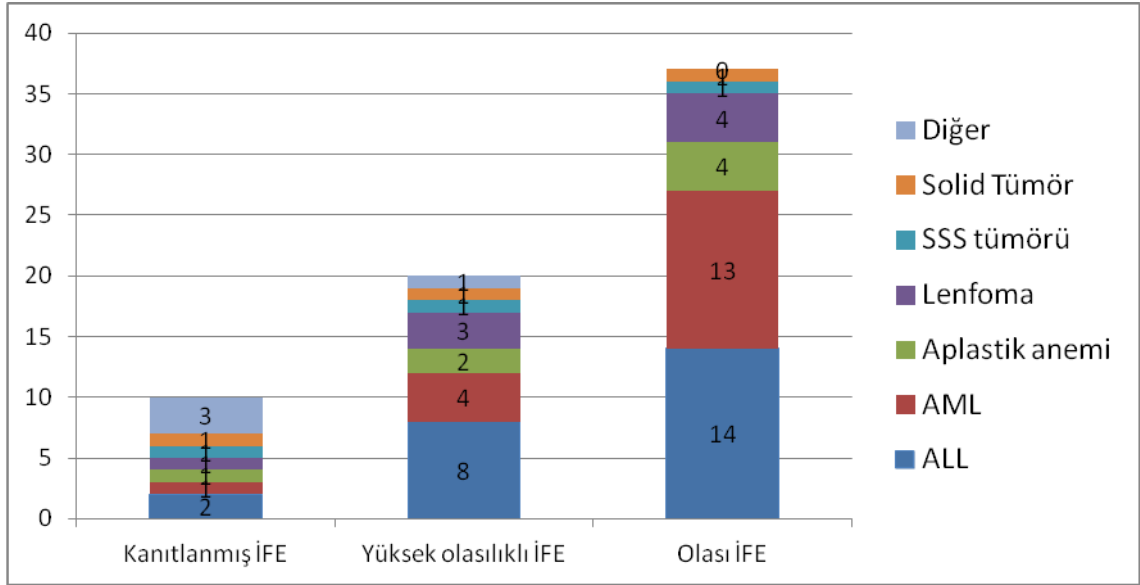
Atakların %1.2'si (10/928) kanıtlanmış İFE, %2'si (20/928) yüksek olasılıklı İFE, %4'ü (37/928) de olası İFE olarak değerlendirildi (Şekil 5).

Şekil 5: İFE saptanan atakların dağılımı



Kanıtlanmış İFE saptanan atakların 2'si ALL, 1'i AML, 1'i aplastik anemi, 1'i lenfoma, 1'i SSS tümörü, 1'i solid tümör, 3'ü diğer hastalık grubunda olan hastalar idi. Yüksek olasılıklı İFE saptanan atakların 8'i ALL, 4'ü AML, 2'si aplastik anemi, 3'ü lenfoma, 1'i SSS tümörü, 1'i solid tümör, 1'i diğer hastalık grubundan idi. Olası İFE saptanan atakların ise 14'ü ALL, 13'ü AML, 4'ü aplastik anemi, 4'ü lenfoma, 1'i SSS tümörü, 1'i solid tümör olan hastalara ait idi (Şekil 6).

Şekil 6 : İFE gruplarına göre hastalıkların dağılımı



Aşağıda kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE saptanan hastaların özellikleri verilmiştir (Tablo 4,5)

Tablo 4 : Kanıtlanmış İFE saptanan hastaların özellikler

	Yaş(yıl) Cinsiyet	Tanı	Nötrofil sayısı (mm ³)	Nötropeni süresi (gün)	Ateş süresi (gün)	KİT	SVK	TPN	Enfeksiyon yeri	Patojen	Tedavi	Son Durum
1	7/Erkek	Lenfoma /Relaps	300	130	10	Yok	Var	Var	Fungemi	C.parapsilosis	L-AmB CSP	Exitus
2	1/Erkek	SSS tümörü	1200	Yok	7	Yok	Yok	Var	Fungemi	C.albicans	L-AmB	Exitus
3	5/Erkek	Talasemi Major	3100	Yok	3	Var	Var	Yok	Fungemi	C.parapsilosis	L-AmB	Exitus
4	2/Erkek	HLH	400	3	5	Yok	Yok	Var	Fungemi	C.krusei	FL, L-AmB	19 ay yaşadı.
5	9/Kız	Aplastik Anemi	1300	Yok	6	Var	Var	Var	Fungemi	C.parapsilosis	L-AmB	Yaşıyor
6	13/Kız	KML	300	30	5	Var	Var	Yok	Beyinabsesi , Fungemi	A.fumigatus, C.krusei	VRC, CSP, L-AmB	Exitus
7	13/Kız	AML	1500	Yok	5	Yok	Var	Yok	Fungemi	C.parapsilosis	FL, L-AmB	Yaşıyor
8	3/Kız	Solid Tümör	600	Yok	4	Yok	Var	Var	Fungemi	Trichosporon	L-AmB	Yaşıyor
9	17/Kız	ALL	2700	Yok	4	Var	Var	Yok	Fungemi	C.guilermondi	L-AmB	Yaşıyor
10	4/Kız	ALL	340	28	5	Yok	Yok	Var	Fungemi	C.glabrata	L-AmB	Yaşıyor

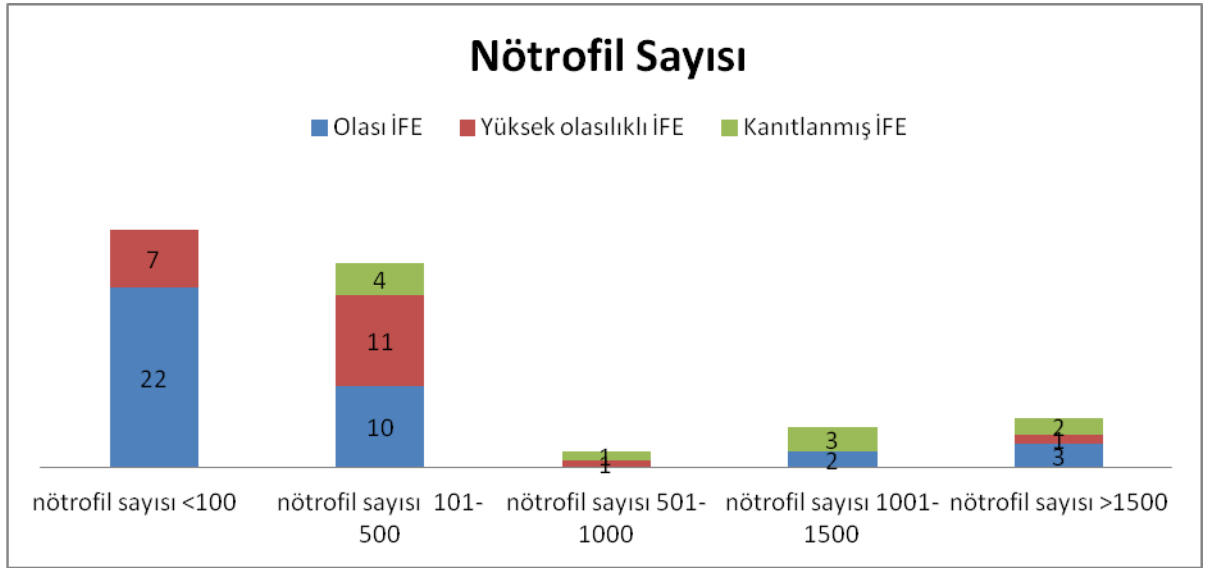
Tablo 5 : Yüksek Olasılıklı İFE saptanan hastaların özellikleri

	Yaş(yıl) Cinsiyet	Tanı	Nötrofil sayısı (mm ³)	Nötropeni süresi (gün)	Ateş süresi (gün)	KİT	SVK	Galakto mannan antijeni	Lezyon yeri	Tedavi	Son Durum
1	7 /Erkek	Lenfoma	200	12	3	yok	Yok	Pozitif	Sinuzit	L-AmB	4 ay yaşadı.
2	5 /Erkek	AML	300	17	10	yok	Yok	Pozitif	Akciğer	L-AmB, VRC	Yaşiyor.
3	17/Erkek	Lenfoma	400	61	5	yok	Yok	Pozitif	Beyin	L-AmB	Exitus.
4	14/Kız	Lenfoma	400	25	5	yok	Var	Pozitif	Akciğer	VRC	9 ay yaşadı.
5	10/Kız	Aplastik anemi	200	40	8	yok	Var	Bakılmamış	Akciğer,Cilt(mantarhif,sporlar)	L-AmB, VRC, CSP	Exitus.
6	7/Kız	ALL	300	60	10	yok	Yok	Pozitif	Akciğer,Sinus	L-AmB, CSP	2 ay yaşadı.
7	7/Erkek	Solid tümör	300	17	15	yok	Yok	Pozitif	Akciğer,Sinus	L-AmB, VRC	Exitus.
8	11/Kız	ALL	400	30	10	var	Var	Pozitif	Akciğer	L-AmB, VRC	Exitus.
9	11/Erkek	ALL	700	0	5	yok	Yok	Bakılmamış	Sinus(dallanan septalı hifa)	L-AmB, VRC	Yaşiyor.
10	4/Kız	ALL	50	37	8	yok	yok	Pozitif	Akciğer	L-AmB, VRC	Yaşiyor.
11	2/Kız	HLH	200	55	7	yok	var	Pozitif	Akciğer	VRC,CSP	5ay yaşadı.
12	14/Erkek	SSS tümörü	6100	0	5	yok	yok	Pozitif	Akciğer	L-AmB	Yaşiyor.
13	14/Kız	ALL	100	24	5	yok	yok	Pozitif	Akciğer	L-AmB	Yaşiyor.
14	11/Kız	ALL	370	6	5	yok	yok	Pozitif	Akciğer	L-AmB	Yaşiyor.
15	8/Erkek	ALL	100	7	5	yok	var	Pozitif	Akciğer	L-AmB	Exitus.
16	9/Erkek	Aplastik anemi	0	150	3	yok	yok	Pozitif	Akciğer	VRC, CSP	Yaşiyor.
17	15/Erkek	AML	10	127	8	yok	var	Negatif	Sinus (septasız hif)	VRC,CSP	Yaşiyor.
18	4/Kız	AML	380	32	7	yok	var	Pozitif	Akciğer	L-AmB, VRC,CSP	Exitus.
19	4/Kız	ALL	70	44	5	yok	yok	Pozitif	Akciğer	L-AmB	Yaşiyor.
20	15/Erkek	AML	60	55	7	yok	yok	Negatif	Sinus (<i>A.flavus</i>)	L-AmB, VRC	Yaşiyor.

Nötropeni, atakların %80.6'sında vardı. Hastaların nötrofil sayısı ortancası 200 (0-6100) idi. Atakların 29'unun (%43.3) nötrofil sayısı ≤ 100 olup derin nötropeni grubunda idi. Atakların 25'inin (%37.3) nötrofil sayısı 101-500 arasında olup ciddi nötropeni grubunda idi. Nötrofil sayısı 501-1000 arasında olan 2 (%3) atak vardı. Bunların 1'i kemik iliği nakli yapılmış solid tümörü olan hasta, 1'i ALL hastası olup aldığı kemoterapi nedeni ile 24-48 saat içinde nötrofil sayısı 500 'ün altına düşmesi beklenen hasta idi. Nötrofil sayısı 1000-1500 arasında olan 5 atak (%7.5) vardı. Bunların 1'i santral sinir sistemi tümörü, 4'ü KİT yapılan (2'si AML, 1'i aplastik anemi, 1'i solid tümör) hastalardan oluşmakta idi.

Nötrofil sayısı ≥ 1500 olan 6 (%9) atak mevcut idi. Bunlardan 4'ü KİT yapılmış olan hastalar (1'i talasemi major, 2'si ALL, 1'i AML+GVHD), 1'i ALL idame tedavisi alan hasta, 1'i SSS tümörü olan hasta idi (Şekil 7).

Şekil 7 : Olguların nötrofil sayısı gruplaması



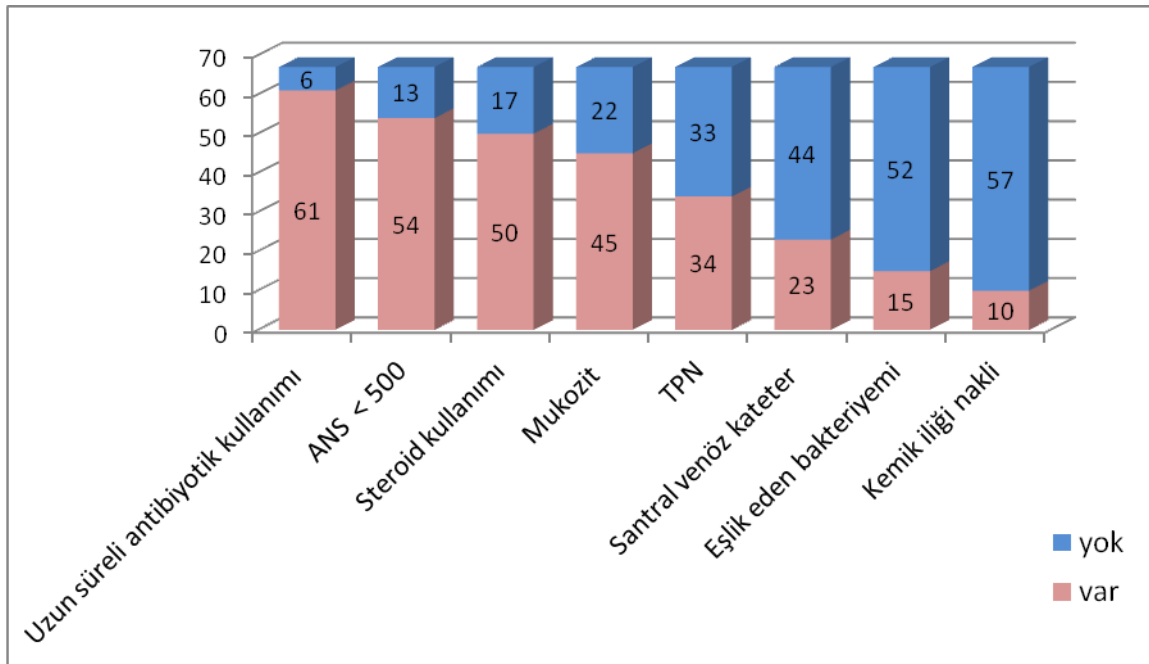
Nötrofil sayısı gruplandırmasına göre İFE dağılımında; derin nötropeni grubunda (nötrofil sayısı ≤ 100) olan 29 atağın 22'si olası İFE, 7'si yüksek olasılıklı İFE idi. Ciddi nötropenisi olan (nötrofil sayısı 101-500) 25 atağın 4'ü kanıtlanmış İFE, 11'i yüksek olasılıklı İFE, 10'u ise olası İFE idi. Nötrofil sayısı 501-1000 arasında olan 2 atağın 1'i kanıtlanmış, 1'i yüksek olasılıklı İFE idi. Nötrofil sayısı 1000-1500 arasında olan 5 atağın 3'ü kanıtlanmış İFE, 2'si ise olası İFE'ye ait idi. Nötrofil sayısı ≥ 1500

olan 6 atak mevcut idi. Atakların 2'si kanıtlanmış İFE, 1'i yüksek olasılıklı İFE, 3'ü ise olası İFE'ye ait idi (Şekil 7).

Antifungal tedavi öncesindeki nötropeni süresi 0 ile 157 gün arasında olup ortancası 12 gün idi. Nötropenik 54 atağın 45'inin (%83.3) nötropeni süresi 10 gün ve üzerinde, 9'unun (%16.7) nötropeni süresi 10 günün altında idi. Antifungal başlanmadan önceki ateş süresi 3 ile 15 gün arasında olup ortanca 5 gün idi.

Atakların 61'sinde (%91) 7 günden uzun süreli antibiyotik kullanımı, 50'sinde (%74.6) 3 haftadan uzun süre 0,3 mgr/kg üstünde steroid kullanımı ve 45'inde (%67.2) mukozit mevcut idi. Yirmiüç (%34.3) atak sırasında hastalarda SVK mevcut idi. Atakların 34'ünde (%50.7) TPN uygulanmış idi. Atakların 5'ine CMV enfeksiyonu eşlik ediyordu. Eşlik eden bakteriyemi atakların 15'inde (%22.4) mevcut idi. Atakların 10'u (%14.9) KİT yapılmış olan hastalardan oluşmakta idi (Şekil 8). Atakların 6'sı KİT'den sonraki 6 ay içinde gerçekleşmiş olup; bunların ikisi KİT'den sonraki 1 ay içerisinde, ikisi KİT'den sonraki 2 ay içerisinde, biri KİT'den sonraki 3.ayda, biri KİT'den sonraki 4.ayda gerçekleşmiş idi. İki atak KİT'den sonraki 7. ve 12. ayda ancak kronik GVHD geliştiği dönemde gelişmişti. Geriye kalan iki atak ise 12. ve 15. aylarda gelişmiş idi.

Şekil 8 : Atak esnasındaki risk faktörleri

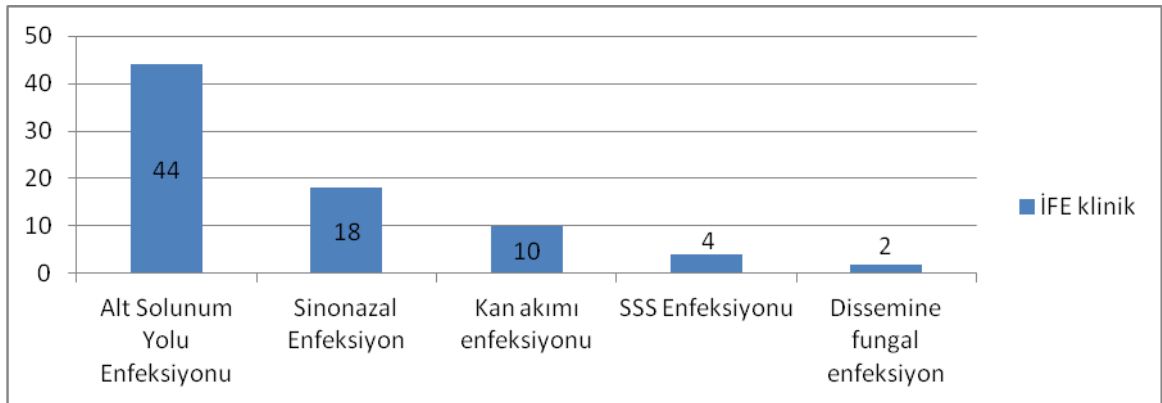


Febril nütropeni atağı öncesi uygulanan kemoterapi protokolleri Pediatrik Kanser Tedavi Protokolleri Sınıflandırılması; Tedavi Yoğunluğu Sınıflandırılmasına (ITR-2) göre incelendiğinde; atakların 7'sinde (%10.4) orta yoğun tedavi iken, 9'unda (%13.4) çok yoğun tedavi, 38'inde (%56.7) en yoğun tedavi protokolleri uygulanmış idi. Atakların 6'sında (%9) idame kemoterapi protokolü, 2'sinde (%3) ise HLH protokolü uygulanmış olup bunlar sınıflandırmaya girmeyen gruptan idi. Kemoterapi almayan 5 atak (%7.5) ise aplastik anemi ve talasemi major tanısı olan hastalara ait idi.

Kemik iliği yetmezliği yapma durumuna göre sınıflandırıldığında atakların 54'ü (%80.6) agresif tedavi, 6'sı (%9) agresif olmayan tedavi, 2'si (%3) HLH protokolü 5'i (%7.5) ise kemoterapi almayan grupta idi.

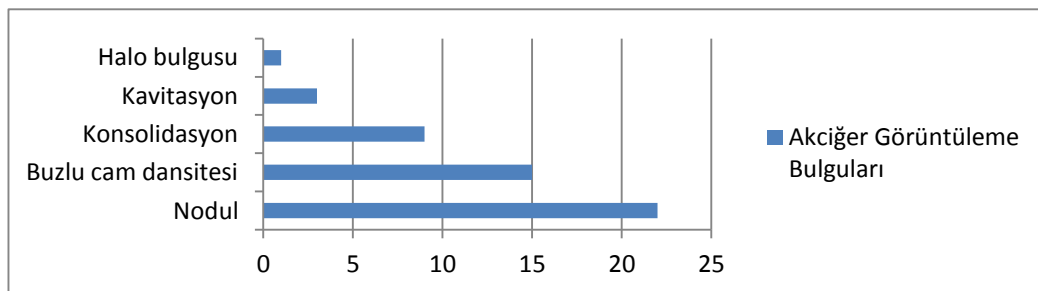
Atakların 44'ünde (%67) alt solunum yolu enfeksiyonu, 18'inde (%27) sinonazal enfeksiyon, 10 atakta kan akımı enfeksiyonu, 4 atakta (%6) SSS enfeksiyonu bulguları, 2 atakta dissemine fungal enfeksiyon bulguları mevcut idi (Şekil 9).

Şekil 9 : İFE saptanan olgularda klinik tablo



Alt solunum yolu enfeksiyon bulgusu olan atakların 22'sinde (%50) nodül, 15'inde (%34.1) buzlu cam dansitesi, 9'unda (%20.5) konsolidasyon, 3'ünde (%6.8) konsolidasyon alanında kavitasyon, 1'inde (%2.3) halo bulgusu gözlemlendi (Şekil 10).

Şekil 10: Alt solunum yolu enfeksiyonu olanlarda akciğer görüntüleme bulguları



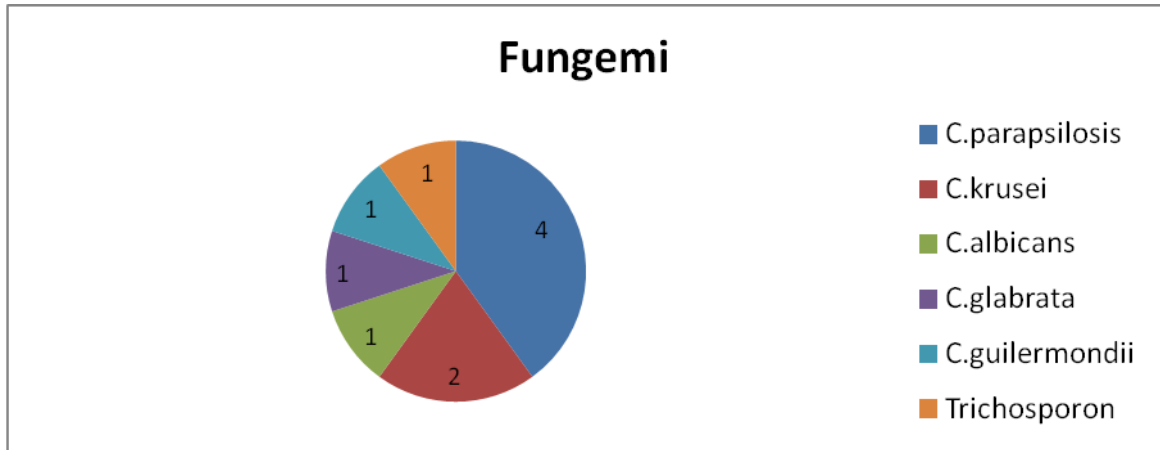
Sinonazal enfeksiyon bulgusu olan atakların 5'inde akut lokalize ağrı, 4'ünde burunda ülser, 17'sinde sinus duvarında erozyon, 1'inde sert damakta siyah nekrotik lezyon saptandı.

SSS enfeksiyonu olan atakların 1'inde fokal nöbet, 3'ünde mental değişiklik, 1'inde görüntüleme fokal lezyon saptandı.

Dissemine fungal enfeksiyon 2 atakta mevcut idi. Hastaların 2'sinde görüntüleme yöntemlerinde karaciğer ve dalakta hedef hücre (boğa gözü) görünümü gözlemlendi.

On hastanın kan kültüründe maya üredi. Bunların 4'ü *C. parapsilosis*, 2'si *C. krusei*, 1'i *C. albicans*, 1'i *C. glabrata*, 1'i *C. guilermoidii*, 1'i *Trichosporon* idi (Şekil 11).

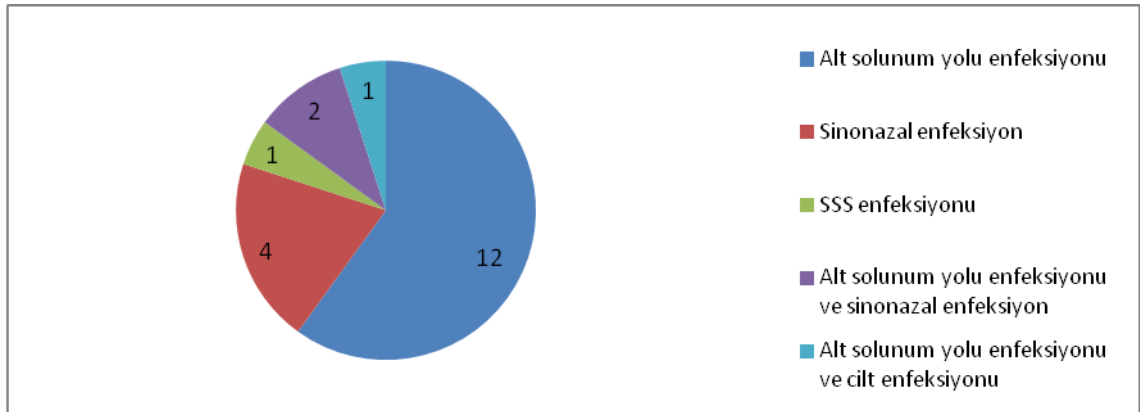
Şekil 11 : Kan kültüründe maya üreyen hastalarda etkenlerin dağılımı



Üç (%1.2) hastada da idrar kültüründe maya (iki olguda *C. albicans*, bir olguda *Trichosporon*) üremesi saptandı.

Küf enfeksiyonu düşünülen 21 hasta mevcut idi. Bunların 1'i kanıtlanmış İFE olup beyin abse drenajında *A. fumigatus* üremişti. Bu hastada fungemi de saptanmıştı. Küf enfeksiyonu düşünülen yirmi atak ise yüksek olasılıklı İFE grubundan olup, bunlardan birinin sinus aspiratında *A. flavus* üremesi oldu. Yirmi hastanın 12'si alt solunum yolu enfeksiyonu, 4'ü sinonazal enfeksiyon, 2'si akciğer ve sinonazal enfeksiyon birlikte, 1'i akciğer ve cilt enfeksiyonu, 1'i SSS enfeksiyonu idi (Şekil 12).

Şekil 12: Küf enfeksiyonu düşünülen hastaların klinik dağılımı



Atakların %70'inde (47 atak) serumda galaktomannan antijeni bakılmıştı. Bakılanların %36'sı (17) pozitif, %64'ü (30) ise negatif idi.

Çalışmamızda kanıtlanmış İFE olan 10 çocuktan 5'inde galaktomannan antijeni çalışılmıştı. Bunlardan birinde kanda *C. parapsilosis* üremesine rağmen test pozitifdi. Yalancı pozitiflik oranı %20 olarak saptandı. Bir hastada kanda *C. krusei* üremesi, beyin absesi drenaj materyalinde de *A. fumigatus* üremesi vardı. Bu hastada galaktomannan testi negatif idi. Galaktomannan bakılan diğer üç hastada kan kültürlerinde maya üremesi vardı ve galaktomannan test sonuçları negatif bulundu. Yüksek olasılıklı İFE olgularında 20 olgudan 19'unda kanda galaktomannan testi çalışılmış ve 16'sında pozitif bulunmuştu. Testin duyarlılığı %84.2 idi. Testin negatif bulunduğu üç olgudan birinin sinüs aspirat materyalinde *A. flavus* üremesi vardı, ikisinde de sinüs aspirat materyallerinin mikroskopik incelemelerinde mantar hifleri görülmüştü.

İnvaziv fungal enfeksiyonların 10'unda kan kültüründe maya üremesi oldu. Küf enfeksiyonu düşünülen ise 1'i kanıtlanmış, 20'si yüksek olasılıklı 21 hasta mevcut idi. Hastaların birinde hem SSS'inde küf üremesi hem de kan kültüründe maya üremesi vardı. Bu olgu sınıflandırma dışı bırakıldığında maya üremesi olan ve küf enfeksiyonu düşünülen hastaların karşılaştırılması incelendi. Küf enfeksiyonlarında nötrofil sayısı ortancası daha düşük, nütropeni süresi daha uzun, CRP ortancası istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Kan kültüründe maya üreyen grupta KİT varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı. (Tablo 6).

Tablo 6 : Maya ve küf enfeksiyonu düşünülen kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İFE'lerin özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Maya n=9	Küf n=20	p
Cinsiyet (Kız/Erkek)	6(%66.7)/3(%33.3)	10(%50)/10(%50)	0.45
Yaş (Ortanca)	5	9.5	0.14
Nötrofil sayısı (Ortanca/mm ³)	1200	250	0.002
Nötropeni süresi (Ortanca/gün)	0	31	0.01
CRP (Ortanca/mg/dl)	60	195	0.02
KİT varlığı	3 (%33.3)	1 (%5)	0.04
Uzun süreli antibiyotik kullanımı	7 (%77.8)	18 (%90)	0.37
Steroid kullanım	4 (%44.4)	14 (%70)	0.18
Mukozit varlığı	6 (%66.7)	13 (%65)	0.93
Santral venöz kateter varlığı	6 (%66.7)	7 (%35)	0.11
TPN	5 (%55.6)	10 (%50)	0.78
Eşlik eden bakteriyemi	5 (%55.6)	4 (%20)	0.05
Ölüm	3 (%33.3)	6 (%30)	0.85

Endoskopik sinus cerrahisi 3 hastada uygulanmış olup, ayrıca 1 hastada beyin abse drenajı, 1 hastada da cilt biyopsisi yapılmıştır. Beyin abse drenajı yapılan hasta; KML tanısı ile takipli 7 ay önce KİT yapılmış, sonrasında gelişen kronik GVHD nedeni ile sırasıyla siklosporin, mikofenolat mofetil ve infliksimab (TNF- α inhibitörü) başlanmıştı. Tedavisinin 2. ayında motor afazi gelişen hastanın beyin BT'sinde sol frontal lobda beyin apsesi saptandı. Abse drenaj materyalinde 45° dik dallanan küf hücresi görüldü. Antibiyotik tedavisine vorikonazol eklendi. Kültüründe *A.fumigatus* üredi. İmmünesupresif tedavileri kesildi. Altı gün sonra baş ağrısı şikayeti olan hastanın beyin BT'sinde tekrar abse saptandı. Cerrahi olarak boşaltıldı. Kültürde tekrar *A.fumigatus* üremesi saptandı. Ateşsiz 10 günden sonra tekrar ateşlenen hastanın beyin BT'sinde abse yineledi. Cerrahi olarak boşaltıldı ve dren yerleştirildi. Tekrarlayan

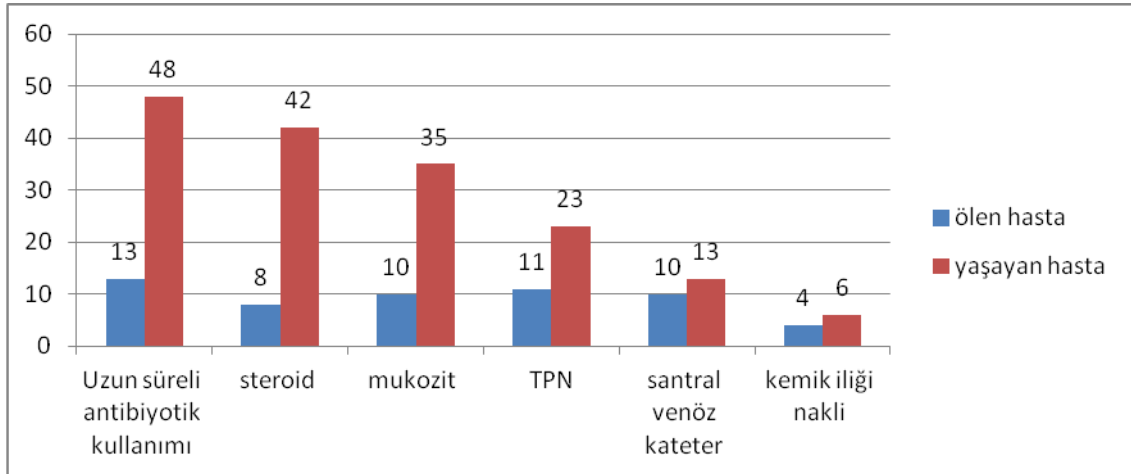
abseleri nedeni ile kurtarma tedavisi olarak caspofungin tedaviye eklendi. Ancak hastanın genel durumu kötüleşti, yoğun bakımda exitus oldu.

İFE için tedavide 47 atakta (%70.1) L-AmB, 30 atakta (%44.8) vorikonazol, 16 atakta (%23.9) caspofungin kullanıldı. Antifungal tedavi süresi 3-50 gün olup ortanca 17 gün idi. Flukonazol 27 (%40.3) hastaya kullanılmış olup 21 hastaya mukozit olduğu için, KİT yapılan 6 hastaya da profilaksi amaçlı başlanmıştı. İkili kombine tedavi 8 hastada kullanılmış olup bunlardan, 4'ü ambizom+vorikonazol, 4'ü caspofungin+vorikonazol idi.

İFE saptanan 67 atakta 14 hasta öldü. Mortalite oranı %20.9 idi. Ölen hastaların 4'ü kanıtlanmış İFE grubundan olup, 6'sı yüksek olasılıklı İFE grubundan, 4'ü de olası İFE grubundan idi (Tablo 9). İnvaziv aspergillus enfeksiyonlarındaki mortalite oranı ise %30 idi. İnvaziv kandida enfeksiyonlarındaki mortalite oranı ise %33.3 idi.

İFE sonunda ölen grup ile yaşayan grubun risk faktörleri karşılaştırıldı (Tablo 5). Sonuçta SVK varlığı, KİT yapılması, TPN uygulanması, ateş süresinin daha uzun, CRP ortancasının daha yüksek olması ve kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İFE olması mortaliteyi artıran etkenler olarak saptandı (Şekil 13).

Şekil 13 : İFE sonunda yaşayan ve ölen hastaların risk faktörlerine göre karşılaştırılması



Tablo 7 : İFE sonunda yaşayan ve ölen hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

İFE (n=67)	Ölen (n=14)	Yaşayan (n=53)	P
Cinsiyet (Kız/Erkek)	7/7	30/23	0,88
Yaş (Ortanca)	9 (1-17)	7 (2-18)	0,91
Nötrofil sayısı (Ortanca/mm ³)	300 (0-3100)	200 (0-6100)	0.41
Nötropeni süresi (Ortanca/gün)	23.5 (0-130)	12 (0-157)	0.31
Ateş süresi (Ortanca/gün)	7 (2-15)	5 (3-15)	0,04
Tedavi süresi (Ortanca/gün)	18.5 (3-47)	17 (5-50)	0,56
CRP (Ortanca/mg/dl)	284 (46-535)	105 (2-461)	0,002
Uzun süreli antibiyotik kullanımı	14 (%92.9)	48 (%90.6)	1
Steroid kullanımı	8 (%57.1)	42 (%79.2)	0,16
Mukozit varlığı	10 (%71.4)	35 (%66)	1
SVK varlığı	10 (%71.4)	13 (%24.5)	0,003
(Remisyon/Remisyonunda olmayan)	1 (%9.1) / 10 (%90.9)	11 (%23.9) / 35 (%76.1)	0.42
Agresif tedavi/Agresif olmayan tedavi	13 (%100) / 0	41 (%87.2) / 6 (%12.8)	0.32
KİT varlığı	5 (%35.7)	5 (%9.4)	0,02
TPN kullanımı	11 (%78.6)	43 (%43.4)	0.03
Fungemi varlığı	4 (%28.6)	6 (%11.3)	0.19
Maya varlığı	4 (%28.6)	8 (%15.1)	0.25
Küf varlığı	7 (%50)	14 (%26.4)	0.11
Alt solunum yolu enfeksiyon bulgusu	8 (%57.1)	36 (%67.9)	0.53
Kanıtlanmış/Yüksek olasılıklı İFE	10 (%71.4)	20 (%37.7)	0,02

Multivariate regresyon analizi ile yapılan değerlendirilmede sadece TPN uygulanmasının istatistiksel olarak anlamlı derecede mortaliteyi arttırdığı tesbit edildi (p=0.01) (Tablo 8).

Tablo 8: İFE gelişimi için risk faktörlerinin multivariate analizi

	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>%95CI</i>
TPN	0.01	16.5	1.8-154.5
SVK	0.12	4.5	0.7-31.4
KİT	0.16	6.8	0.5-99.2
Ateş süresi	0.18	1.2	0.9-1.6

Tablo 9 : Ölen hastaların özellikleri

	Yaş(yıl) Cinsiyet	Tanı	Nötrofil sayısı (mm ³)	Nötrope ni süresi (gün)	Ateş süresi (gün)	KİT	SVK	TP N	Lezyon yeri	Patojen	Eşlik eden bakteriyemi	Tedavi	IFE sınıflandırma
1	7/Erkek	Lenfoma	300	130	10	Yok	Var	Var	Fungemi	<i>C.parapsilosis</i>	Yok	L-Amb, CSP	Kanıtlanmış İFE
2	1/Erkek	SSS tümörü	1200	Yok	7	Yok	Yok	Var	Fungemi	<i>C.albicans</i>	Yok	L-Amb	Kanıtlanmış İFE
3	5/Erkek	Talasemi Major	3100	Yok	3	Var	Var	Yok	Fungemi	<i>C.parapsilosis</i>	Var	L-Amb	Kanıtlanmış İFE
4	13/Kız	KML	300	30	5	Var	Var	Var	Beyin absesi, Fungemi	<i>A.fumigatus, C.crusei</i>	Yok	VRC, CSP	Kanıtlanmış İFE
5	17/Erkek	Lenfoma	400	61	5	Yok	Yok	Var	Beyin	–	Yok	L-Amb	Yüksek olasılıklı İFE
6	10/Kız	Aplastik Anemi	200	100	8	Yok	Var	Var	Akciğer,Cilt	–	Yok	L-Amb, VRC,CSP	Yüksek olasılıklı İFE
7	7/Erkek	Solid tümör	300	17	15	Yok	Yok	Var	Akciğer,Sinus	–	Yok	L-Amb, VRC	Yüksek olasılıklı İFE
8	11/Kız	ALL	400	30	10	Var	Var	Var	Akciğer	–	Yok	L-Amb, VRC	Yüksek olasılıklı İFE
9	8/Erkek	ALL	100	7	5	Yok	Var	Yok	Akciğer	–	Yok	L-Amb	Yüksek olasılıklı İFE
10	4/Kız	AML	380	32	7	Yok	Var	Var	Akciğer	–	Var	L-Amb,VRC, CSP	Yüksek olasılıklı İFE
11	15/Erkek	ALL	20	10	6	Var	Var	Yok	Akciğer,Sinus,Beyin	–	Yok	VRC, CSP	Olası İFE
12	3/Kız	AML	400	110	7	Yok	Yok	Var	Akciğer	–	Yok	L-AMB	Olası İFE
13	15/Erkek	ALL	0	16	8	Yok	Var	Var	Sinus	–	Yok	L-AMB	Olası İFE
14	13/Kız	Aplastik anemi	0	15	5	Var	Var	Var	Akciğer	–	Yok	L-AMB, VRC	Olası İFE

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda hastanemiz çocuk hematoloji-onkoloji servisinde Ocak 2010-Aralık 2011 tarihleri arasındaki iki yıllık dönemde yatarak tedavi gören hematolojik ve/veya malign hastalığı olan 253 hasta 928 febril atak geçirdi. Bu hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendiğinde 56 hastanın 67 febril atağında son EORTC kriterlerine göre İFE saptandı. Buna göre çalışmamızda İFE insidansı %7.2 olarak bulundu. Kanıtlanmış İFE %1.2, yüksek olasılıklı İFE %2 ve olası İFE %4 oranında gözlemlendi. Çocuk yaş grubunda hematoloji-onkoloji hastalarında İFE'leri araştıran az sayıda çalışma vardır. Kobayashi ve arkadaşları (124) Japonya'da 1997-2006 yılları arasında hematolojik ve malign hastalığı olan çocuklarda İFE'leri araştırdıkları çalışmada 334 hastanın 23'ünde (%6.9) İFE saptadılar. Bunların %1.2'si kanıtlanmış, %3'ü yüksek olasılıklı ve %2.7'si olası İFE idi. Benzer şekilde Şili'de Villarroel ve ark. (122) Haziran 2004-Ekim 2006 tarihleri arasında kanser tedavisi görüp febril nötropeni atakları nedeni ile hastaneye yatan çocuklarda 604 atağın 35'inde (%5.8) İFE saptadılar. Bunların %1.2'si kanıtlanmış, %1.6'sı yüksek olasılıklı ve %3'ü ise olası fungal enfeksiyondu. Rosen ve ark. (125) kanserli çocuklarda 11 yıllık izlemde fungal enfeksiyonu %4.9 olarak buldular, ancak Rosen ve ark.nın çalışması İFE yanında mukozal enfeksiyonu olan hastaları da içeriyordu. En son Mor ve ark. (126) İsrail'de 1998-2006 yılları arasında hematoloji-onkoloji servisinde yatan KİT yapılanlar dahil kanserli çocuklarda en son EORTC kriterlerine göre İFE insidansını çalışmamızdaki gibi %7.2 olarak buldular. Bunların %21.3'ü kanıtlanmış İFE, %24'ü yüksek olasılıklı, %54.7'si olası İFE idi. Çalışmamızda bulduğumuz %7.2 İFE oranı çocuklarda yapılan diğer çalışmalarda bulunan oranlarla uyumludur.

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda tanıda güçlükler vardır. Klinik semptomlar genellikle spesifik değildir. Doku örneklerinde fungal patojenlerin histopatolojik tanımlanması ve steril alanlardan alınan kültürlerde fungal üreme kesin tanıyı sağlar, ancak İFE riski yüksek olan hematoloji-onkoloji hastalarında invaziv girişimlerin yapılması genellikle trombositopeni ve kanama komplikasyonları riski nedeni ile mümkün olamamaktadır. Özellikle klinik semptomlar eşlik ettiğinde kan kültüründe üreme IC için tanıda altın standarttır. Ancak biyopsi ile gösterilmiş dissemine kandida enfeksiyonu olan hastaların bile %50 kadarında kan kültüründe kandida ürememektedir

(100). İnvaziv aspergilloziste kesin tanı daha da güçtür. İnvaziv aspergilloziste kan kültürlerinde genellikle üreme olmamaktadır. İnvaziv aspergillus enfeksiyonlarında tanı daha çok toraks BT ve serum galaktomannan incelemeleri yardımı ile konulmaktadır (62). Çalışmamızda da kanıtlanmış fungal enfeksiyon oranı literatürle uyumlu şekilde düşüktü (%1.2). Kanıtlanmış olguların tamamını kan kültüründe maya üremesi olan olgular oluşturuyordu. Yalnızca bir olguda beyin absesi drenaj materyalinde *A. fumigatus* üremesi ile kanıtlanmış İA tanısı konuldu. Bu olguda ayrıca kan kültüründe kandida üremesi de oldu. Diğer İA olguları ise BT ve serum galaktomannan testleri ile tanı konulan yüksek olasılıklı İA olguları idi.

İnvaziv fungal enfeksiyon saptanan hastalarımızın ortanca yaşı 8 yaş idi. Benzer hasta populasyonunu çalışan Villarroel ve ark.'nın (122) çalışmasında da ortalama yaş 8 yaş olarak bulunmuştur. Çalışmamızda altta yatan hastalıkların çoğunluğunu literatürle uyumlu şekilde ALL ve AML olan hastalar oluşturuyordu (122, 124, 126).

Kanserli hastalarda kemoterapi sonucu gelişen nötropeni ve mukozit, sistemik kortikosteroidlerin kullanımı, radyasyon sonucu doku hasarı, KİT, GVHD gelişmesi, mukozal bütünlüğü bozan tümörler, özellikle bir haftadan uzun süre geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, SVK varlığı, TPN ile beslenme İFE gelişimi için risk faktörleridir ve en sık etkenler kandida ve *Aspergillus* suşlarıdır (122, 127, 128).

Bizim çalışmamızda da atakların %80.6'sında nötropeni ve %43.3'ünde derin nötropeni vardı. Nötropeni süresi atakların %83.3'ünde on günün üzerinde idi. Yine atakların %91'inde uzun süreli antibiyotik kullanımı, %74.6'sında steroid kullanımı, %67.2'sinde mukozit, %34.3'ünde SVK vardı. Atakların 34'ünde (%50.7) TPN uygulanmış idi. Atakların 5'ine CMV enfeksiyonu eşlik ediyordu. Eşlik eden bakteriyemi atakların 15'inde (%22.4) mevcut idi. Atakların %14.9'u KİT alan hastalarda gelişti ve %80.6 kadar olgu agresif kemoterapi almıştı. Öncesinde mukozit ya da profilaksi amacı ile flukonazol kullanımı atakların %40.3'ünde mevcuttu.

İnvaziv kandida enfeksiyonları kateter ilişkili kandidemi şeklinde veya kandideminin eşlik ettiği ya da etmediği tek organ tutulumu veya dissemine enfeksiyon şeklinde görülebilir. En sık tutulan organlar kalp, akciğerler, beyin, göz, böbrekler, karaciğer ve dalaktır (2, 104, 129). Kandida son zamanlarda kan akımı enfeksiyonlarının 4. sıklıkta saptanan etkeni olmuştur (129). Çalışmamızda da

kanıtlanmış İFE olan 10 hastadan biri hariç tümünü kanda *Candida* suşları üreyen hastalar oluşturuyordu. Diğer hasta da kanda *Trichosporon* üredi. Kanda *C. krusei* üreyen bir hastada aynı zamanda beyin absesi vardı ve beyin absesi drenaj materyalinde *A. fumigatus* üredi.

C. albicans invaziv kandidiazis/kandidemili hastalarda en sık izole edilen suş iken son yıllarda proflaktik azol kullanımı sonucu başta *C. parapsilosis* olmak üzere albicans dışı *Candida* suşları artmaktadır (129, 130, 131), Pfaller ve ark (131) çocuklarda kan akımı enfeksiyonlarında %50 ile en sık *C. albicans*, %28.5 *C. parapsilosis*, %12.9 *C. tropicalis*, %2 *C. glabrata* ve %0.8 *C. krusei* izole edildiğini bildirmişlerdir. Hematolojik hastalarda proflaktik azol kullanımının sık olması sonucu *C. albicans* sıklığı azalmaktadır. Bu konuda çocuklarda yapılmış az sayıda çalışma vardır. Castagnola ve ark (132) KİT yapılmış çocuklar dahil kanserli çocuklarda kan kültürlerinde üreyen 26 *Candida* suşunun %54'ünün albicans dışı suşlar olduğunu saptamışlardır. Kobayashi ve ark'nın (124) çalışmasında sadece iki hastada fungemi saptanmış ve bunların birinde *C. albicans*, diğerinde *C. krusei* üremiştir. Mor ve ark (126) ise pediatrik onkoloji hastalarında İFE'leri araştırdıkları çalışmalarında 6 hastada *C. albicans*, 9 hastada albicans dışı *Candida* suşları ürediğini bildirmişlerdir. Bunların çoğunluğunu *C. tropicalis* oluşturmaktadır. Bizim çalışmamızda albicans dışı *Candida* üremesi *Candida* üremelerinin %88.8'ini oluşturmaktadır ve diğer çalışmalara göre daha da yüksek bir oran oluşturmaktadır. Castagnola ve ark.nın (132) çalışması Ocak 2002-Aralık 2003 döneminde izlenen kanser hastalığı veya KİT yapılan çocukları içermektedir. Kobayashi ve ark.nın (124) çalışması Ocak 1997-Aralık 2006 döneminde izlenen hematolojik ve malign hastalığı olan çocukları, Mor ve ark.nın (126) çalışması da yine 1998-2006 yılları arasında izlenen hematolojik hastalığı ve malignansisi olan hastaları ve KİT yapılan çocukları içermektedir. Bizim çalışmamız benzer hasta grubunda yapılmıştır, ancak 2010-2012 yıllarının içermektedir. Çalışmamızda bulduğumuz yüksek oranda albicans dışı suşların oranı son yıllarda albicans dışı suşlarda daha da artış olduğunun göstergesi olabilir. Ampirik antifungal tedavi planlanırken bu durumun göz önüne alınması prognoz açısından önemli olabilir. Çalışmamızda albicans dışı *Candida* suşları arasında en sık saptanan literatürle uyumlu olarak *C. parapsilosis*'di. *C. parapsilosis* çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür ve özellikle yenidoğanlarda ve kateteri olan hastalarda daha sık bildirilmektedir (94, 133).

Çalışmamızda da kanda *C. parapsilosis* üreyen olguların tümünde SVK mevcuttu.

Çalışmamızda fungemisi olan 10 hastanın %70'inde SVK, %60'ında flukonazol kullanımı vardı. SVK olmayan üç olgunun birinde *C. albicans*, diğerinde ise *C. Glabrata*, birinde *C. krusei* üremesi oldu.

Olası fungal enfeksiyon tanısı alan iki olguda KC'de dissemine kandidiazis ile uyumlu görüntüleme bulgusu vardı. Böylece İFE olarak değerlendirilen 67 atakdan 12'sinde maya enfeksiyonu (11'inde *Candida*, 1'inde *Trichosporon*) tanısı konuldu. Kandidemili hastalardan birinde *Aspergillus* beyin absesi de saptandı. Bu hasta KİT yapılmış olan ve GVHD gelişmiş olan KML tanılı bir hasta idi. Siklosporin, mikofenolat, mofetil ve TNF- α inhibitörü tedavileri almıştı.

Yüksek olasılıklı İFE olarak değerlendirilen 20 olguda ise radyolojik tetkikler, galaktomannan tetkiki ve histolojik incelemelerle küf enfeksiyonu tanısı konuldu. Bu olgulardan 16'sında galaktomannan testi pozitifdi. Galaktomannan negatif olan bir olgunun sinüs aspirasyon materyalinde *A. flavus* üredi. Diğer üç olguda ise cilt ya da sinüs aspirasyon materyalinin incelenmesinde mantar hifleri görüldü. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE'li hastalar değerlendirildiğinde atakların %66.6'sinin *Aspergillus* suşlarına, %30'sının *Candida* suşlarına bağlı geliştiği görüldü, %3.4'ünde hem İA, hem de İC enfeksiyonu saptandı.

İnvaziv kandidiazis çocuklarda İFE'lerde en sık neden iken son yıllarda otopsi verileri İA'in en sık İFE etkeni olduğunu göstermiştir (4). Bu durumda *Candida* enfeksiyonlarının profilaktik tedavilerle azaltılması, ayrıca HRCT ve galaktomannan testi gibi tetkiklerle *Aspergillus* enfeksiyonlarının daha çok tanı alıyor olması bu sonuçta rol oynayabilir. Çalışmamızda da İFE ataklarında en sık tanımlanan etken *Aspergillus* olmuştur.

İnvaziv *Aspergillus* enfeksiyonları daha çok şiddetli ve uzun süreli nötropenisi olanlarda gelişir ve özellikle malign kan hastalığı olanlar, kemik iliği aplazisi olanlar, KİT ve organ transplant alıcılarında görülür (4). Steroid tedavisi alanlar da risk altındadır. Çalışmamızda da küf enfeksiyonu saptanan hastalarda nötropeni derinliği ve süresi maya üremesi olanlara göre daha fazla olarak tesbit edildi. Ayrıca küf düşünülen hastaların %70'inde steroid kullanımı mevcut idi.

Aspergillus genellikle inhalasyon yolu ile alınır ve olguların büyük çoğunluğunu pulmoner aspergillozlu olgular oluşturur (4). Akciğer olgularını cilt ve sinüs hastalığı

izler. SSS'ne yayılım da olabilir (2, 4, 70, 126). Çalışmamızda da küf düşünülen 20 hastanın 12'si alt solunum yolu enfeksiyonu, 4'ü sinonazal enfeksiyon, 2'si akciğer ve sinonazal enfeksiyon birlikte, 1'i akciğer ve cilt enfeksiyonu, 1'i SSS enfeksiyonu idi.

Aspergillus olgularında genellikle tanıda güçlük çekilir. Kan kültürlerinde çoğunlukla üreme olmamaktadır. Bronkoalveolar lavaj, biopsi gibi invaziv işlemler trombositopeni, kanama riski gibi nedenlerle malign hastalığı olan çocuklarda sıklıkla uygulanamamaktadır. Aspergillusların hücre duvarının bir komponenti olan galaktomannan fungal üreme ya da doku invazyonu sırasında çevre ortama salınır. FDA 2003'de galaktomannan EIA testini (Platelia Aspergillus EIA) erişkin hastalarda İA tanısı için onaylamıştır (107). Test Avrupa'da da onaylıdır ve 2008'de EORTC, Aspergillus için plazma, serum, BAL sıvısı veya BOS'da galaktomannan antijeni saptanmasını mikolojik kriter olarak kabul etmiştir. Ancak özellikle süt çocukları ve kronik granülomatöz hastalığı olan çocuklar gibi nötropenisi olmayan çocuklarda galaktomannan-ELISA testinin sensitivitesi daha düşük bulunmuştur. Piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanik asit gibi beta laktam antibiyotiklerin kullanımı, diyetteki galaktomannan, süt çocuklarının barsak mikroflorasında bulunan Bifidobacteria'ların lipoteikoik asitleri ile çapraz reaksiyon gibi nedenlerle %5-10 arasında yalancı pozitiflikler, antifungal ilaçların kullanımı ve fungal yükün düşük olmasına bağlı yalancı negatiflikler olabilir (2, 66, 67, 70, 107). Gerçi son yıllarda yapılan çalışmalardan birinde malign hastalığı olan ve kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İA olan çocuklarda GM testinin sensitivitesi %65.7, spesifisitesi %87.2 olarak bulunmuştur (75). Pfeifer ve ark. (76) galaktomannan tetkiki ile İA tanısı konusunda yaptıkları meta analizde testin hematolojik malignitesi olanlarda veya KİT yapılanlarda solid organ transplantı yapılanlara göre daha faydalı olduğunu buldular. Yaş gruplarına göre incelediklerinde çocuklarda testin sensitivitesi ve spesifisitesinin sırasıyla %89 ve %85, erişkinlerde %62 ve %87 olduğunu bildirdiler. Steinbach ve ark (77) çalışmasında da KİT yapılan çocuklarda galaktomannan testinin spesifisitesi %97.5 olarak bulunmuştur. Lösemide İnfeksiyonlar üzerine 4. Avrupa Konferansında (ECIL-4) hematolojik malignansisi olan / KİT yapılan çocuklarda serum galaktomannan invaziv küf enfeksiyonunu taramak için kullanıldığında sensitivite ve spesifisitesinin erişkinlerde gözlenen benzer olduğu bildirilmiş ve 3-4 günde bir tarama testi olarak önerilmiştir. Çalışmamızda kanıtlanmış İFE olan 10 çocuktan 5'inde galaktomannan antijeni

çalışılmıştı. Bunlardan birinde kanda *C. parapsilosis* üremesine rağmen test pozitifdi. Bir hastada kanda *C. krusei* üremesi, beyin absesi drenaj materyalinde de *A. fumigatus* üremesi vardı. Bu hastada galaktomannan testi negatif idi. Galaktomannan bakılan diğer üç hastada kan kültürlerinde maya üremesi vardı ve galaktomannan test sonuçları negatif bulundu. Yüksek olasılıklı İFE olgularında 20 olgudan 19'unda kanda galaktomannan testi çalışılmış ve 16'sında pozitif bulunmuştu. Testin negatif bulunduğu üç olgudan birinin sinüs aspirat materyalinde *A. flavus* üremesi vardı, ikisinde de sinüs aspirat materyallerinin mikroskopik incelemelerinde mantar hifleri görülmüştü. Çalışmamızda galaktomannan testinin duyarlılığı (%84.2) ve yalancı pozitiflik oranları (%20) literatürle uyumludur. Ancak çalışmamızda olanakların kısıtlı olması, her zaman test kiti bulunmaması nedeni ile tüm hastalarda galaktomannan çalışılmadı ve test İFE açısından tarama testi olarak kullanılmadı. Ancak İFE düşünüldüğünde kit olduğu dönemlerde çalışılabilirdi. Test tüm olgularda çalışılabilseydi ve tarama testi olarak da kullanılabilseydi muhtemelen daha fazla vaka yüksek olasılıklı İA tanısı alacaktı.

Akciğer tomografisi İFE tanısında diğer bir önemli tanı aracıdır. Erişkinlerde halo ve hava-hilal bulgusu sıktır ve spesifik olmasa da yüksek oranda küf enfeksiyonunu düşündürür. Pulmoner aspergillozlu erişkin vakaların %50'sinde kavitasyon, %40'ında hava-hilal belirtisi görülmektedir (66, 67). Ancak çocuklarda CT bulguları daha az spesifiktir. Çocuklarda segmental ve multilobar konsolidasyon, periferik infiltrasyonlar, çok sayıda küçük nodüller ve periferik büyük nodüller sıktır, ancak halo bulgusu nadirdir (68, 70, 107). Burgos ve ark (4) invaziv pulmoner aspergillozlu çocuklarda en sık radyolojik bulgunun %34.6 oranı ile nodüller olduğunu, hava-hilal belirtisinin çocukların sadece %2.2'sinde, halo bulgusunun %11'inde, kavitasyonun ise %24.5'inde görüldüğünü bildirdiler. Ancak çocuklarda da yaş gruplarına ve altta yatan hastalığa göre radyoloji bulguları değişebilmektedir. Küçük çocuklarda nodüller daha az sıklıkta görülebilmektedir (134). Kanseri çocuklarda invaziv pulmoner aspergillozlu hastaların %43'ünde CT'de kavitasyon görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (135).

Çalışmamızda da pediatrik yaş grubunu içeren çalışmalara benzer şekilde pulmoner enfeksiyonlu çocuklarda görülen en sık radyoloji bulgusu nodül idi. Alt solunum yolu enfeksiyon bulgusu olan atakların 22'sinde (%50) nodül, 15'inde (%34.1) buzlu cam

dansitesi, 9'unda (%20.5) konsolidasyon, 3'ünde (%6.8) konsolidasyon alanında kavitasyon, 1'inde (%2.3) halo bulgusu gözlemlendi

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda mortalite oranı yüksektir. Erişkinlerde %40-45'e dek çıkabilmektedir. Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda İFE'de mortalite Castagnola ve ark.nın (132) çalışmasında %28 olarak, Kobayashi ve ark.nın (124) çalışmasında daha da yüksek olup %48.2 olarak bulunmuştur.

İnvaziv aspergilloziste de mortalite oranı İC'e göre daha yüksek olarak bildirilmektedir (130). Burgos ve ark.nın (4) çalışmasında İA'lı çocuklarda mortalite oranı %52.5 olarak saptanmıştır. Saghrouni ve ark.nın (70) çalışmasında da İA'de mortalite %64.2'dir. Ancak Mor ve arkadaşları (126) kanserli çocuklarda invaziv maya enfeksiyonlarda %20, invaziv küf enfeksiyonlarında da yine %21.7 mortalite bildirdiler. Moran ve ark çalışmasında da IC için mortalite oranı %36 civarındadır (136). Çalışmamızda 56 olgunun 67 İFE atağında 14 olgu kaybedildi ve mortalite Mor ve ark çalışmasına benzer şekilde %20.9 olarak bulundu. Sadece kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı olgular değerlendirildiğinde invaziv aspergillus enfeksiyonlarındaki mortalite oranı ise %30, invaziv kandida enfeksiyonlarındaki mortalite oranı ise %33.3 idi. Bu da Moran ve ark çalışması ile uyumlu idi.

Yaşayanlar ve ölenler karşılaştırıldığında ölenlerde yaşayanlara göre ateş süresi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun, CRP ortanca düzeyi daha yüksek idi. KİT yapılması, SVK varlığı, TPN uygulanması ve kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İFE sayısı da ölenlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla idi. Multiivariate logistik regresyon analizinde TPN uygulanmasının mortaliteyi arttıran bir risk faktörü olduğu tesbit edildi. Burgos ve ark (4) yaptığı çalışma da da KİT varlığı İA gelişimi için mortalite üzerinde etkili bulunmuştur. Steinbach ve ark (67) yaptığı çalışmada ise altta yatan hastalığın ALL ve AML olması mortalite üzerinde etkili bulunmuştu.

Sonuç olarak hematolojik hastalığı ve malignitesi olan çocuklarda İFE'leri araştırdığımız çalışmamızda İPA'nın en sık görülen klinik hastalık tablosu olduğunu, bunu sinonazal enfeksiyonların ve daha sonra da kandideminin izlediğini saptadık.

İFE düşünülen hematolojik/onkolojik hastalığı olan çocuklarda solunum sistemine yönelik incelemelerin hızla yapılıp küfleri içerecek şekilde ampirik anti fungal tedavinin başlanması mortalitenin azaltılması açısından çok önemlidir.

İnvaziv kandida enfeksiyonlarında da *C. parapsilosis* başta olmak üzere albicans

dışı kandidalar çalışmamızda çok yüksek oranda saptanmıştır. Özellikle KİT yapılan ve SVK'i olan ve TPN alan hastalarda ampirik anti fungal tedavi başlarken bu durumun göz önüne alınması çok önemlidir. Ayrıca İFE'lerin tanısına yardımcı olacak galaktomannan testinin sürekliliğinin sağlanması ve tarama testi olarak kullanılması, beta glukon testlerinin de tanı amaçlı olarak kullanılabilmesi tanı ve tedavide sonuç olarak da mortalite oranlarının azaltılmasında faydalı olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 253 hasta 928 febril atak geçirdi. Bunlardan 56 hastanın 67 febril atağında son EORTC kriterlerine göre İFE saptandı.

2. Hastaların 32'si kız (%57) 24'ü (%43) erkek idi. Hastaların ortanca yaşı 8 yaş idi.

3. Çalışmadaki 56 hastanın 22'si ALL, 15'i AML, 4'ü aplastik anemi, 5'i lenfoma, 3'ü SSS tümörü, 3'ü solid tümör, 4 tanesi de diğer hastalık grubundan [HLH (2), KML (1), talasemi major (1)] idi.

4. Atakların 45'i (%67.2) remisyonda olmayan malignite (yeni tanı +relaps) , 12'si (%17.9) remisyonda olan hastalarda, 10'u (%14.9)'ü ise malignite olmayan grupta gelişti.

5. Çalışmamızda İFE insidansı %7.2 olarak bulundu. Kanıtlanmış İFE %1.2, yüksek olasılıklı İFE %2 ve olası İFE %4 oranında gözlemlendi.

6. Çalışmamızda da atakların %80.6'sında nötropeni ve %43.3'ünde derin nötropeni saptandı. Nötropeni süresi atakların %83.3'ünde on günün üzerinde idi. Antifungal tedavi öncesindeki nötropeni süresi ortancası 12 gün idi.

7. Atakların İFE gelişimi için bazı risk faktörlerine bakıldığında %91'inde uzun süreli antibiyotik kullanımı, %74.6'sında steroid kullanımı, %67.2'sinde mukozit, %50.7'sinde TPN uygulanması, %34.3'ünde SVK, %22.4'ünde eşlik eden bakteriyemi, %14.9'unda KİT var idi.

8. Atakların 54'ü (%80.6) agresif kemoterapi protokol tedavisi almış idi.

9. Çalışmamızda İFE saptanan olgularda en sık görülen klinik tablo invaziv pulmoner aspergillozis (%67) oldu. Bunu sinüs enfeksiyonları (%27) ve kan akımı enfeksiyonları (%14.9) izledi.

10. Atakların akciğer görüntüleme tetkiklerinde 22'sinde (%50) nodül, 15'inde (%34.1) buzlu cam dansitesi, 9'unda (%20.5) konsolidasyon, 3'ünde (%6.8) konsolidasyon alanında kavitasyon, 1'inde (%2.3) halo bulgusu gözlemlendi.

11. Atakların %70'inde (47 atak) serumda galaktomannan antijeni bakılmıştı. Bakılanların %36'sı (17) pozitif, %64'ü (30) ise negatif idi.

12. Çalışmamızda albicans dışı *Candida* üremesi *Candida* üremelerinin %88.8'ini oluşturmaktadır.

13. Küf düşünülen ise 1'i kanıtlanmış, 20'si yüksek olasılıklı 21 hasta mevcut idi. Bu grupta en sık görülen klinik tablo akciğer tutulumu idi.

14. Küf enfeksiyonlarında, nötropeni süresi ve derinliği daha fazla, CRP ortancası istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Kan kültüründe maya üreyen grupta ise KİT varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla saptandı.

15. İFE için tedavide 47 atakta (%70.1) L-AmB, 30 atakta (%44.8) vorikonazol, 16 atakta (%23.9) caspofungin kullanıldı. Antifungal tedavi süresi 3-50 gün olup ortanca 17 gün idi. Flukonazol 27 (%40.3) hastaya kullanılmış olup 21 hastaya mukozit olduğu için, KİT yapılan 6 hastaya da profilaksi amaçlı başlanmıştı.

16. İFE saptanan 67 hastanın 14'ü öldü. Mortalite oranı %20.9 olarak bulundu. İnvaziv aspergillus enfeksiyonlarındaki mortalite oranı ise %30, invaziv kandida enfeksiyonlarındaki mortalite oranı ise %33.3 idi.

17. İFE sonunda ölen grup ile yaşayan grubun bazı risk faktörleri karşılaştırıldığında; SVK varlığının, KİT yapılmasının, TPN uygulanmasının, ateş süresinin daha uzun, CRP ortancasının daha yüksek olmasının ve kanıtlanmış/yüksek olasılıklı İFE olmasının mortaliteyi artıran etkenler olduğu saptandı.

7. KAYNAKLAR

1. Lass-Florl C. Invasive fungal infections in pediatric patients: a review focusing on antifungal therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8: 127-35.
2. Dornbusch HJ, Manzoni P, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive fungal infections in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28: 734-7.
3. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis.* 2005; 41: 1232-9.
4. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics.* 2008; 121: e1286-94.
5. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: e56-93.
6. Wingard JR. Empirical antifungal therapy in treating febrile neutropenic patients. *Clin Infect Dis.* 2004; 39 Suppl 1: S38-43.
7. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the 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 (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis.* 2008; 46: 1813-21.
8. Castagnola E, Conte M, Parodi S, Papiro F, Caviglia I, Haupt R. Incidence of bacteremias and invasive mycoses in children with high risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49: 672-7.
9. Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 3398-409.
10. Ascioğlu 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: 7-14.
11. Akan H. Fungal infeksiyonlarda EORTC tanımları. *ANKEM Derg.* 2009; 23(Ek 2): 130-4.

12. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Bow EJ, Brown AE, Calandra T, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis*. 2002; 34: 730-51.
13. Rieger CT, Ostermann H. Empiric vs. preemptive antifungal treatment: an appraisal of treatment strategies in haematological patients. *Mycoses*. 2008; 51 Suppl 1: 31-4.
14. de Pauw BE. Between over- and undertreatment of invasive fungal disease. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1251-3.
15. de Pauw BE, Sable CA, Walsh TJ, Lupinacci RJ, Bourque MR, Wise BA, et al. Impact of alternate definitions of fever resolution on the composite endpoint in clinical trials of empirical antifungal therapy for neutropenic patients with persistent fever: analysis of results from the Caspofungin Empirical Therapy Study. *Transpl Infect Dis*. 2006; 8: 31-7.
16. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis*. 2005; 41: 1242-50.
17. de Pauw BE, Picazo JJ. Present situation in the treatment of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob Agents*. 2008; 32 Suppl 2: S167-71.
18. Maertens J, Deeren D, Dierickx D, Theunissen K. Preemptive antifungal therapy: still a way to go. *Curr Opin Infect Dis*. 2006; 19: 551-6.
19. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 402-9.
20. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Jr., Calandra TF, Edwards JE, Jr., et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 503-35.
21. Marr KA. Primary antifungal prophylaxis in hematopoietic stem cell transplant recipients: clinical implications of recent studies. *Curr Opin Infect Dis*. 2008; 21: 409-14.
22. Laniado-Laborin R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol*. 2009; 26: 223-7.
23. Meis JF, Verweij PE. Current management of fungal infections. *Drugs*. 2001; 61 Suppl 1: 13-25.

24. Wang JL, Chang CH, Young-Xu Y, Chan KA. Systematic review and meta-analysis of the tolerability and hepatotoxicity of antifungals in empirical and definitive therapy for invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54: 2409-19.
25. Arnold TM, Dotson E, Sarosi GA, Hage CA. Traditional and emerging antifungal therapies. *Proc Am Thorac Soc.* 2010; 7: 222-8.
26. Slain D, Rogers PD, Cleary JD, Chapman SW. Intravenous itraconazole. *Ann Pharmacother.* 2001; 35: 720-9.
27. Ernst EJ. Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy.* 2001; 21(8 Pt 2): 165S-74S.
28. Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of posaconazole against various pathogenic fungi. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18: 167-72.
29. Dinleyici EC. Pediatric invasive fungal infections: realities, challenges, concerns, myths and hopes. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9: 273-4.
30. Prasad PA, Coffin SE, Leckerman KH, Walsh TJ, Zaoutis TE. Pediatric antifungal utilization: new drugs, new trends. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 1083-8.
31. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet.* 2003; 362: 1142-51.
32. Carrillo-Munoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindos G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter.* 2006; 19: 130-9.
33. Kim R, Khachikian D, Reboli AC. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8: 1479-92.
34. Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol.* 2006; 9: 483-8.
35. Feldmesser M, Kress Y, Mednick A, Casadevall A. The effect of the echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*. *J Infect Dis.* 2000; 182(6): 1791-5.
36. Almyroudis NG, Sutton DA, Fothergill AW, Rinaldi MG, Kusne S. In vitro susceptibilities of 217 clinical isolates of zygomycetes to conventional and new antifungal agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51(7): 2587-90.
37. Shalit I, Shadkchan Y, Mircus G, Osherov N. In vitro synergy of caspofungin with licensed and novel antifungal drugs against clinical isolates of *Fusarium* spp. *Med Mycol.* 2009; 47(5): 457-62.

38. Saez-Llorens X, Macias M, Maiya P, Pineros J, Jafri HS, Chatterjee A, et al. Pharmacokinetics and safety of caspofungin in neonates and infants less than 3 months of age. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(3): 869-75.
39. Wiederhold NP, Lewis JS, 2nd. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8(8): 1155-66.
40. Walsh TJ, Dixon DM. Nosocomial aspergillosis: environmental microbiology, hospital epidemiology, diagnosis and treatment. *Eur J Epidemiol.* 1989; 5(2): 131-42.
41. Marr KA, Patterson T, Denning D. Aspergillosis. Pathogenesis, clinical manifestations, and therapy. *Infect Dis Clin North Am.* 2002; 16(4): 875-94, vi.
42. Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JM, Agarwal R. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36(7): 621-9.
43. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. *Aspergillus flavus*: an emerging non-fumigatus *Aspergillus* species of significance. *Mycoses.* 2009; 52(3): 206-22.
44. Blum MD, Wiedermann BL. *Aspergillus* infections. in Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases* 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:2550-60.
45. Steinbach WJ, Burgos A., *Aspergillus* and Aspergillosis. in Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL editors. *Textbook of Pediatric Infectious Disease.* 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2009: 2717-32.
46. Hajjeh RA, Warnock DW. *Aspergillus* species. in Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases.* 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003:1213-20.
47. Allam MF, Del Castillo AS, Diaz-Molina C, Navajas RF. Invasive pulmonary aspergillosis: identification of risk factors. *Scand J Infect Dis.* 2002; 34(11): 819-22.
48. 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.
49. Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 1998; 26(4): 781-803; quiz 4-5.
50. Muller FM, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr.* 2002; 161(11): 563-74.

51. Panda NK, Balaji P, Chakrabarti A, Sharma SC, Reddy CE. Paranasal sinus aspergillosis: its categorization to develop a treatment protocol. *Mycoses*. 2004; 47(7): 277-83.
52. Robinson MR, Fine HF, Ross ML, Mont EK, Bryant-Greenwood PK, Hertle RW, et al. Sino-orbital-cerebral aspergillosis in immunocompromised pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2000; 19(12): 1197-203.
53. van Burik JA, Colven R, Spach DH. Cutaneous aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 1998; 36(11): 3115-21.
54. Barst RJ, Prince AS, Neu HC. *Aspergillus* endocarditis in children: case report and review of the literature. *Pediatrics*. 1981; 68(1): 73-8.
55. Kleiman MB. Echocardiography in *Aspergillus* endocarditis. *Pediatrics*. 1982; 69(2): 252-3.
56. Dotis J, Roilides E. Osteomyelitis due to *Aspergillus* spp. in patients with chronic granulomatous disease: comparison of *Aspergillus nidulans* and *Aspergillus fumigatus*. *Int J Infect Dis*. 2004; 8(2): 103-10.
57. Demicco DD, Reichman RC, Violette EJ, Winn WC, Jr. Disseminated aspergillosis presenting with endophthalmitis. A case report and a review of the literature. *Cancer*. 1984; 53(9): 1995-2001.
58. Finer G, Greenberg D, Leibovitz E, Leiberman A, Shelef I, Kapelushnik J. Conservative treatment of malignant (invasive) external otitis caused by *Aspergillus flavus* with oral itraconazole solution in a neutropenic patient. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34(3): 227-9.
59. Aranoff SC. *Aspergillus*. in Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004:1016-8.
60. Suzuki K, Iwata S, Iwata H. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in a 9-year-old boy. *Eur J Pediatr*. 2002; 161(7): 408-9.
61. Ragosta KG, Clayton JA, Cambareri CB, Domachowske JB. Allergic bronchopulmonary aspergillosis masquerading as pulmonary tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(6): 582-4.
62. Stevens DA. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother*. 2002; 49 Suppl 1: 11-9.
63. Kim MJ, Lee KS, Kim J, Jung KJ, Lee HG, Kim TS. Crescent sign in invasive pulmonary aspergillosis: frequency and related CT and clinical factors. *J Comput Assist Tomogr*. 2001; 25(2): 305-10.

64. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol.* 2001; 19(1): 253-9.
65. Hauggaard A, Ellis M, Ekelund L. Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol.* 2002; 43(3): 292-8.
66. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis: disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24(4): 358-64.
67. Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(9): 1321-7.
68. Lehrnbecher T, Groll AH. Invasive fungal infections in the pediatric population. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(3): 275-8.
69. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med.* 2012; 125(1 Suppl): S14-24.
70. Saghrouni F, Ben Youssef Y, Gheith S, Bouabid Z, Ben Abdeljelil J, Khammari I, et al. Twenty-nine cases of invasive aspergillosis in neutropenic patients. *Med Mal Infect.* 2011; 41(12): 657-62.
71. Marty FM, Koo S. Role of (1-->3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2009; 47 Suppl 1: S233-40.
72. Karageorgopoulos DE, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of beta-d-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2011.
73. Mularoni A, Furfaro E, Faraci M, Franceschi A, Mezzano P, Bandettini R, et al. High Levels of beta-D-glucan in immunocompromised children with proven invasive fungal disease. *Clin Vaccine Immunol.* 2010; 17(5): 882-3.
74. Smith PB, Benjamin DK, Jr., Alexander BD, Johnson MD, Finkelman MA, Steinbach WJ. Quantification of 1,3-beta-D-glucan levels in children: preliminary data for diagnostic use of the beta-glucan assay in a pediatric setting. *Clin Vaccine Immunol.* 2007; 14(7): 924-5.
75. Hayden R, Pounds S, Knapp K, Petraitiene R, Schaufele RL, Sein T, et al. Galactomannan antigenemia in pediatric oncology patients with invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27(9): 815-9.
76. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006; 42(10): 1417-27.

77. Steinbach WJ, Addison RM, McLaughlin L, Gerrald Q, Martin PL, Driscoll T, et al. Prospective Aspergillus galactomannan antigen testing in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(7): 558-64.
78. Orlopp K, von Lilienfeld-Toal M, Marklein G, Reiffert SM, Welter A, Hahn-Ast C, et al. False positivity of the Aspergillus galactomannan Platelia ELISA because of piperacillin/tazobactam treatment: does it represent a clinical problem? *J Antimicrob Chemother*. 2008; 62(5): 1109-12.
79. Suarez F, Lortholary O, Buland S, Rubio MT, Ghez D, Mahe V, et al. Detection of circulating Aspergillus fumigatus DNA by real-time PCR assay of large serum volumes improves early diagnosis of invasive aspergillosis in high-risk adult patients under hematologic surveillance. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(11): 3772-7.
80. Badiee P, Kordbacheh P, Alborzi A, Ramzi M, Shakiba E. Molecular detection of invasive aspergillosis in hematologic malignancies. *Infection*. 2008; 36(6): 580-4.
81. Halliday C, Hoile R, Sorrell T, James G, Yadav S, Shaw P, et al. Role of prospective screening of blood for invasive aspergillosis by polymerase chain reaction in febrile neutropenic recipients of haematopoietic stem cell transplants and patients with acute leukaemia. *Br J Haematol*. 2006; 132(4): 478-86.
82. Steinbach WJ, Walsh TJ. Mycoses in pediatric patients. *Infect Dis Clin North Am*. 2006; 20(3): 663-78.
83. Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)*. 1999; 78(2): 123-38.
84. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347(6): 408-15.
85. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(3): 327-60.
86. Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: will they live up to their promise? *Int J Clin Pract*. 2001; 55(9): 633-8.
87. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H, Mori T, Urabe A, Ito A, et al. A multicenter, open-label clinical study of micafungin (FK463) in the treatment of deep-seated mycosis in Japan. *Scand J Infect Dis*. 2004; 36(5): 372-9.
88. Lehrnbecher T, Mousset S, Sorensen J, Bohme A. Current practice of antifungal prophylaxis and treatment in immunocompromised children and adults with malignancies: a single centre approach. *Mycoses*. 2009; 52(2): 107-17.

89. Knapp KM, Flynn PM. Candidiasis. in Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 2741-51.
90. Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(5): 627-30.
91. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(5): 634-43.
92. Abelson JA, Moore T, Bruckner D, Deville J, Nielsen K. Frequency of fungemia in hospitalized pediatric inpatients over 11 years at a tertiary care institution. *Pediatrics*. 2005; 116(1): 61-7.
93. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, Bischoff T, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J*. 2003; 22(8): 686-91.
94. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect*. 2002; 50(4): 243-60.
95. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005; 43(4): 1829-35.
96. Mullen CA, Abd El-Baki H, Samir H, Tarrand JJ, Rolston KV. Non-albicans *Candida* is the most common cause of candidemia in pediatric cancer patients. *Support Care Cancer*. 2003; 11(5): 321-5.
97. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(3): 309-17.
98. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis*. 2004; 38(3): 311-20.
99. Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect*. 2002; 8(7): 405-12.
100. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev*. 2011; 87 Suppl 1: S75-6.

101. Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, 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.
102. Smith PB, Steinbach WJ. *Candida* species. in Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3th ed. Philadelphia: Churchill-Livingstone, 2008: 1172-78.
103. Singhi S, Deep A. Invasive candidiasis in pediatric intensive care units. *Indian J Pediatr*. 2009; 76(10): 1033-44.
104. Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, Bilker WB, Coffin SE. Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23(7): 635-41.
105. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, et al. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med*. 2005; 31(3): 393-400.
106. Ruhnke M. Epidemiology of *Candida albicans* infections and role of non-*Candida-albicans* yeasts. *Curr Drug Targets*. 2006; 7(4): 495-504.
107. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007; 26(4): 271-6.
108. Verduyn Lunel FM, Voss A, Kuijper EJ, Gelinck LB, Hoogerbrugge PM, Liem KL, et al. Detection of the *Candida* antigen mannan in cerebrospinal fluid specimens from patients suspected of having *Candida* meningitis. *J Clin Microbiol*. 2004; 42(2): 867-70.
109. Posteraro B, Torelli R, De Carolis E, Posteraro P, Sanguinetti M. Update on the laboratory diagnosis of invasive fungal infections. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011; 3(1): e2011002.
110. Ellepola AN, Morrison CJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis. *J Microbiol*. 2005; 43 Spec No: 65-84.
111. Kontoyiannis DP, Bodey GP, Mantzoros CS. Fluconazole vs. amphotericin B for the management of candidaemia in adults: a meta-analysis. *Mycoses*. 2001; 44(5): 125-35.
112. Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in

non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997; 16(5): 337-45.

113. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp.: case report, occurrence among bloodstream isolates, and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol*. 2006; 44(2): 529-35.

114. Merlin E, Galambrun C, Ribaud P, Blanc T, Michel G, Auvrignon A, et al. Efficacy and safety of caspofungin therapy in children with invasive fungal infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(12): 1186-8.

115. Ostrosky-Zeichner L, Kontoyiannis D, Raffalli J, Mullane KM, Vazquez J, Anaissie EJ, et al. International, open-label, noncomparative, clinical trial of micafungin alone and in combination for treatment of newly diagnosed and refractory candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24(10): 654-61.

116. Aronoff SC. *Cryptococcus neoformans*. in Behrman RE, Kliegman, Jenson HB, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1014-6

117. Hughes WT. Cryptococcosis. in Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editor. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 2602-7.

118. Hajjeh RA, Warnock DW. Zygomycetes (Mucormycosis). in Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003:1222-5.

119. Wiedermann BL. Zygomycosis. in Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editor. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 2633-40.

120. Park AH, Muntz HR, Smith ME, Afify Z, Pysher T, Pavia A. Pediatric invasive fungal rhinosinusitis in immunocompromised children with cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 133(3): 411-6.

121. Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, D. E, Hope W, Lehrnbecher T, et al. ECIL 4 – Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children. In: Groll AH, editor. 4th european conference on infections in leukaemia, 2011.

122. Villarreal M, Aviles CL, Silva P, Guzman AM, Poggi H, Alvarez AM, et al. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia: a prospective multicenter evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29(9): 816-21.

123. Werba BE, Hobbie W, Kazak AE, Ittenbach RF, Reilly AF, Meadows AT. Classifying the intensity of pediatric cancer treatment protocols: the intensity of treatment rating scale 2.0 (ITR-2). *Pediatr Blood Cancer*. 2007; 48(7): 673-7.

124. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Ichikawa M, Suzuki D, Ariga T. The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: a 10-year analysis at a single institution at Japan. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008; 30(12): 886-90.
125. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005; 27(3): 135-40.
126. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 56(7): 1092-7.
127. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Invasive fungal infections in patients with cancer in the Intensive Care Unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2012; 39(6): 464-71.
128. Lehrnbecher T, Kaiser J, Varwig D, Ritter J, Groll AH, Creutzig U, et al. Antifungal usage in children undergoing intensive treatment for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trial AML-BFM 93. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26(10): 735-8.
129. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(7): 1761-8.
130. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care.* 2012; 2(1): 6.
131. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2010; 68(3): 278-83.
132. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, Livadiotti S, Tucci F, Zanazzo G, et al. Fungal infections in children with cancer: a prospective, multicenter surveillance study. *Pediatr Infect Dis J.* 2006; 25(7): 634-9.
133. Blyth CC, Chen SC, Slavin MA, Serena C, Nguyen Q, Marriott D, et al. Not just little adults: candidemia epidemiology, molecular characterization, and antifungal susceptibility in neonatal and pediatric patients. *Pediatrics.* 2009; 123(5): 1360-8.
134. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. *Pediatr Radiol.* 2003; 33(7): 453-60.
135. Taccone A, Occhi M, Garaventa A, Manfredini L, Viscoli C. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatr Radiol.* 1993; 23(3): 177-80.

136. Moran C, Grussemyer CA, Spalding JR, Benjamin DK, Jr., Reed SD. *Candida albicans* and non-*albicans* bloodstream infections in adult and pediatric patients: comparison of mortality and costs. *Pediatr Infect Dis J.* 2009; 28(5): 433-5.