



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA
İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLARIN PROGNOZA ETKİSİ**

Dr. Kevser ÜSTÜN ELMAS

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018



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

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA İNVAZİV FUNGAL
ENFEKSİYONLARIN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Kevser ÜSTÜN ELMAS

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Adalet MERAL GÜNEŞ

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	iv
GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	17
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	36
KAYNAKLAR	42
KISALTMALAR	49
TEŞEKKÜR.....	50
ÖZGEÇMİŞ.....	51

ÖZET

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) tanı ve tedavideki gelişmelere karşın immün sistemi baskılanmış kanserli çocuklarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir. Bu çalışmada akut lösemili olgularda; İFE insidansı, sınıflandırılması, risk faktörleri, mortalite, morbidite ve 5 yıllık sağ kalıma etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla; Uludağ ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Klinik'lerinde, 1 Ocak 2010- 31 Aralık 2015 tarihleri arasında akut lösemi ve relaps lösemi tanısı ile tedavi edilen toplam 307 hastanın 1213 febril nötropeni atağı (FNP) incelendi. Bu hastaların 121'inin 127 atağında EORTC/MSG 2008 kriterlerine göre İFE saptandı.

İFE insidansı tüm çalışma grubunda %10.4 bulundu. İFE geçiren hastaların yaş ortalaması 105±65 ay, geçirmeyen hastaların ise 81±60 ay idi. İFE'li hastaların yaş ortalaması diğerlerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.001$). İFE'li ve İFE'siz hastalar arasında cinsiyet ve mevsimsel dağılım açısından farklılık yoktu ($p>0.05$). Lösemi tanılarına göre en sık relaps lösemi olgularda İFE saptandı ($p<0.001$). İFE ataklarının çoğunluğu olası (%73.7), %14.2'si kanıtlanmış, %12'si ise yüksek olasılıklı olarak sınıflandırıldı.

Ataklarda en sık invaziv aspergillozis (%81.9), daha az sıklıkta ise invaziv kandidiyazis (%13.4) ve nadir mantar enfeksiyonu (%4.8) saptandı. Ataklardaki akciğer görüntüleme tetkikleri değerlendirildiğinde, en sık rastlanan bulgu buzlu cam (%58.8) ve nodül (%49) idi.

Toplam 307 hastada 1213 FNP atağının %92'sinde ($n=1119$) serum galaktomannan değerleri ölçüldü. Duyarlılık %17.9, özgüllük %99.7, pozitif prediktif değer %84 ve negatif prediktif değer %99.3 bulundu.

Tüm hastaların %24'ü ($n=72$) kaybedildi. İFE geçiren 121 hastada mortalite %34 ($n=41$) iken, İFE geçirmeyen 186 hastada mortalite %16.6 ($n=31$) olarak saptandı ($p=0.001$). İFE geçiren hastalarda; İFE'ye bağlı ölüm %18'dir ($n=22/121$). İFE geçiren hasta grubunda 5 yıllık genel sağkalım

%67.5 ve olaysız sağkalım %61.7 olup, İFE geçirmeyen hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$).

İFE geçiren grupta mortalite için en önemli risk faktörleri; nötropeni süresi ve relaps lösemi idi ($p<0.001$). Çalışmamızda mortalitede en etkili bağımsız risk faktörleri ise; relaps olmak, İFE geçirmek ve akut myeloid lösemi (AML) tanısı almak olarak saptandı. Relaps olma durumu mortaliteyi 8.4 kat, İFE geçirme 3.2 kat, AML 2.3 kat artırmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda; hematolojik maligniteli hastalarda İFE geçirmek kötü bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: İnvaziv fungal enfeksiyon, akut lösemi, risk faktörleri.

SUMMARY

The Effect of Invasive Fungal Infections on Prognosis in Children with Hematologic Malignancies

Invasive fungal infections (IFI) remain a major cause of mortality and morbidity in immunosuppressed children with hematologic malignancies despite of the developments in diagnosis and treatment. In this study, the incidence, classification, risk factors, mortality, morbidity and 5-year survival rates of IFI in acute leukemia cases were investigated. For this goal; 1213 febrile neutropenic attacks were evaluated in a population of 307 patients who were diagnosed as de-novo acute and relapsed leukemia treated in Pediatric Hematology Clinics at Medical Faculties of Uludağ and Dokuz Eylül Universities between January 1, 2010 and December 31, 2015. According to EORTC/MSG 2008 criteria, IFI was detected in 127 episodes in 121 patients.

The incidence of IFI was 10.4% in total study group. The mean ages of the patients with IFI and without IFI were 105 ± 65 months and 81 ± 60 months, respectively. The difference was found significant ($p<0.001$). No significant difference was obtained between the children with and without IFI in terms of gender and seasonal distribution ($p>0.05$). IFI was identified most frequently in relapsed leukemia cases. Of the IFI attacks; 14.2% was proven, as 12% was classified as probable and 73.7% were classified as possible.

The majority of the attacks was identified as invasive aspergillosis (81.9%) of which was followed by invasive candidiasis (13.4%) and rare fungal infections (4.8%). Evaluation of the pulmonary high resolution computed tomography imaging showed that the most frequent findings were ground-glass opacity (58.8%) and nodules (49%).

Serum galactomannan values were measured in 92% ($n=1119$) of 1213 febrile neutropenic attacks. It showed sensitivity of 17.9%, specificity of 99.7%. Positive and negative predictive value were 84% and 99.3%, respectively.

Overall mortality rate was found 24% (n=72) in total population. Mortality rates in IFI group (n=121) and non-IFI group (n=186) were found 34% and 16.6%, respectively. IFI. IFI-related mortality in IFI group was 18% (n=22/121). The 5-year overall and event-free survival rates in the IFI group were 67.5% and 61.7%, respectively. These rates were significantly different from the corresponding rates of the patients without IFI ($p<0.001$).

The significant mortality risk factors in IFI group (n=121) were defined as duration of neutropenia and relapsed leukemia. For the total study group (n=307), the significant independent risk factors on mortality were found as having relapse, diagnosed as IFI and acute myeloid leukemia. Having a relapse increased the mortality rate by 8.4 times, while IFI by 3.2 times and acute myeloid leukemia by 2.3 times. Therefore, we conclude that IFI is an independent negative risk factor for the prognosis of children with hematologic malignancies.

Key words: Invasive fungal infections, acut leukamia, risk factors.

GİRİŞ

İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE), tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen immün sistemi baskılanmış kanser hastalarında mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (1). Daha yoğun kemoterapi rejimleri, yeni geliştirilen antifungal ajanlar, profilaktik antifungal kullanımı, çalışmalarda hasta çeşitliliğindeki farklılık nedeniyle çocuklarda gerçek İFE insidansını tahmin etmek zordur (2). Son yıllarda kanser hastalarında mantar enfeksiyonlarının sıklıkla saptanmasının nedenleri arasında mikolojik tanı yöntemlerindeki gelişmeler, yoğun kemoterapötik ve steroid uygulamaları, uzun süren nötropeni, geniş etkili antibiyotik kullanımı ve venöz kateter kullanımındaki artış sayılabilir (3,4).

Son 10 yılda yayınlanmış kohort çalışmalarda akut myeloid lösemi (AML), relaps akut lösemi ve allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) sonrasında İFE insidansı yaklaşık %10 yada daha fazla rapor edilmiştir. Akut lenfoblastik lösemideki (ALL) İFE insidansı mevcut protokol ve kümülatif risk faktörlerine bağlı olarak daha değişkendir. Analiz edilmiş verilerde İFE'ye bağlı mortalite oranı; dissemine hastalık, merkezi sinir sistemi tutulumu olan yada persiste granülositopenili hastalardaki sonuçlarla birlikte %20 ile %70 arasındadır (3).

Farklı serilerde farklı dağılım göstermekle birlikte *Candida spp* ve *Aspergillus spp* kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE'de en sık etkenlerdir (5,6).

İnvaziv Kandidiyazis (İK) çoğunlukla erişkinlerde olduğu gibi katater ilişki kandidemi şeklinde görülür (4). Non-albicans *Candida spp.* en sık izole edilen etkenidir. *C.albicans*, *C.parapsilosis* ve *C.tropicalis* sıklıkla izole edilmektedir. Mortalite %10-25 arasında değişmekle birlikte yoğun bakım ünitelerindeki hastalarda bu oran %50'lere ulaşmaktadır (5,7).

İnvaziv aspergillozis (İA) tanıli hastaların çoğu erişkinlerdeki gibi invaziv pulmoner aspergillozistir ve vakaların yaklaşık %30'unda dissemine enfeksiyon meydana gelmektedir (3). Sinüzit ve primer kutanöz ya da gastrointestinal aspergillozis daha nadiren görülmektedir (5). Zoutis ve ark.

(6) çalışmalarında hastanede yatan immünsüpresif çocuk hasta grubunda İA insidansını %0.4 bulmuş ve bu enfeksiyonların %75'inin kanser hastası olduğunu göstermişlerdir. *A.fumigatus*, İA'a neden olan en sık etkindir ve bunu *A.flavus* ve *A.terreus* takip etmektedir. İA prevelansı, AML, relaps lösemi ve allojenik HKHN hastalarında %5-10 oranındadır. Mortalite oranı %20-50 arasında değişmektedir. Allojenik HKHN olan hastalarda ise bu oran %80'i bulmaktadır (3).

İFE'ye neden olan nadir görülen diğer mantarlar; *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, *Mukormikozis spp*'dir. Bu grubun insidansı kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE'de %0-35 arasında değişmektedir (3).

İnvaziv Fungal Enfeksiyon Gelişimi için Risk Faktörleri ve Risk Grupları

İFE gelişimi için temel risk faktörleri; persiste ve uzun süreli nötropeni, absolut nötrofil sayısının (ANS) on günden uzun süre ≤ 500 mm³/UL olması, glikokortikoid kullanımı (≥ 0.3 mg/kg/gün prednizon veya eşleniği), mukozal doku hasarı, santral venöz katater varlığı İFE gelişimi için risk faktörüdür (7,8). İFE için yüksek riskli grupları ise AML, yüksek risk grubu ALL, relaps lösemi, yoğun bakım ünitesinde yatış, allojenik HKHN sonrası gelişen graft versus host hastalığıdır (GVHH) (3). Nötrofil sayısı >500 mm³/UL olan hastanın daha düşük fataliteye sahip olduğu rapor edilmiştir (8).

1. ASPERGİLLUS ENFEKSİYONLARI

Aspergillus enfeksiyonları immünsuprese çocuklarda meydana gelen en sık ve ciddi enfeksiyonlardan biridir. Çocuklar ile ilgili veriler ya erişkin çalışmalarından uyarlanmış ya da karşılaştırmalı olmayan pediatrik çalışmalardan elde edilmiştir (9).

Hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda İA insidansı %6.8-9.5 arasındadır (11-13). İA'lı çocuklarda en sık görülen klinik tablo akciğer enfeksiyonudur. 139 hastanın olduğu pediatrik derlemede sıklık; %59 pulmoner, %10 kutanöz, %9.6 sinüs, %5.9 serebral ve %2.7 trakeobronsit şeklindedir (11). Klinik semptom ve bulgular nonspesifik olmakla beraber ateş

daima mevcuttur (10). Tanı ile semptomların başlangıcı arasında geçen süre ortalama 11 gündür (0-69) (12).

1.A. Epidemiyoloji ve İnsidans

Aspergillus türleri doğada yaygın olarak bulunan küf mantarlarıdır. Toprakta, gübrede, bitkilerde ve organik bileşikler üzerinde bulunurlar. Aspergillus enfeksiyonları genellikle sporların solunum yoluyla alınması ile bulaşır. Birçok yayında hastanede inşaat, onarım işlemleri, bozuk hava ve su filtrasyon sistemi ile ilişkilendirilmiştir. Nötropenik olan hastalarda, hastaneye başvuru anından öncesporların alınmış olma ihtimali daha yüksektir. Sporlar dokuda büyüyüp hif formuna dönüşürek doku invazyonuna ve yaygın enfeksiyona neden olurlar (14,15).

Hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda İA insidansı %6.8 verilmiştir(10). Bu insidans AML'de %3.7-27.7, ALL'de %0.6-2.06, relaps AML'de %28.5 ve relaps ALL'de %4-8.5'dir (9,11,16). Yine bu insidans allojenik HKHN hastalarında %4.5, otolog HKHN hastalarında %0.3, kemoterapi alan solid organ maligniteli hastalarda %0.1 olarak belirtilmiştir (12,17,18). Burgos ve ark.(11) çalışmasında 2000 ve 2005 yılları arasında İA nedeniyle tedavi alan İA pediatrik hastalarda mortalite %52.5 olarak rapor edilmiştir.

1.B. Aspergillus Türleri ve Özellikleri

Tanımlanmış yüzseksenbeş Aspergillus türü içerisinde, yalnızca yirmi tür insanda hastalığa neden olmaktadır. İnsan patojenlerinin çoğunluğunu *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus* ve *A.nidulans* oluşturmaktadır (13). *A.fumigatus* çok merkezli çalışmalarda erişkin ve pediatrik grupta benzer olarak İA'a neden olan en sık etkendir (9). Burgos ve ark.'nın (11) çalışmasında en sık izole edilen ajan *A.fumigatus*'dur (%52.8), bunu *A.Flavus* (%15.7), *A.Terreus* (%4.7) ve *A.Niger* (%4.7) izlemektedir (11). *A.flavus* primer kutanöz hastalık ile birlikte daha sık görülür (14). Akciğer enfeksiyonu çoğunlukla *A.fumigatus* tarafından oluşturulurken, sinonazal hastalıklarında sıklıkla *A.niger* ve *A.flavus* izole edilmektedir (12). Bazı pediatrik çalışmalarda ise *A.flavus* daha sık olarak rapor edilmektedir. *A.flavus* sıklığı, Abbasi ve

ark. (12) alışmasında %55 ve Walmsler ve ark. (15) alışmasında %65 olarak verilmektedir.

1.C. Patogenez

Spor formlar büyüyüp hif formuna dönüşerek doku invazyonuna ve yaygın enfeksiyona neden olur (16). *A.flavus* konidiaları sıklıkla üst hava yollarında yakalandığından *Aspergillus* sinzitime en sık neden olan tiptir. *A.fumigatus* ise daha kk konidiaları ile bariyerleri aşarak akciğerlere ulaşıp burada enfeksiyona neden olur (17).

1.D. İnvaziv Aspergillozis Klinik Tipleri:

1.D.a. İnvaziv Pulmoner Aspergilloz (İPA): Pediatrik grupta erişkinlerde olduğu gibi en sık tutulum akciğerdir (12,16,17). Bazı hastalar izole olarak ateş yksekligi ile prezente olsa da; klinik, organ tutulumuna bağlı olarak çeşitlilik gösterir (12). Ateş yksekligi tüm hasta gruplarında mevcuttur. İPA olan hastalar öksürük, dispne, hemoptizi, hemoraji, hipoksi ve plevral semptomlar gibi bulgular ile prezente olabilir (13,23). *Aspergillus* akciğerden plevraya, göğüs duvarına, kalbe ya da sinüslerden santral sinir sistemine lokal invazyon gösterebilir (18).

1.D.b. Sinüzit: *A.flavus* ve *A.fumigatus* en sık görülen etkenlerdir. Yüz ağrısı, nazal konjesyon ve dolgunluk, görsel değişiklikler, baş ağrısı ve siyah renkli burun akıntısı, sinonazal aspergillozisin bulguları arasındadır (10,13,25). Santral sinir sistemine lokal invazyon durumunda proptozis, hemiparezi, kranial sinir felçleri ve fokal nöbetler gibi bölgesel nörolojik belirtiler görülebilir (19).

1.D.c. Serebral Enfeksiyon: İA vakalarının %10-20'sinde görülen ve hemen her zaman ölümcül olabilen bir tutulum biçimidir (20). *A. fumigatus* diğer *Aspergillus* enfeksiyonlarında olduğu gibi santral sinir sistemi aspergillozisinde de en sık görülen türdür. Tek veya çok sayıda serebral apse, menenjit, epidural apse veya subdural kanama şeklinde görülebilir. Hastalarda mental durum değişiklikleri, konvülzyon, vizüel değişiklikler ve fokal nörolojik bozukluklar (hemiparezi, kranial sinir felci ve fokal nöbet) gibi nörolojik belirtiler gösterir (10,23,27).

1.D.d. Deri Enfeksiyonu: Kutanöz İA, nonspesifik bulgular, eritemli plak, papül, nodül, püstül, ekimoz, eskar formasyonu gibi bulgular ile nadiren de intravenöz katater giriş yeri çevresinde görülür (12). Kutanöz İA, pediatrik grupta daha fazla görülmekte olup en sık izole edilen ajan *A.flavus*'tur (11). Abbasi ve ark.(12) çalışmasında bu oranı %20 olarak rapor etmişlerdir.

1.D.e. Endokardit, Perikardit Ve Miyokardit: Aspergillus türleri hem doğal hemde prostetik kapak endokarditine neden olabilir. Oluşturduğu vejetasyonlar büyüktür ve embolik komplikasyonlar açısından çok risklidir. Mantar, kan kültüründen nadiren izole edilebilir. Hematojen yayılım, miyokardiyal 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 (21).

1.D.f. Göz Enfeksiyonu: Fungal endoftalmit, bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda yaygın aspergillus enfeksiyonu için önemli bir tanısal bulgudur. Retina muayenesinde fokal retinit, vitreit ve retinal kanamaya rastlanır. Kesin tanı vitröz sıvının yayma ve kültür incelemeleri ile konabilir (22).

1.E. İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonlarında Tanı

Son kılavuzlarda, febril nötropeni olan ve ≥ 96 saat geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ateş yüksekliği devam eden, İFE için yüksek riskli (AML, yüksek risk ALL, relaps lösemi ve allogenik HKHN) hasta grubunda, İFE için görüntüleme yapılmasının planlanması gerektiği ve ampririk antifungal tedavi başlanması gerektiği vurgulanmıştır (23).

İA, yüksek mortalite ve morbiditeye sahip olmasına rağmen tanısında mikrobiyolojik, patolojik, fungal belirteçler ve radyolojik yöntemler sınırlıdır. Çoğu hastada invaziv küf enfeksiyonuna sahip olduğu gösterilemeden ampirikolarak tedaviye başlanmaktadır (9). İnvaziv fungal enfeksiyonlarda tedavi başarısını arttıran en önemli faktör erken tanı ve uygun tedavinin başlanmasıdır. Kültür veya mikroskopik inceleme için olası enfeksiyon odağından uygun örneğin alınması için invaziv işlem gerekmektedir ve pediatrik hasta grubunda örnek alınması her zaman mümkün olmamaktadır (3). Bu nedenle İFE tanısına yardımcı olacak daha hızlı sonuç veren invaziv

olmayan galaktomannan (GM), β -D-glukan ve fungal polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tanı yöntemleri kullanılmaktadır. Kültür verilerinin yetersiz olması, mortalite ve morbiditenin yüksek olması İA tanısının çoğu zaman fungal markırlar ve radyoloji ile konulmasına neden olmaktadır (12).

1.F. Mikrobiyolojik Tanı

Direkt mikroskopi ile taze yaymada doğrudan incelemesinde potasyum hidroksit tek başına veya kalkoflor beyaz ile beraber kullanılarak örnek incelenebilir (24).

Kültür *Aspergillus* kan kültüründe nadiren üretilebilir (11). Biyopsi ile alınan kültürlerdeki üreme daha değerlidir. Steril olmayan bir bölgeden alınan kültürde üreyen izolatın etken olup olmadığını belirlemek her zaman mümkün olmaz. Saboraud agarda 36-90 saat sonra yüzeyde köpüksü beyaz koloniler oluşurması tipiktir (4,32).

Histopatoloji, biyopsi ile doğrulamaya olanak verir. Doku örneklerinde Gomori metanamin gümüş boyası en iyi görüntülemeyi ve periyodik asid Schiff (PAS) boyası septalı hifleri gösterebilir (20).

1.G. Serolojik Tanı

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

1.G.a. (1,3)-Beta-d-glukan antijeni testi: *Zygomycetes* ve *Cryptococcus* dışındaki fungusların hücre duvarında bulunan bir antijendir (25). Sadece bir pediatrik vakaların olduğu sistematik derlemede beta-d-glukanı tanısal olarak değerlendirmiştir ve bu çalışmada pozitif tanı değeri %49 (%95 CL, 32-66) ve negatif tanı değeri %96 (%95, 89-99) olarak gösterilmiştir (34,35). Testin dezavantajları; Beta-D-glukan antijeni tek bir mantar türü için spesifik değildir (25). Hücre duvarında çok düşük düzeyde beta-d-glukan bulunan *Zygomycetes* ve *Cryptococcus* enfeksiyonlarında negatif saptanmaktadır ve çeşitli antibiyotikler (bazı sefalosporinler, karbapenemler ve ampisilin-sulbaktam) yalancı pozitifliğe yol açabilmektedir (26). Pediatrik febril nötropeni kılavuzu güçlü öneri ve düşük kanıt düzeyinde

amprik antifungal başlanması için biyomarkır olarak kullanılmasını önermemektedir (27).

1.G.b. Galaktomannan Enzim İmmunassay (GM): Aspergillus hücre duvar yapısında bulunan ve organizma büyürken salınan polisakkarit yapısındaki ekzoantijendir (28). Serum, bronkoalveolar lavaj, idrar, beyin omurilik sıvısı gibi vücut sıvılarında araştırılabilir. GM antijeni testi İFE'ler için tarama testi olarak kullanılabilceği gibi seri halinde değerlendirilmesi tedavi izlemini kolaylaştırabilir (3). Testin negatifleşmesi antifungal tedaviye yanıtı, artması veya devamlı yüksek kalması ise direnci düşündürmelidir (29). Serum GM'ın İA tanısında duyarlılık ve özgünlüğü erişkin ile pediatri grubunda benzerdir (30). Serum ve BOS için 0.5, idrar ve BAL için 1 cut-off değeri belirlenmiştir (4,38). GM'ın duyarlılığı %84 (66-93) ve özgünlüğü %88 (60-97) olarak değerlendirilmiştir (31). Literatürde çocuklarda yanlış pozitifliğin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar varsa da son yayınlarda bu oranın beklenildiği kadar yüksek olmadığı gösterilmiştir (28). Son çalışmalar BOS GM duyarlılığı %88 ve özgünlüğü %96 ve cut off değeri ≥ 1 olarak göstermiştir. İdrarda GM çocuklarda yüksek yanlış pozitiflik vermektedir (28). ECIL-4 kılavuzu, İFE için yüksek riskli hastalarda haftada iki kez serum GM taramasının yapılmasını İA için erken tanıdaki önemini belirtmiştir (3).

Galaktomannan yalancı pozitiflik nedenleri;

- Kontamine süt, ekmek, pirinç, hindi, susam, mısır gevreği gibi gıdaların yenilmesi, diğer küflerle çapraz reaksiyonlar,
- Sindirim sisteminde kolonizasyon,
- Siklofosomid ile çapraz reaksiyon, bazı antibiyotikler (ampisilin-sulbaktam, amoksisilin-klavunat, piperasilin tazobaktam),
- Total parenteral nutrisyon,
- Yenidoğanlarda, nötropenik hastalarda stafilokoklar, enterokoklar, *Corynebacterium jeikeum*, *Pseudomonas*, *E.coli*'den kaynaklanan bakteriyemiler,
- HKHN'ni izleyen ilk 30 günde ve sitotoksik kemoterapinin başlanmasından 10 gün sonra yalancı pozitif sonuçlar alınabilir.

Galaktomannan yalancı negatiflik;

- Sınırlı anjioinvazyon (düşük fungal yük),
- Yüksek antikor titresi,
- Anti-*aspergillus* antikor varlığıdır (31-33).

1.H. Moleküler Tanı

Aspergillus DNA'nın polimeraz zincir tepkimesi yöntemi ile amplifikasyonudur. Henüz çocuklar için klinik kullanımı önerilmemektedir (23).

1.I. Radyolojik Tanı

Radyolojik görüntüleme yöntemleri İA tanısında önemli yer tutar. Febril nötropeni ile tedavi başlanacak hastaya şayet solunum sistemine ait semptom ve bulguları varsa göğüs röntgeni çekilmesi önerilmektedir (23). Asemptomatik çocukda radyografi ile pnömoni saptama ihtimali %3'dür (34). Kılavuzlar İFE için yüksek riskli, geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ≥ 96 saat üzeri persisite veya rekürren ateşi olan hastada görüntüleme yöntemlerine başvurulmasını önermektedir.

İA ensık yerleşimi pulmoner tutulum olduğu için öncelikle akciğere yönelik BT incelemesi önerilmektedir. 5 yaş altı çocuklarda, erişkinlerde en sık görülen form olan halo görünümü ve hava hilal işareti nadiren izlenir (37,45). Birçok retrospektif çalışmaya rağmen bilgisayarlı tomografi bulguları çocuklar için spesifik değildir. Çocuklarda segmental ve multilobar konsolidasyon, periferik infiltrasyonlar, çok sayıda küçük nodüller ve periferik büyük nodüller sıktır (46,47). İPA'lı çocuklarda en sık radyolojik bulgular; %34.6 oranı ile nodül, %24.5 ile kavitasyon, %11 ile halo bulgusu, ve %2.2 ile hava-hilal belirtisidir (11). Kesitlerde;

- Erken dönemde nodüllerin veya konsolidasyon alanlarının çevresinde kanamaya bağlı **buzlu cam görünümü** olabilir. "**Halo**" işareti nodüler bir infiltrasyon ve çevresinde buzlu cam dansitesinden oluşur(35).
- Tek veya çok sayıda pulmoner **makronodül** (≥ 1 cm) görülebilir. Enfeksiyonun başlangıcından 3 gün sonra insidansı giderek

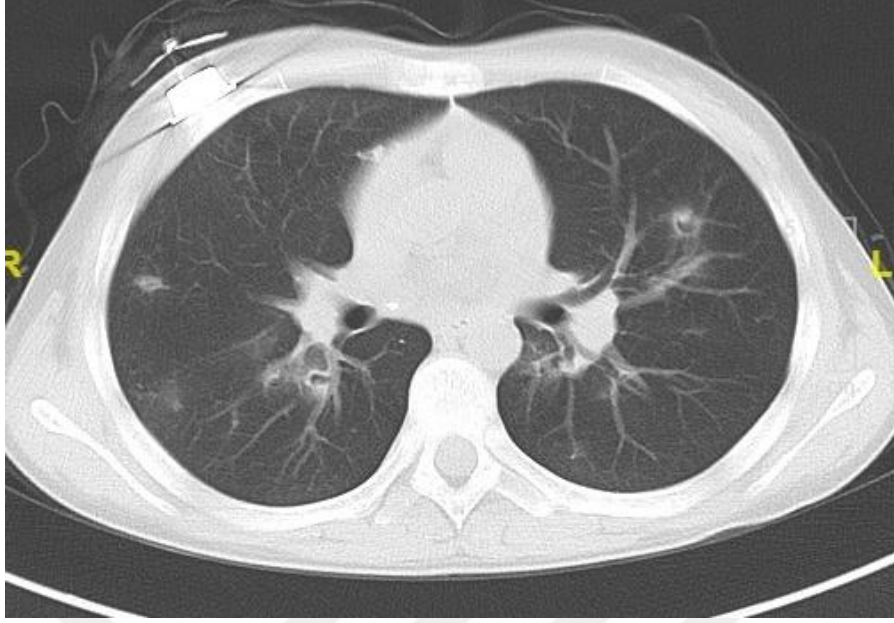
azalmaktadır (36). **Nodül** erken çocukluk döneminde geç döneme göre daha nadir izlenmektedir. 0-5 yaşta %38.7, 6-12 yaşta %71.8, ≥13 yaş %62.5 oranında gözlenmiştir (11). İmmun restorasyon döneminde ortaya çıkan ve iyi prognoz ile ilişkili bir radyolojik bulgudur (37).

- Nötropeni düzelirken konsolidasyonlarda nekroz ilerleyip **kavitasyon** gelişir. Nekrotik akciğer dokusunun kontrakte olmasıyla hifler sağlam akciğerden ince bir hava halkasıyla ayrılır ve bu görüntü **hava hilal işareti (air crescent sign)** olarak tanımlanır (38).
- İA'u bir formuda damar ve bronşları invaze eder. Bronkoinvaziv aspergillozis veya ülseratif trakeobronşit olarak adlandırılan bu durum, radyolojik olarak peribronşial opasiteler, fokal pnömonik konsolidasyonlar şeklinde görülür (38).

Kılavuzlar rutin sinüs görüntülemesini lokalize semptom ve bulgular yoksa önermemektedir. Çalışmalarda uzamış nötropenik ateşte sıklıkla sinüs görüntülemesinin anormal çıktığını ancak bu bulguların sinonazal İA'a ait olup olmadığını ayırmanın yapılamayacağını göstermektedir (23). Sinonazal İA'da radyolojik bulgular; mukozal kalınlaşma %67, opasite %47.6, hava sıvı seviyesi %24 oranında izlenmiştir (11).

1.J. İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonlarında Tedavi

İA'da antifungal tedaviye başlangıç için güçlü öneri ve güçlü kanıt düzeyinde (A-1) vorikonazol tedavisi önerilmektedir (3). Etki spektrumu en geniş olan azol grubu antifungaldir. Tüm kandida türlerine, *aspergillus* ve dimorfik mayalara etkili, 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 (39). İnvaziv aspergillus tedavisinde ikinci seçenek ilaçlipozomal anfoterisin B (L-AmB) (B-1)'dir. Kaspofungin diğer antifungal tedavilere refrakter ya da bu tedavileri tolere edemeyen pediyatrik hastalar için bir diğer tedavi seçeneğidir (40).



Şekil-1: İPA tanısı alan hastanın HRCT görüntüsü

Her iki akciğerde yaygın olarak, bir cm'den küçük multipl nodüler lezyonlar olduğu görülmektedir. Nodüllerin çoğunda hava-hilal işareti dikkati çekmektedir ve bir kısmında perinodüler halo işareti izlenmektedir.

2. KANDİDA ENFEKSİYONLARI

2.A. Epidemiyoloji

Kandida toprakta, hayvanlarda, hastane ortamı, cansız nesnelere ve yiyeceklerde; ayrıca deri, gastrointestinal, genitoüriner ve solunum sistemi mukozalarının normal florasında bulunur. Kandida enfeksiyonları invaziv fungal enfeksiyonlar arasında birinci sırada yer almaktadır (2). *C.albicans* 1990'lı yılların başlarında daha çok İFE'ye neden olurken yaygın olarak flukanazol profilaksisinin kullanımına bağlı olarak epidemiyolojide non-*albicans* (*C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, *C.guilliermondii*, *C.lipolytica*, *C.pelliculosa*) türlerinde artış olmuştur (41). *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* ve *C.krusei* en sık izole edilen etkenlerdir. Çocuklarda *C.parapsilosis* *C.albicans*'dan sonra ikinci en sık patojendir. *C.krusei* ve *C.glabrata* oldukça mortal seyirli olup, yüksek flukanazol direnci mevcuttur (42).

Erişkinlerde olduğu gibi yabancı materyallere yapışma eğiliminden dolayı temel risk faktörüsüntral venöz katater varlığıdır (4). Ek olarak geniş

spektrumlu antibiyotiklerin kullanımı, total parenteral nutrisyon verilmesi, nötropeni, immunsupresif ilaçların kullanılması, uzun süreli yoğun bakımda yatma ve eşlik eden bakteriyel enfeksiyonlar İK gelişimi için risk faktörüdür (43). Mortalite birçok seride %10 ve %25 arasında değişmekle birlikte yoğun bakım ünitelerinde bu oran %50'ye ulaşmaktadır (4).

2.B. Kandida Türlerinin Yol Açtığı Hastalıklar

2.B.a. Kandidemi: Kan örneğinde kandida türlerinin saptanması olup, çoğunlukla invaziv kandidiazis ile birlikte (44). Kandidemi önemli mortalite ve morbidite oranlarıyla seyrederek. Kandida mortalitesi %31 olarak raporlanmıştır (45).

2.B.b. Sistemik Kandidiyazis: Akut sistemik kandidiyazis; tanısında en az bir organ tutan kandida enfeksiyonu ile birlikte bir diğer organda histopatolojik olarak kandida gösterilmesi veya kültürde üretilmesidir. Sıklıkla kandidemi ile birlikte çoklu organ tutulumu mevcuttur. Karaciğer ve dalak tutulumu nötropenik hastalarda daha fazladır (46).

Kronik invaziv kandidiazis (Hepatosplenik Kandidiyazis); maligniteli (özellikle akut lösemi) ve kemoterapiye bağlı gelişen ve uzun süreli nötropenik hastalarda nötropenin iyileşme döneminde ortaya çıkar. En çok tutulum karaciğerde olup, dalak ve nadiren böbrekte granülomatöz reaksiyon şeklinde tutulum gösterir. Uzun nötropeni, steroid kullanımı ve gastrointestinal mukoza harabiyeti sonucu normal florada bulunan candida türü hematojen yolla yayılır (47). Sıklık %3-29 arasındadır. Ateşe eşlik eden karın ağrısı ve muayenede karında hassasiyet ve hepatosplenomegali saptanır. Alkalen fosfataz artışı tipiktir (48).

Nötropenik dönemde genellikle görüntüleme yöntemleri normaldir. Tanı genellikle nötropeni düzeldikten sonra koyulduğu için lezyonların oluşumunda inflamatuvar yanıtın etkili olduğu düşünülmektedir. Tanıda altın standart biyopsidir. Radyolojik olarak ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) lezyonları göstermede oldukça duyarlıdır. USG %70-75, BT ve MR ise %90 civarında lezyonları gösterir. Hastalığın takibinde ise USG tercih edilmelidir (35).

2.B.c. Oftalmik Kandidiyazis: İnvazif kandida enfeksiyonları endojen enoftalmitin en sık nedenidir. Hematojen yolla göze yayılım sonucu oluşur. *C.albicans* en sık etkindir. Klinik olarak görme bulanıklığı, ağrı ve gözde akıntı olabilir. Kandidemili olgularda %45'e kadar artan sıklıkta endojen kandida endoftalmiti gözlenmektedir (49).

2.B.d. Kardiyak Kandidiyazis: Kalbin tüm katmanlarını tutabilir, nadir görülür fakat mortalite ve morbiditesi yüksektir. Fungal endokarditlerde en sık etken *Candida spp.* olup bunun da *C.albicans* alt türüdür. En sık aort ve mitral kapak tutulur ve olguların çoğunda kan kültüründe üreme olmaktadır.

2.C. İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Tanı

Nötropenik hastaların çoğunda kandida enfeksiyonu endojen olup, en sık kandidemi görülür. Kan kültüründe üreme sadece %50-60'a ulaşmaktadır (50). Direkt mikroskopik İnceleme ve (1,3)- β -D glukon testi diğer destekleyici testlerdir.

2.D. İnvaziv Kandida Enfeksiyonlarında Tedavi

Nötropenik hastalarda kandidemi tedavisi (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin Mikoz Çalışma Grubu- 2016 (44);

- 1) Başlangıç tedavisi olarak ekinokandinler önerilir (Kasporfungin, mikafungin, anidulafungin) (kuvvetli öneri, orta derece kanıt).
- 2) Lipid formülasyonlu amfoterisin B (L-AmB) toksisite potansiyeli nedeniyle daha az tercih edilir (kuvvetli öneri, orta derece kanıt).
- 3) Flukonazol kritik hastalığı olmayan ve daha önce azol grubu antifungal tedavi almamış olanlarda alternatif olarak tercih edilir (zayıf öneri, düşük derecede kanıt).
- 4) Klinik olarak stabil hastalarda suş duyarlıysa ve kan kültürü temizlenmişse, nötropeni devam ettiği sürece flukonazol kullanılabilir (zayıf öneri, düşük derecede kanıt).
- 5) Vorikonazol tedavinin ek olarak küf mantarlarını da içermesinin istendiği durumlarda kullanılabilir (zayıf öneri, düşük derecede kanıt). Kültürde vorikonazol duyarlı üremesi olup sonrasında kan kültürü steril

kalmış ve klinik olarak stabil hastalarda, nötropeni devam ettiği sürece vorikonazol kullanılabilir. (zayıf öneri, düşük derecede kanıt).

- 6) *C.krusei* enfeksiyonunda ekinokandin, L-AmB veya vorikonazol önerilir (kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).
- 7) Yaygın hastalık yok ise candidemi için tedaviye en az kan kültüründe candida temizlendikten iki hafta sonrasına ve hasta nötropeniden çıkıp kandidemiye ait bulgular düzelineye kadar devam edilir (kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).
- 8) Koronial ve vitreal enfeksiyonun oftalmatolojik bulguları hastanın nötropenisi düzelineye kadar belirgin olmayabilir. Bu nedenle nötropeni düzeldikten sonra ilk 1 hafta içinde göz dibi muayenesi yapılmalıdır (kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).
- 9) Nötropenik hastada kandidanın kaynağı santral venöz kataterden çok, diğer kaynaklar (örneğin; gastrointestinal) olduğu için kataterin çıkartılması bireysel olarak planlanmalıdır (kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).
- 10) Granülosit koloni stimüle edici faktör ve granülosit transfüzyonu uzamış nötropenin beklediği persistan candidemi durumunda düşünülmelidir Düşük kandidemiye ait semptomlar düzelineye kadar devam edilir (kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).

Kronik İnvaziv (Hepatosplenik) Kandidiazis Tedavisi

- 1) Başlangıç tedavisi için L-AmB veya ekinokandin kullanımı önerilir. Eğer hastada flukanazol direnci saptanmamışsa devam tedavisi olarak oral flukanazol önerilir (kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).
- 2) Tekrarlayan görüntülemelerle lezyonlar gerileyinceye kadar tedaviye aylarca devam edilmelidir. Tedavinin erken kesilmesi, enfeksiyonun tekrarlamasına yol açabilir (kuvvetli öneri, düşük derecede kanıt).

3. NADİR GÖRÜLEN İNVAZİV MANTAR ENFEKSİYONLARI

3.A. Zigomikoz (Mukormikoz) Enfeksiyonları

Zygomycetes sınıfı küf mantarları insanda hastalık etkeni olan Mucorales ve Entomophthrales takımında yer alırlar. Mucorales takımında

Absidia, *Mucor*, *Rhizopus* ve *Rhizomucor* en sık rastlanılan etkenlerdir. Toprakta, çürümüş bitki ve organik materyalde bulunur. İnsana solunum, sindirim ve deri yolu ile bulaşır (51).

Mukormikozis polimorfik bir hastalık olup en sık rastlanılan klinik formu rinoserebral mukormikozis olup, paranazal sinüzler, sert damak, orbita ve beyinde progresif invazyon ile karakterizedir (52). Sağlıklı bireylere fagositler vücūda inhalasyon ile alınan sporları öldürür. Fagositlerden kaçabilen sporlar damar endoteline tutulur (62,63). Damarın internal elastik laminasının invazyonu sonucu trombüsler, distalde nekroz ve infarkt oluşturur (53). En sık olarak %39 rinoserebral, %24 akciğer, %19 deri, %9 ve %23 dissemine enfeksiyona neden olabilmektedir (6).

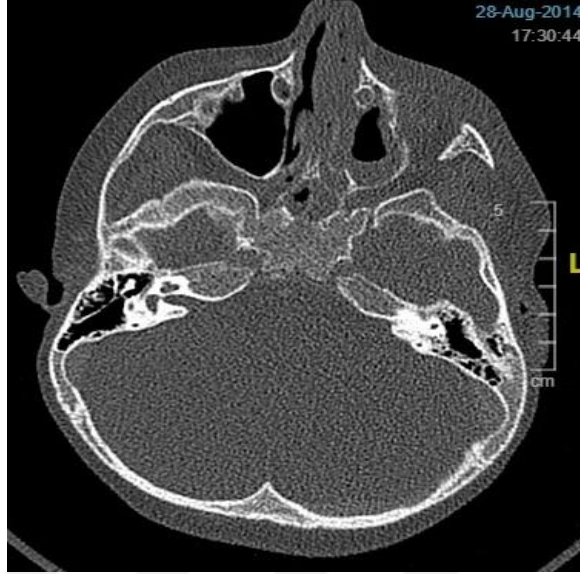
Rinoserebral mukormikozis, damak ve sinuslerde nekroz ile başlar ve daha sonra nekroz orbita ve beyin dokusuna ulaşır. Yayılım ve nekroza bağlı olarak direkt ve çevre damalarda emboli gerçekleşir (54). Enfeksiyon lakrimal, angular, etmoid damarlar yoluyla olduğu gibi doğrudanda yayılım gösterebilir (55).

Semptomlar çok hızlı gelişir ve hastanın bulguları genellikle tek taraflıdır. Progresif seyirli olup, retroorbital ağrı ve ateş ile başlamaktadır. Ek olarak sinüzit bulguları; burun tıkanıklığı, burun akıntısı, yüz ağrısı ve baş ağrısı oluşur. Periorbital ödem, proptozis, ptozis ve oftalmopleji ortaya çıkabilir. Burun akıntısı siyah renkte ve kanlıdır. Muayenede burun mukozasında siyah renkli nekrotik alanlar görülür (56).

3.A.a. Tanı: Klinik belirti ve bulgular özgün değildir ve erken tanı için klinik şüphe ve tecrübe gereklidir. Tanısal zorluklar nedeniyle doğru sonucun ilk basamağını örnek alımının doğru yapılması oluşturur. Fizik muayenede deri, retina, nazal pasaj, akciğerler değerlendirilmeli ve nörolojik bulgular aranmalıdır. Lokalizasyon belli olsa bile radyolojik görüntüleme ile akciğer, beyin ve sinüsler mutlaka taranmalıdır (52).

3.A.b. Klinik Yaklaşım Ve Tedavi: Mukormikoziste etkin antifungal tedaviye hızla başlanması ve beraberinde tanıya yönelik agresif girişimlerin yapılması, nekrotik alanların erken ve geniş debridmanı ve uygun şartlar

sağlandığında altta yatan medikal durumun düzeltilmesi tedavi stratejisini oluşturur.



Şekil-2: Mukormikozis tanısı alan hastanın MR değerlendirmesi

Sol maksiller sinüsünde mukozal kalınlaşma ve hava sıvı seviyelenmesi, nazal kavite konka hiperplazisine ve mukozal enflamasyona bağlı olarak tama yakın obliteredir. Sol etmoid hücrelerde de tama yakın havalanma kaybı izlenmektedir. Sfenoid sinüs içinde hava sıvı seviyelenmesi mevcuttur. Sağ orta etmoid hücrelerde minimal mukozal kalınlaşma saptanmıştırSol medial kantal bölgede alt göz kapağını da etkileyen yumuşak doku kalınlaşması mevcuttur.

Mukorales türleri flusitozin, ketokanazol, flukanazol, vorikonazol ve ekinokandinlere in vitro dirençlidir. İtrakonazol duyarlılığı değişkendir. En etkili iki ajandan ilk seçenek lipozomal amfoterisin B (B2) ve ikinci adımda 13 yaş ve üstü hastalarda olmak üzere posakanazoldur (B2) (4,67).

3.B. Fusarium Enfeksiyonları

Fusarium bitkiler, toprakta ve havada bulunur. En sık izole edilen tipleri *F.solani* ve *F.oxksporum*'dur. Sinüs, akciğer, deri, katater yoluyla ve medikal sıvılarla bulaşabilir (57). Çocuklarda invaziv küf enfeksiyonlarının yaklaşık %3-10'unda saptanmıştır (58). Bulguları aspergillus enfeksiyonuna benzer ama deri tutulumu daha siktir. Deri bulguları sıklıkla fungemi öncesi 1-10 günde, bazen fungemi sonrası çıkabilir. Deri-deri atlı lezyonları veya sellülit olan hastalarda ayırıcı tanıda düşünölmelidir (57).

Aspergillustan farklı olarak kanda %40-60 oranında ürer (59). Tedavide lipozomal amfoterisin-B ve azoller tek başına veya kombinasyon olarak kullanılmaktadır. Flukonazol, itrakanazol ve ekinokandinlere interensek direnç vardır (60). İmmun supresif hastalarda %30-70 ölüm bildirilmiştir (61).



GEREÇ VE YÖNTEM

Verilerin Tanımlanması

Hematolojik hastalığı olan çocuklarda İFE klinik tablosunu belirlemek amacı ile Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniği'nde 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasındaki altı yıllık dönemde yatarak tedavi gören de-novo akut ve relaps akut lösemili olgular değerlendirildi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde izlenen 212, Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nde izlenen 95 olmak üzere toplam 307 (<18 yaş) olgunun dosyası retrospektif olarak tarandı. Akut lösemili 121 olgunun izleminde 127 İFE atağı saptandı. Çalışmanın yapılabilmesi için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 04 Ekim 2016 tarihli 2016-17/12 no'lu kararı ile etik kurul onayı alındı.

Hastaların incelenen özellikleri aşağıda verilmiştir.

- Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet),
- Hastalık ile ilgili veriler (yeni tanılar için; löseminin tipi, risk grubu, tedavinin hangi aşamasında olduğu, öncesinde steroid kullanımı ve süresi, lökopeni, lenfopeni ve nötropeni süreleri, lenfosit ve monosit sayımı, relaps vakalar için; relaps süresi, relaps öncesi ve sonrası risk grubu, aldığı tedavi, löseminin tipi, risk grubu, tedavinin hangi aşamasında olduğu, öncesinde steroid kullanımı ve süresi, lökopeni, lenfopeni ve nötropeni süreleri, lenfosit ve monosit sayımı),
- Klinik bulgular (ateş, solunum, deri, nörolojik bulgular),
- İFE tanı için kullanılan tetkikler (tanı için yapılan görüntüleme tetkikleri, serum galaktomannan düzeyleri, mikrobiyolojik veriler, varsa doku biyopsisi sonuçları),
- İFE sınıflandırması,
- İFE tanısı sonrası aldığı antimikrobiyal ve antifungal tedavilerin cinsi, doz, tedavi süresi, tedaviye yanıt,
- Primer ve sekonder profilaksi alıp almadığı, alıyorsa hangi ilacın

hangi süreyle alındığı,

- İFE nüks varlığı İzleminde,
- İFE atağı geçiren hastaların kemoterapinin gecikme süresi ve risk faktörü olarak İFE'nin prognoza etkisi,
- İFE olan ve olmayan vakaların morbidite ve mortalite nedenleri,
- Genel sağkalım ve olaysız sağkalım yaşam eğrileri incelendi.

Hastalar ALL (A grubu), AML (B grubu) ve İFE atağı esnasında tanısı relaps lösemi olan (C grubu) olarak üç grupta incelendi. Mortalite ve mortalite risk faktörleri incelenirken; A ve B grubunda relaps olan olgular, C grubu ile birlikte değerlendirildi. Mortalite verileri; a) tüm grupta, b) İFE geçiren hastalarda c) İFE geçirmeyen hastalarda ayrı ayrı incelendi. Çalışmamızda İFE'ye bağlı ölüm; mevcut İFE atağı sırasında olan ölüm olarak tanımlandı.

İnvaziv fungal enfeksiyon tanımlamaları için EORTC/MSG sınıflama sistemi temel alındı. Avrupa'dan EORTC (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu) ve ABD'den MSG (Mikoz Çalışma Grubu) bir araya gelerek klinik araştırmalarda ortak dil konuşulmasını sağlamak için ilk kez 2002 yılında sonra 2008 yılında revize edilen EORTC/MSG fungal enfeksiyonlar tanımlamaları çalışmamızda kullanılmıştır (62). Bu klavuza göre İFE'ler; olası (possible), yüksek olasılıklı (probable) ve kanıtlanmış (proven) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 1-2).

Tablo-1: EORTC/MSG kriterleri

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

Klinik faktörler

1. Alt solunum yolu için BT' de 3 bulgudan birinin varlığı
 - a. Dens iyi sınırlı lezyon (halo işareti ile birlikte veya değil)
 - b. Hava-hilal işareti
 - c. Kavite
2. Trakeobronşitis için bronkoskopik incelemede; trakeobronşial ülserasyon, yabancı zar oluşumu, plak veya skar görülmesi
3. Sinonazal enfeksiyon; görüntülemelerde sinüzit ile birlikte 3 bulgudan biri; akut lokalize ağrı
 - a. Nazal ülser siyah skar ile birlikte
 - b. Paranasal sinüslerde kemik bariyere doğru genişleme, orbitayayılım
4. Santral sinir sistemi enfeksiyonu; görüntülemelerde 3 bulgudan birinin varlığı
 - a. Görüntülemelerde fokal lezyon varlığı
 - b. BT, MRG'de meningeal tutulum
5. Dissemine kandidiazis; *Candidemi* epizodundan 2 hafta öncesinden 2 bulgudan birisinin olması;
 - a. Küçük hedef benzeri kitlelerinin (boğa gözü) dalak veya karaciğerde olması
 - b. Oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudasyon varlığı

Mikolojik faktörler

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

Hastalarda FNP atakları sırasında haftada 2 gün serum GM değerleri ölçülmüştür. Galaktomannan antijen testi için ardışık iki kez 0,5'nin üzeri gelmesi pozitif kabul edildi. Serum GM seviyelerinin ölçümünde Platelia *Aspergillus* enzim immunoassay test (Bio-Rad) kullanıldı.

Veri Analizi

İstatistiksel değerlendirme SPSS 23.0 (The Statistical Package for the Social Sciences 23.0) paket programı ile yapıldı. Çalışma grubunun tanımlayıcı verileri ortalama veya ortanca olarak verildi. Normal dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney testi ve ki-kare testi (Chi-square testi) kullanıldı. Mortalite için risk faktörlerine tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizleri ile bakıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak değerlendirildi.

Tablo-2: Kanıtlanmış İFE kriterleri (endemik mikozlar hariç)

Analiz	Küf	Maya
Mikroskopik analiz	Histopatolojik veya direct mikroskopik incelemelerde, ince iğne aspirasyonu veya biyopsi örneklerinin immünohistopatolojik, sitopatolojik incelenmesinde doku hasarının olduğu alanlarda hif veya melanize maya benzeriformlarının 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 (steril materyal)	Normalde steril olan; klinik veya radyolojik olarak anormal enfekte alanlardan steril prosedürlerle alınan örneklerde küf formların gözlemlenmesi (BAL, kraniyal sinus kavimleri ve idrar örneği hariç)	Normalde steril olan; klinik veya radyolojik olarak anormal enfekte alanlardan steril prosedürlerle alınan örneklerde 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>)
Serolojik analiz	Uygun değil	<i>Cryptococcal</i> antijen (BOS)

BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasında tanı alan akut lösemili olgular değerlendirildi. Bu olguların 289'u yeni tanı akut lösemili olgular, 18'i ise relaps tanısı ile başvuran olgulardı. Olguları tanılarına göre sınıflandırdığımızda;

A grubu: Yeni tanı ALL (n=238)

B grubu: Yeni tanı AML(n=51)

C grubu: 2010 yılından önce tanı alıp; çalışma tarihleri arasında relaps olan olgular C grubunda sınıflandırıldı (n=18). Çalışmamıza HKHN hastaları dahiledilmemiştir. İzlemede yeni tanı ALL ve AML gruplarından relaps olanlar mortalite ve mortaliteye bağlı risk faktörlerinin değerlendirmesinde C grubunda değerlendirilmiştir.

Uludağ Üniversitesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nden 212 ve Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Kliniği'nden 95 hastanın İFE açısından verileri tablo 3'de verilmiştir. Tüm hastaların tanıdan itibaren ortalama izlem süresi 45 ±22 ay (min:0.9 ay- mak:88 ay) idi.

Tablo-3: Akut lösemili olguların merkeze göre dağılımı

	İFE 'li olgular (n=121)	İFE'siz olgular (n=186)	Toplam Olgu (n=307)
Uludağ Üni.Tıp Fak. (n=212)	96	116	212 (%69)
Dokuz Eylül Üni. Tıp Fak. (n=95)	25	70	95 (%31)

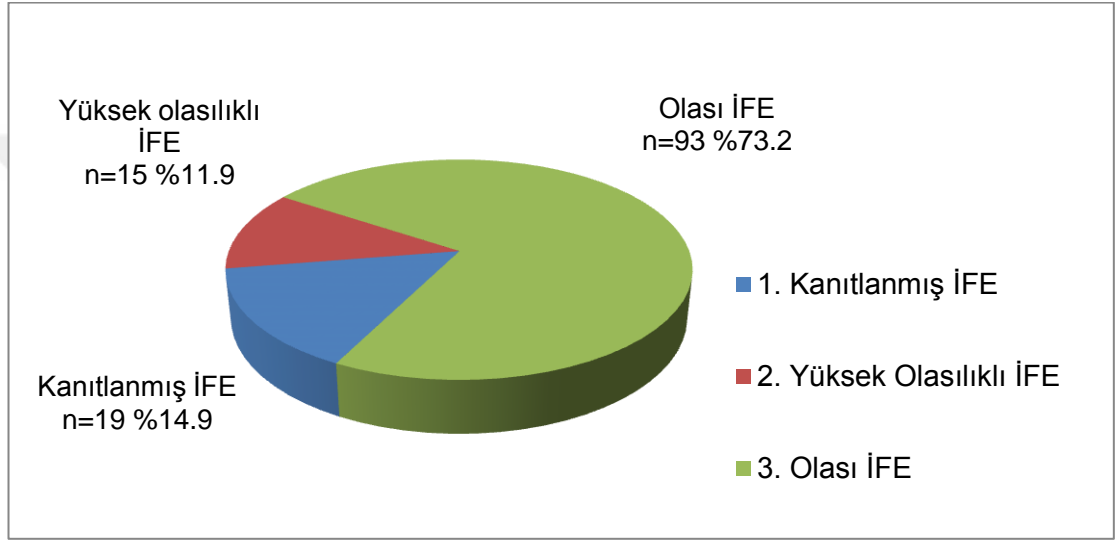
İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon

İFE sınıflandırması

Akut lösemili 307 çocukta 1213 febril nötropeni atağı saptandı. Hastaların %39.4'ü (n=121/307) ve febril nötropeni ataklarının %10'u (n=127/1213) Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu ve Mikoz

Çalışma Grubu (EORTC/MSG) (62) güncel İFE kriterlerine göre, İFE olarak değerlendirildi. Tüm hasta grubunda; ALL hastalarının %35.2'si (n=84/238), AML hastalarının %39'u (20/51), relaps lösemili olguların %94.4'ü (n=17/18) en az 1 kez İFE atağı geçirmiş idi.

İFE atakları EORTC/MSG kriterlerine göre %14.9 (n=19/127) kanıtlanmış İFE; %11.9 (n=15/127) yüksek olasılıklı İFE; %73.2 ise (n=93/127) olası İFE olarak sınıflandırıldı (Şekil-3).



Şekil-3: İnvaziv fungal enfeksiyon (İFE) (n=127) ataklarının sınıflandırması

Hastaların ve İFE ataklarının akut lösemi tanısına göre dağılımı tablo-4 ve 5'de verildi. Gruplara göre kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE insidansı değerlendirildiğinde; İFE en sık olarak relaps lösemi grubunda %55.5 (n=10/18), daha sonra de-nova ALL %7.1 (n=17/238) ve AML'de %13.7 (n=7/51) saptandı. Relaps lösemi grubunda kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE atak sıklığı istatistiksel olarak diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Ancak AML ve ALL grupları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0.07).

Demografik Veriler

Çalışmaya alınan tüm hastaların (n=307) ortalama yaşı 91.4±63.1 ay (min:1.7ay-mak:215.7ay) idi. İzleminde İFE geçiren hastaların tanı yaşı 105±65 ay, İFE geçirmeyen hastaların tanı yaşı ise 81±60 aydır. İFE geçiren

hastaların yaşı anlamlı olarak daha büyük saptandı ($p<0.001$). Hastaların %41'i ($n=124$) kız iken, %59'u ($n=183$) erkek cinsiyetteydi. İFE geçiren ve geçirmeyen hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.78$).

Tablo-4: Hastaların ve İFE ataklarının tanı gruplarına göre dağılımı

	Toplam	A grubu	B grubu	C grubu
	Sayı%(n)	ALL%(n)	AML%(n)	R.Lösemi%(n)
Toplam Hasta Sayısı	307	%77.6(238/307)	%16.6(51/307)	%5.8 (18/307)
İFE'siz Hasta Sayısı	186	%82.7 (154/186)	%16.6 (31/186)	%0.7 (1/186)
İFE'li Hasta Sayısı	121	%69.4 (84/121)	%16.5 (20/121)	%14.1(17/121)
Atak Sayısı	127	%68.5 (87/127)	%17.3 (22/127)	%14.2(18/127)
Kanıtlanmış	%14.9 (n=19)	%11.5(10/87)	%22.7 (5/22)	%22.2 (4/18)
Yüksek Olasılıklı	%11.9 (n=15)	%8(7/87)	%9.1 (2/22)	%33.3 (6/18)
Olası	%73.2 (n=93)	%80.5 (70/87)	%68.2(15/22)	%44.5 (8/18)

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, **AML:** Akut Myeloid Lösemi

Tablo-5: Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE ataklarının dağılımı

	Toplam	A grubu	B grubu	C grubu
	Sayı %(n)	ALL%(n)	AML%(n)	R.Lösemi% (n)
Tüm hasta grubunda dağılımı	%11 (34/307)	%7.1(17/238)	%13.7 (7/51)	%55.5 (10/18)
İFE içinde dağılımı	%26.8 (n=34/127)	%19.5(17/87)	%31.8(7/22)	%55.5 (10/18)*

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, **AML:** Akut Myeloid Lösemi, * $p<0,001$

İFE ataklarının mevsimsel dağılımı; %23.6 (n=30/127) kış, %28.3 (n=36/127) ilkbahar, %23.6 (n=30/127) yaz ve %24.5 (n=31/127) sonbahar aylarında idi. İFE sıklığında mevsimsel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.09).

İFE atağı öncesinde ve esnasında alınan kemoterapi fazları tablo 6'da verildi. İFE atağı en sık ALL indüksiyon, AML protokolü, ALL yüksek risk blok ve relaps protokolu tedavisi alan hastalarda izlendi.

Tablo-6: İFE atağı öncesinde veya esnasında alınan kemoterapi fazı

Tedavi Fazı	İFE atak sayısı (n=127)	%
ALL indüksiyon	55	%43.3
AML protokolü	22	%17.5
ALL yüksek risk blok	18	%14.1
Relaps protokolu	18	%14.1
ALL konsolidasyon	14	%11

İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon, **ALL**: Akut Lenfoblastik Lösemi, **AML**: Akut Myeloid Lösemi

Nötropeni ($ANS < 500 \text{mm}^3/\text{UL}$), tüm İFE ataklarının %82'sinde (n=104) vardı. Bu atakların %73'ünde (n=76/104) derin nötropeni ($ANS \leq 100 \text{mm}^3/\text{UL}$) saptandı. İFE ataklarının tümü değerlendirildiğinde; ortalama nötropeni süresi 17.3 ± 15.5 gün (minimum:0-maksimum:78) idi. Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE atağında ise; nötropeni süresi 24.2 ± 17.5 (minimum:0-maksimum 75) gün olup, olası İFE grubuna (14.8 ± 14 gün; minimum:0-maksimum:78) göre anlamlı olarak daha uzun bulundu (p=0.002).

Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE atağı geçiren grupta ortalama steroid kullanım süresi 30.3 ± 40 (minimum:5-maksimum:60) gündür. Olası İFE grubunda ise; ortalama 19.8 ± 13.5 gün (minimum:5-maksimum:60) olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (p=0.17).

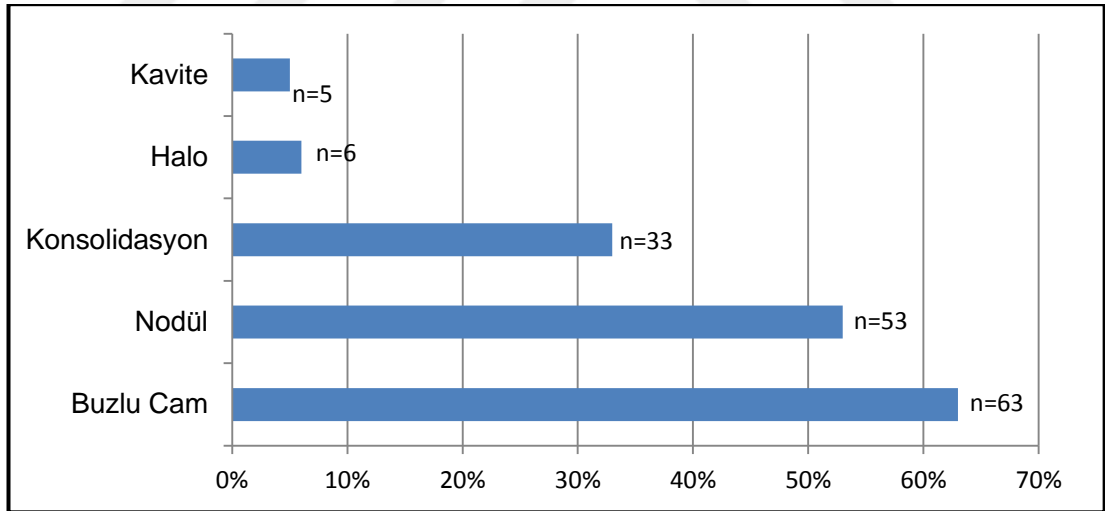
Atakların %40'ına (n=51/127) primer antifungal profilaksi verilmekteydi. İFE ataklarında; ALL grubunda %41 (n=36/87), AML grubunda %50 (n=11/22) ve relaps lösemili grubunda ise %77 (n=14/18) primer

antifungal profilaksi verildi. En sık kullanılan primer antifungal ajanlar %42.9 flukonazol, %33.3 itrakonazol süspansiyon, %17.2 posakonazol idi.

Klinik ve Radyolojik Bulgular

Atakların %84.2'sinde (n=107/127) alt solunum yolu enfeksiyonu, %9.5'inde (n=12/127) sinonazal enfeksiyon, %12'sinde (n=18/127) kan akımı enfeksiyonu, %0.7'sinde (n=1/127) ise merkezi sinir sistemi enfeksiyonu bulguları vardı.

Fizik bakıda bulgular değerlendirildiğinde; atakların %99.2'sinde (n=126) ateş yüksekliği, %44.8'inde (n=57) solunum sistemi muayene bulgusu (ral, ronküs, solunum sıkıntısı), %28.3'ünde (n=36) mukozit ve %3.9'unda (n=5) nörolojik muayene bulgusu saptandı. Alt solunum yoluenfeksiyon bulgusu olan atakların (n=107) HRCT bulgularının; %58.8'inde (n=63) buzlu cam dansitesi, %49'unda (n=53) nodül, %30'unda (n=33) konsolidasyon, %4.6'sında (n=5) kavite, %5.6'sında (n=6) halo bulgusu gözlemlendi (Şekil-4).



Şekil-4: Akciğer görüntüleme bulguları

Mikrobiyolojik Veriler

İnvaziv Aspergillus: İFE ataklarında en sık İA (%81,9;n=104) izlendi. Ataklarda en yüksek oranda %93.2(n=97) İPA saptandı. İPA tanılı ataklarda alt solunum yollarından örnek alınamadığı için kanıtlanmış İFE saptanmadı. Sinonazal İnvaziv Aspergillozis tanısı alan 6 olgunun 3'ü

histopatolojik olarak kanıtlanmış İFE tanısı aldı (tablo-7). *A.flavus* 3, *A.fumigatus* 1 olguda saptanırken, 2 olguda *Aspergillus* alt tiplendirme yapılamamıştır. Kan kültüründe *Aspergillus* üremesi saptanmadı.

İnvaziv Kandida (İK): İFE ataklarını EORTC kriterlerine göre değerlendirdiğimizde %13.4'ünde (n=17) İK izlendi. İFE ataklarının %8.6'sında (n=11/127) kan kültüründe üreme saptandı. Bu üremelerinin 10 tanesi *Candida spp.* ve invaziv kandida tanısı alan 17 atağın 10'u hepatosplenik kandidiyazis idi (Tablo-7). En sık olarak *C.parapsilozis* (%60;n=6/10) saptandı. Bunu *C.albicans* (n=2), *C.tropicalis* (n=1) ve *C.Guilliermonii* (n=1) üremeleri izledi.

Nadir Mantar Enfeksiyonları: Nadir mantar enfeksiyonları %4.8 (n=6) oranında idi. Bu hastaların sinonazal biyopsi örneğinden alınan kültürlerde; 3'ünde *mukorales* takımı mantar, 1'ünde *alternaria* ve 1'inde *dematiaceous* üremesi saptandı. İFE atak sırasında alınan kan kültürlerinden sadece 1 hasta kandida dışı olarak *Fusarium spp.* üremesi saptandı. Bu atağın sinonazal alınan biyopsi örneğinin direkt bakı, kültür ve patolojik değerlendirmesinde de aynı etken bulundu (Tablo-7).

Tablo-7: İnvaziv fungal enfeksiyon tanısına göre sınıflandırılma

İFE Tanısı	İFE atak Sayısı (n=127)	Kanıtlanmış İFE (n=19)	Yüksek Olasılıklı İFE (n=15)	Olası İFE (n=93)
İnvaziv Aspergillozis	% 81.9 (n=104)	3	15	85
-İPA	%76.3 (n=97)	-	15	82
-SNI	% 4.8 (n=6)	3	-	3
-SSSI	% 0.8 (n=1)	-	-	1
İnvaziv Kandida	%13.4 (n=17)	10	-	7
-HSC	%7.1 (n=10)	3	-	7
-Kandidemi	%6.3 (n=7)	7	-	-
Nadir Mantar Enf.	% 4.8 (n=6)	6	-	-
-Mukorales	n=3	3	-	-
-Fusarium	n=1	1	-	-
-Dematiaceous	n=1	1	-	-
-Alternaria	n=1	1	-	-

İFE: İnvaziv Fungal Enfeksiyon, **İPA:** İnvaziv Pulmoner Aspergillozis, **SNİA:** Sinonazal İnvaziv Aspergillozis, **SSSİA:** Santral Sinir Sistemi İnvaziv Aspergillozisi, **HSC:** Hepatosplenik Kandidiyazis

Kanıtlanmış İFE enfeksiyonu saptanan hastaların histopatoloji ve kültür sonuçları tablo-8'da özetlendi.

Tablo-8: Kanıtlanmış İFE ataklarının değerlendirilmesi (n=19)

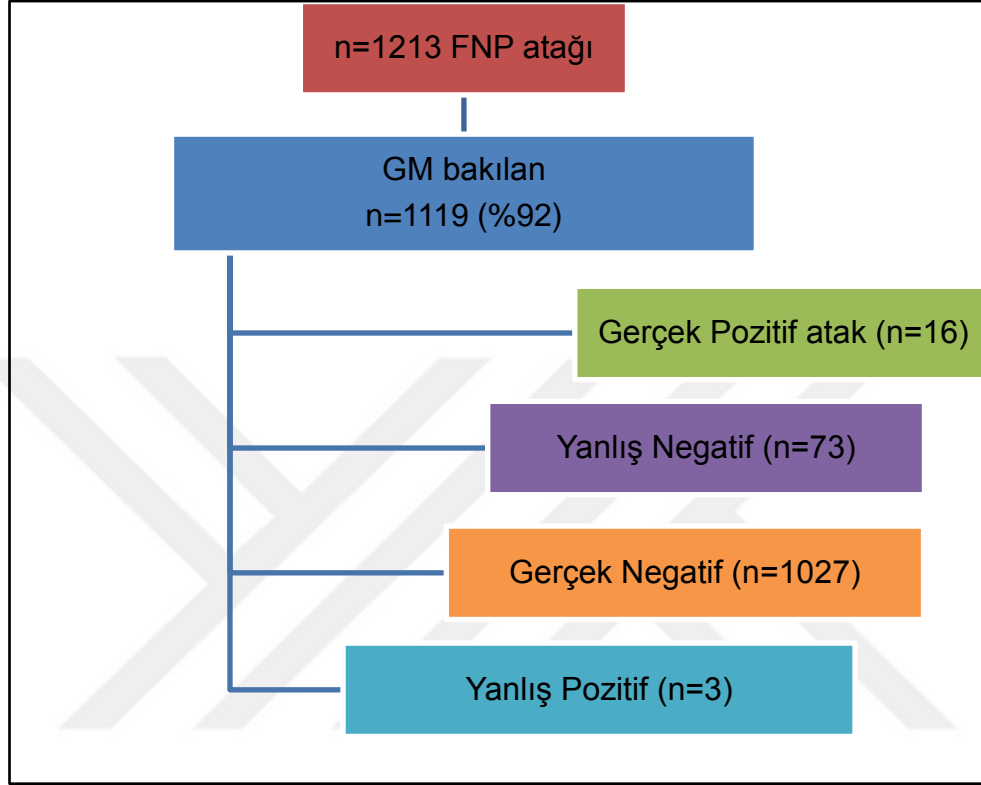
Etken	Biyopsi Yeri	Kan Kültüründe Üreme
1. Mukor	Nazal kavite, damak, septum,	
2. Mukor	Sağ nazal kavite, ethmoid sinüs, orta	
3. Mukor	Sol parsiyel maksillektomi	
4. Fusarium	Sol orta konka, sol maksiller sinüs, sağ orta konka	+
5. Alternia	Orta konka, septum	
6. Dematiaceous	Nazal kavite	
7. A.flavus	Paranasal sinüsler	
8. A.flavus	Nazal kavite	
9. A.flavus	Sağ septum ön duvar, sol septum arka duvar, sol konka arka duvar	
10. C.parapsilozis	-	+
11. C.parapsilozis	-	+
12. C.parapsilozis	-	+
13. C.parapsilozis	-	+
14. C.parapsilozis	-	+
15. C.parapsilozis	-	+
16. C.albicans	-	+
17. C.albicans	-	+
18. C.tropicalis	-	+
19. C.guilermondi	-	+

Serum galaktomannan (GM) düzeyi ölçümü

Toplam 307 hastada 1213 FNP atağının %8.5'inde (n=104) İA saptandı ve %92'sinde (n=1119) serum GM değerleri ölçüldü. Bu atakların

sadece %15'inde (n=16/104) GM pozitif iken, %85'inde (n=88/104) negatif idi. Yanlış pozitiflik sadece 3 atakta (%0.26) vardı (Tablo-9).

Tablo-9: Febril nötropeni ataklarında serum galaktomannan ölçümü



FNP: Febril Nötropeni Periyodu, **GM:** Galaktomannan

Serum GM testinin duyarlılık ve özgüllüğü İA olarak değerlendirilen ataklarda göre iki gruba ayrılarak incelendi;

A: Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA atakları,

B: Tüm ataklar (kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve olası İA atakları).

Her iki grupta da testin duyarlılığı düşük olmakla birlikte, özgüllüğü yüksek saptandı (Tablo-10). Ayrıca, her iki grupta testin NPD'i yüksek idi.

Tablo-10: GM verilerinin tanısal değerlendirilmesi

	Duyarlılık	%95 C.I.	Özgüllük	%95 C.I.	+LR	%95 C.I.	-LR	%95 C.I.	PPD *	NPD**
A	50	6,8 - 93,2	98.4	97,6 - 99,1	32.1	11,1 - 97,3	0.51	0,2 - 1,4	%12.5	%99.8
B	17.9	10,6 - 27,5	99.7	99,2 - 99,9	61	18,3 -207,8	0.82	0,7 - 0,9	%84	%99.3

A: Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA atakları, B: Kanıtlanmış, yüksek olasılıklı ve olası İA atakları

*Pozitif prediktif (tahmini) değer **Negatif prediktif (tahmini) değer

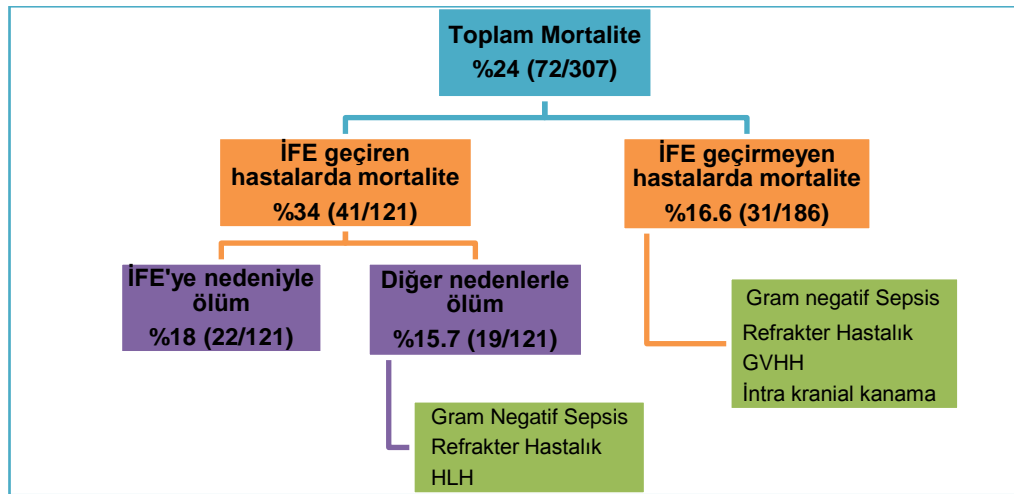
İFE atak tedavisinin %38'inde (n=49) vorikonazol, %22.8'inde (n=29) kaspofungin ve %11'inde ise (n=14) lipozomal amfoterisin-B kullanıldı. Atakların %27'inde (n=35) ikili kombine tedavi kullanılmış olup, bunlardan %13'ü (n=17) kaspofungin ve vorikonazol tedavileridir. Atakların %63'üne (n=80) sekonder antifungal profilaksi verildi. Sekonder antifungal profilakside en sık kullanılan ajan %46 vorikonazol olup, ortalama kullanım süresi 105±87 gündür.

Hastaların hastanede kalış ortanca süresi 39 gündür (min:3 mak:150 gün). Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE grubunda bu süre 48 gün (min:24 mak:150 gün); şüpheli İFE grubunda ise 35 gün (min:3 mak:91 gün) olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. (p=0,005- Mann Whitney U test)

Mortalite

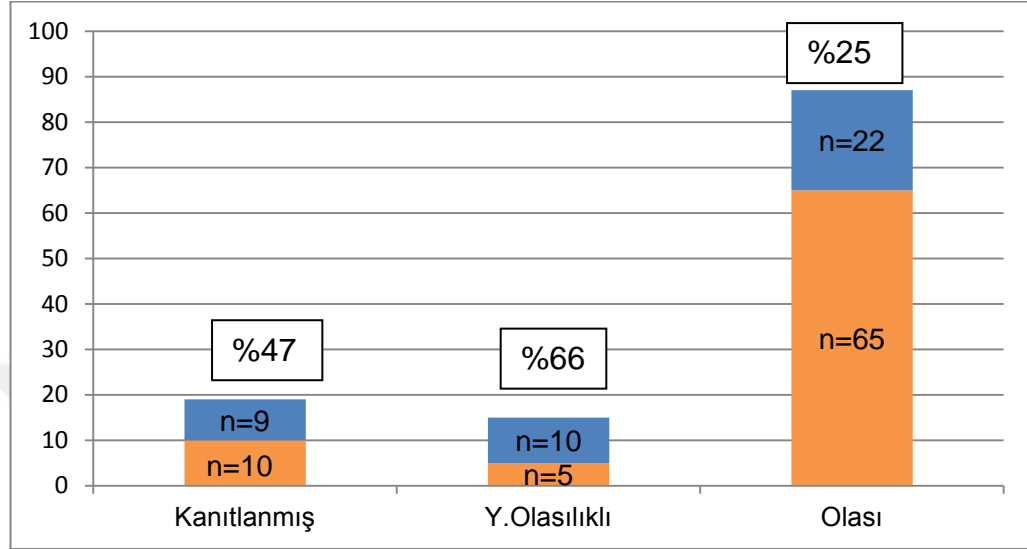
Çalışmaya dahil edilen toplam 307 hastanın 6 yıllık izleminde %24'ü (n=72) kaybedildi. Hastalar İFE geçiren ve geçirmeyen olarak iki grupta incelendiğinde; İFE geçiren 121 hastada mortalite %34 (n=41) iken, İFE geçirmeyen 186 hastada mortalite %16.6 (n=31) olarak saptandı. İFE grubunda kaybedilen 41 olgunun %53'ü (n=22/41) İFE'ye bağlı, %46'sı (n=19/41) başka nedenlerle ölmüştür (Tablo-11,12 ve Şekil-5).

Tablo-11: Mortalite



İFE: İnvaziv Fungal Enfeksiyon, **HLH:** Hemofagositik Lenfositosis, **GVHH:** Graft Versus Host Hastalığı

Ayrıca İFE ataklarına göre mortaliteye bakıldığında; kanıtlanmış İFE grubunda %47 (n=10/19), yüksek olasılıklı İFE grubunda %66 (n=10/15) ve olası İFE’de %25 (n=22/87) hasta kaybedilmiştir (Şekil-5).



Şekil-5: İFE sınıflandırmasına göre mortalite dağılımı

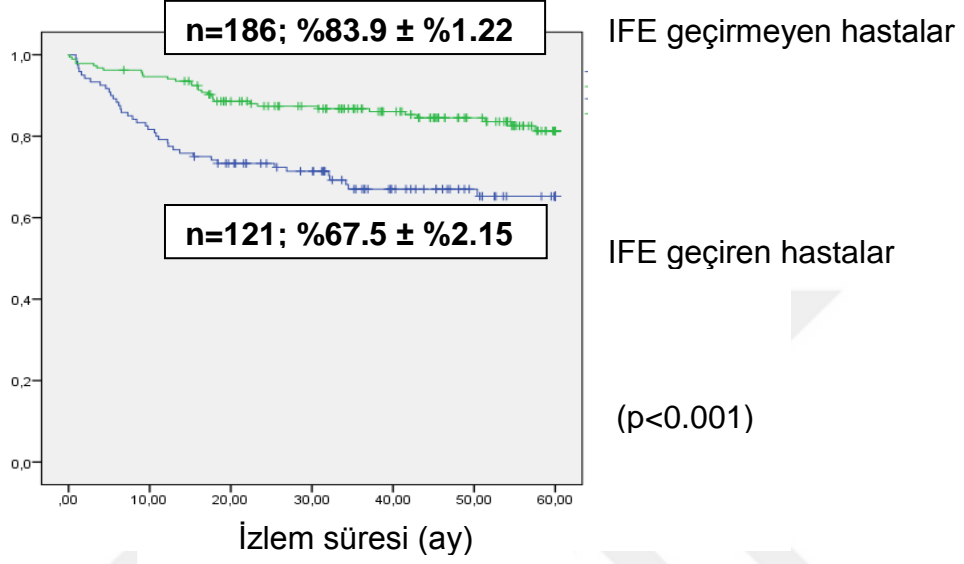
Tablo-12: İFE geçiren hastalarda mortalite (n=121)

İFE Tanısı	İFE hasta Sayısı (n=121)	İFE nedeniyle ölüm (n=22) (%)	Diğer nedenlerle ölüm (n=19) (%)	Toplam Mortalite (n=41) (%)
İnvaziv	98	%16 (16/98)	%16 (16/98)	%32 (32/98)
İPA	91	13	15	
SNİA	6	2	1	
SSSİA	1	1	-	
İnvaziv Kandida	17	%17 (3/17)	%17 (3/17)	%35 (6/17)
HSC	10	-	3	
Kandidemi	7	3	-	
Nadir Mantar Enf.	6	%50 (3/6)	-	%50(3/6)

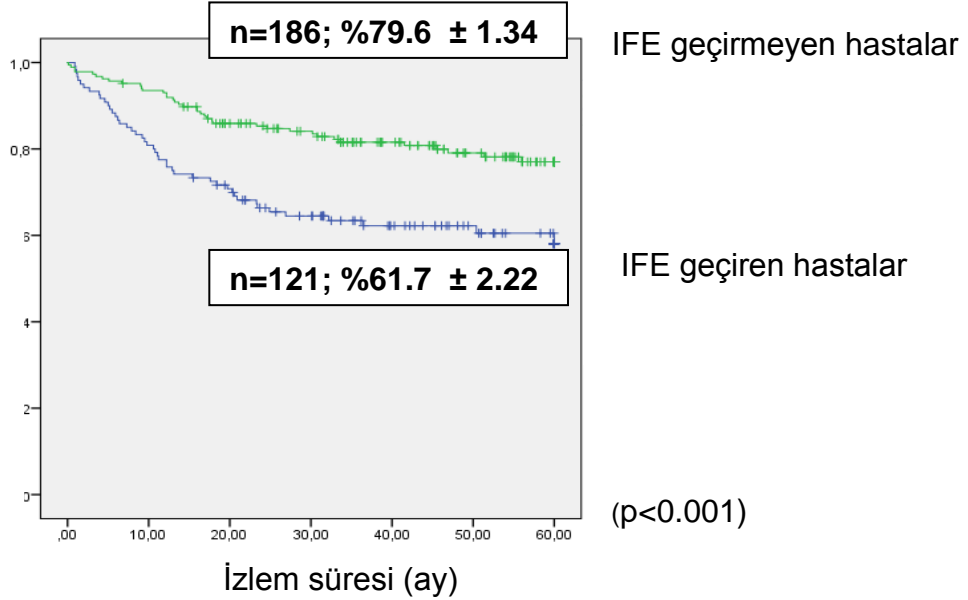
İFE: İnvaziv Fungal Enfeksiyon, İPA: İnvaziv Pulmoner Aspergillozis, SNİA: Sinonazal İnvaziv Aspergillozis, SSSİA: Santral Sinir Sistemi İnvaziv Aspergillozisi, HSC: Hepatosplenik Kandidiyazis

Genel ve olaysız sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Toplam 307 hasta birlikte değerlendirildiğinde; İFE geçirmeyen grupta 5 yıllık genel sağkalım (GS) ve olaysız sağkalım (OS), İFE geçiren gruba göre anlamlı farklıdır ($p<0.001$; Şekil-6,7).



Şekil-6: Genel Sağkalım



Şekil-7: Olaysız Sağkalım

Mortaliteye etkili faktörler

Hastaların mortalitesi 2 grupta incelendi. İFE geçiren grup ve tüm hasta grubunda mortalite ve mortaliteye etkili risk faktörleri ayrı ayrı ele alındı. İFE grubunda ölen hastalar (n=41/121) ile İFE geçirip sağ kalan (n=80/121) hastaların risk faktörlerini karşılaştırdığımızda; hastaların sadece nötropeni süresi ve relaps olması, mortalite için anlamlı bulundu (Tablo-15).

Tablo-15: İFE geçiren (n=121) hasta grubunda mortaliteye etkili risk faktörleri

Risk faktörleri	P değeri
Nötropeni süresi	<0.001 ^a
Lösemi tanısı (Relaps/Refrakter Lösemi)	<0.001 ^a
ALL'nin risk grupları	0.19 ^a
AML'nin risk grupları	0.50 ^a
Tanı yaşı	0.30 ^a
Kemoterapi Aksama süresi	0.55 ^a
Cinsiyet	0.86 ^a
Steroid kullanım Süresi	0.94 ^a
Primer antifungal profilaksi almak	0.04 ^a

İFE: İnvaziv Fungal Enfeksiyon, ^a: Pearson ki kare testi

Toplamda 307 olgunun %24'ü (n=72) kaybedilmiştir. Tüm grupta mortaliteye etki eden risk faktörleri incelendiğinde; ALL ve AML'de yüksek risk grubu olmak, relaps olmak, hem İFE geçirme durumu hem de kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE atağı olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-16).

Bu veriler çok değişkenli regresyon analizi ile incelendiğinde; relaps lösemi, AML tanısı ve İFE geçirmek mortaliteyi bağımsız olarak etkilemektedir. Mortalitede en etkili bağımsız risk faktörü; relaps olma durumu olup, mortaliteyi 8.4 kat arttırmaktadır. İFE geçirmek mortaliteyi 3.2 kat ve AML olmak 2.3 kat arttırmaktadır (Tablo-17).

Tablo-16: Tüm hasta grubunda (n=307) mortaliteyi etkileyen faktörler

ALL risk grubu				
	SRG	MRG	HRG	
Eksitus	0	%25 (n=10)	%75 (n=30)*	
Remisyon	%17 (n=34)	%48.7 (n=96)	%34.2(n=68)	p<0.001*
AML risk grubu				
	SRG	MRG	HRG	
Eksitus	0	0	%100 (n=18)**	
Remisyon	%9.4 (n=3)	%43.8 (n=14)	%46.9 (n=16)	p=0,001**
Lösemi tanısı				
	ALL	AML	Relaps	
Eksitus	%57 (n=41)	%24 (n=18)	%19 (n=15)***	
Remisyon	%84 (n=197)	%14 (n=33)	%2 (n=2)	p<0.001****
İFE				
	Kanıtlanmış	Y.Olasılıklı	Olası	
Eksitus	9	10	22	
Remisyon	9	6	78	p<0.001*****
İFE geçirme				
	Evet	Hayır		
Eksitus	%34 (n=41)	%18 (n=33)		
Remisyon	%66 (n=80)	%83 (n=153)		p=0,001
Tanı yaşı				
Eksitus	98.7 ± 67 ay			
Remisyon	88.8 ± 61 ay			p=0.24
Cinsiyet				
	Kız	Erkek		
Eksitus	%40.8 (n=30)	%59.2 (n=44)		
Remisyon	%40.4 (n=95)	%59.2(n=138)		p=0,95

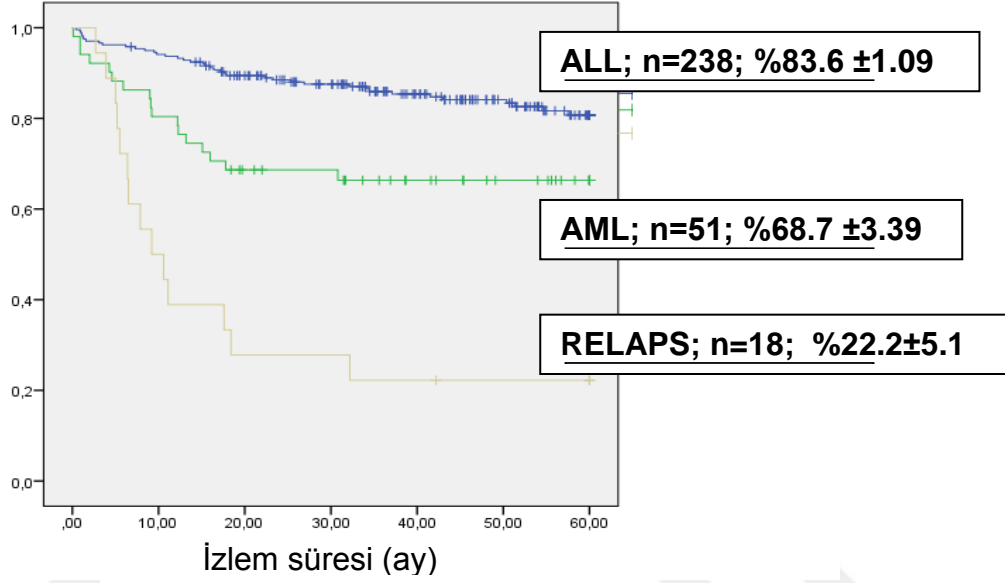
ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, **SRG:** Standart Risk Grubu, **MRG:** Median Risk Grubu, **HRG:** High Risk Grubu, **AML:** Akut Myeloid Lösemi, **İFE:** İnvaziv Fungal Enfeksiyon

Tablo-17: Çok değişkenli regresyon analizi

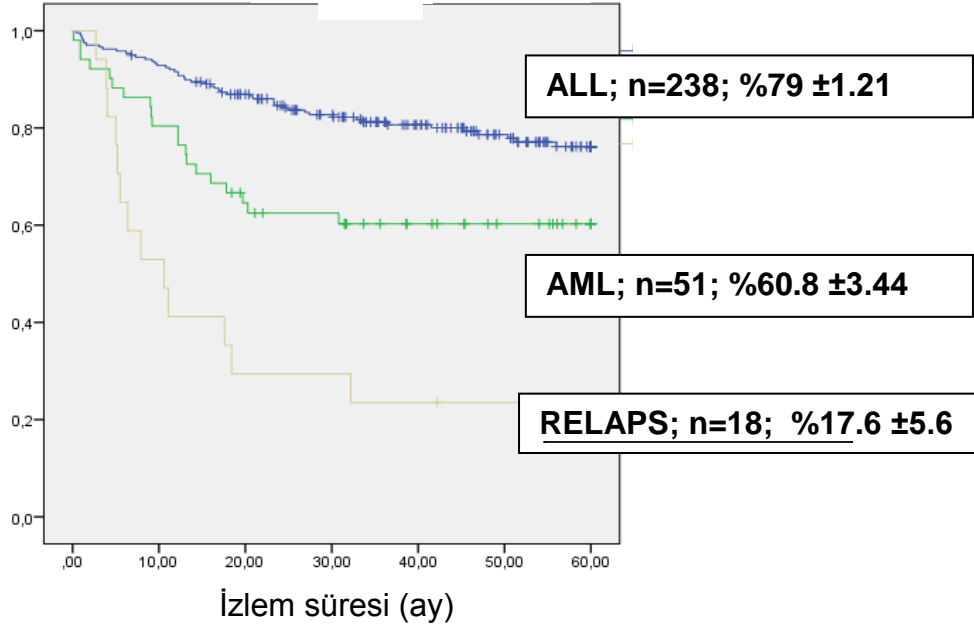
	β	p	Odd Ratio	%95 C.I.
Relaps Olmak	2.14	<0.001	8.49	3.98-18.1
İFE geçirme durumu	1.18	0.001	3.2	1.58-6.75
Lösemi Tanısı (AML)	0.84	0.02	2.33	1.1-4.92
Tanı yaşı	-0.002	0.47	0.99	0.99-1
Cinsiyet	-0.06	0.85	0.94	0.49-1.8

AML: Akut Myeloid Lösemi, **İFE:** İnvaziv Fungal Enfeksiyon

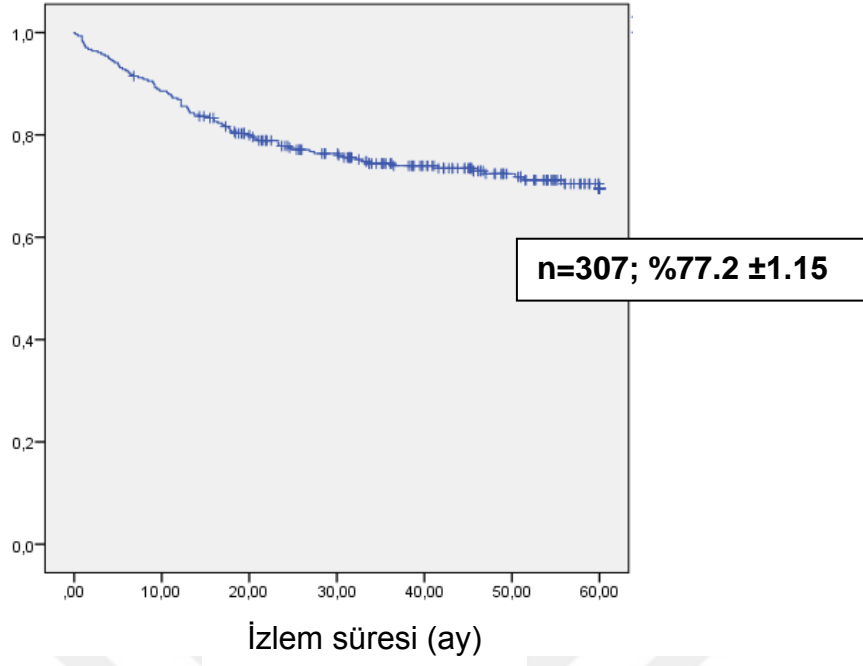
Hastaların 5 yıllık GS ve OS'leri incelendiğinde; ALL'de GS %83.6, OS %79 ve AML'de GS %68.7, OS %60.8, relaps lösemide GS %22, OS %17.6 olarak saptandı (Şekil-8,9). Tüm hastaların GS ve OS verileri şekil-10,11'de verildi.



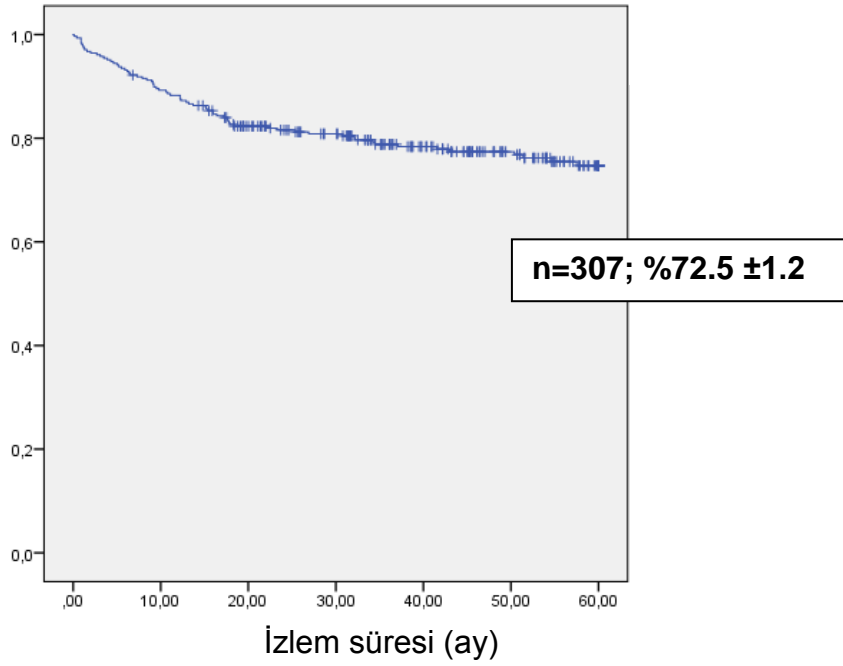
Şekil-8: Genel sağkalım



Şekil-9: Olaysız sağkalım



Şekil-10: Tüm hasta grubunda genel sağkalım



Şekil-11: Tüm hasta grubunda olaysız sağkalım

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamıza alınan 307 olguda, EORTC kriterlerine göre İFE insidansı %10.4 saptanmış olup, çalışmalarda farklı gruplarda değişik sıklıklar verilmektedir. Pediatrik hematoloji ve onkoloji hastalarının alındığı çalışmalarda İFE insidansı %4.9-6.9, pediatrik kök hücre transplant hastalarının dahil edildiği çalışmalarda ise %7.2-10 olarak verilmiştir (2,3,63-65). İFE insidansı, pediatrik lösemide tedavi sonuçları, kemoterapi ve destek tedavilerdeki gelişmeler ile son on yılda artış göstermiştir (66). Ülkemizde yapılan çalışmalarda İFE insidansı %7.2-14 değişmektedir (45,67-69). Görüldüğü üzere çalışmamızda saptanan İFE insidansı dünya ve Türkiye verileri ile uyumludur.

Çalışmamızda; tüm atakların %1.4'ü kanıtlanmış, %1.3'ü yüksek olasılıklı ve %7.6'sı şüpheli İFE olarak değerlendirildi. Literatürde kanıtlanmış İFE sıklığı %1.2, yüksek olasılıklı İFE %1.6-3 ve şüpheli İFE %2.7-3 olarak raporlanmıştır (60,61). Otopsi bulgularına göre ise pediatrik hematolojik maligniteli olguda İFE insidansı %50'ye kadar çıkabilmektedir (70).

Lösemi tanılarına göre hastalarımızı incelediğimizde; kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE sıklığını; ALL'de %7.1, AML'de %13.7 ve relaps lösemide %55.5 olarak saptadık. Literatürde de çalışmamızda ki sonuçlara benzer şekilde, İFE sıklığı AML (%10-39.4) ve relaps hastalarda (%19-28) yüksek olarak tanımlanmaktadır (10,63,71,73,74).

Hastalarımızda kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İA sıklığı %14 olup, literatürdeki çalışmalara göre daha yüksek bulunmuştur (9,11). Bu insidans AML,relaps ve HKHN hastalarda daha fazla olarak bildirilmektedir. Çalışmamıza HKHN hastaları alınmamıştır ancak tüm olguların %26'sı relaps veya yüksek riskli lösemi grubunda idi. Ayrıca ALL hastalarının %35.5'i, AML hastalarının %39, relaps lösemili olguların %95'i en az 1 kez İFE atağı geçirmiş olup bu oran literatürden çok yüksektir (9,11,12,16-18). Bunun nedeni hastaların hepafiltreli odalarda tedavi edilememesi ve hastane içinde

sürekli inşaat halinin devam etmesi olabilir. Literatürde hepafilterli odaların İA sıklığını azatlığı ve inşaat halinde arttırdığı bilinmektedir (20).

Çalışmaya alınan tüm hastaların ortalama yaşı ile literatürdeki İFE geçiren olguların yaşı birbirine benzerdir (27,77). İFE geçiren hastaların tanı yaşı, İFE geçirmeyen hastaların tanı yaşına göre anlamlı olarak daha büyük saptandı ($p<0.001$). Kobayashi ve ark. (65) da İFE geçiren grubun ortanca yaşını İFE geçirmeyenlere oranla yüksek tanımlamıştır (64). Rosen ve ark.(2); adolesan grupta (13-21 yaş) İFE riski %47,3 yaştan daha küçük çocuklar ise %8 olarak raporlanmışlardır. Yaş arttıkça İA sıklığı ve mortalitede artmaktadır (75). Bunu nedeni olarak; bazı yayınlar yaşı küçük olan popülasyonun fungal sporlar daha az teması olmasına bağlı olarak daha az konak kolonizasyon ile ilişkilendirmiştir (76).

İFE atakları en sık literatür ile benzer şekilde ALL indüksiyon, AML protokolü ve relaps protokolü sırasında gelişmiştir (69,77,78)

Uzamış ve derin nötropeni İFE atağı geçirmede önemli bir risk faktörü olarak bulundu. Literatürde de İFE için en iyi bilinen risk faktörlerinin derin ve uzamış nötropeni süresi olduğu bildirilmiştir (3,7,78,79). Çalışmamızda sayısal olarak kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE grubunda daha uzun steroid kullanımı saptansa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak, steroid kullanımı İFE için yüksek risk faktörü olarak kabul edilmektedir (3).

Atakların %40'ında, özellikle de AML ve relaps olgularda primer antifungal profilaksi uygulandı. Literatürde yüksek risk grunda olan çocuklara primer antifungal profilaksi önerilmektedir (7,71). En sık kullanılan primer antifungal ajan %42.9 ile flukonazol olmuştur. Flukonazol küf mantarlarına karşı etkili olmamakla birlikte, yüksek riskli çocuklarda, kanıt düzeyi A-1 olarak önerilmektedir (3).

Çalışmamızda en sık alt solunum yolu enfeksiyonu ve ona ait bulgular tespit edildi. Ayrıca ateş yüksekliği hastaların tümünde vardı. Bu çalışmada en sık İA (%81.9) saptandı ve bu atakları da %90'nı İPA şeklinde idi. İA ve İPA pediatrik lösemi hastalarında giderek artan bir sıklıkta tanımlanmaktadır (80,81). Literatürde çalışmamızda olduğu gibi en sık İA tipi İPA'dır (11,12). Crassard ve ark.(82) bronkoalveolar lavaj ile pediatrik lösemili

olgularda İPA sıklığını %92 olarak bildirmiştir. Bronkoalveolar lavaj, biyopsi gibi invaziv işlemler, trombositopeni, kanama riski nedeniyle malign hastalığı olan çocuklarda sıklıkla uygulanamamaktadır. Ancak özellikle erken dönemde (ateşin 5 ile 7. gününde) akciğer HRCT'si çekilmesinin İPA tanısında önemli olduğu belirtilmektedir (23). Çalışmamızda da alt solunum yollarından biyopsi alınmadığı için kanıtı İPA yoktur ancak %15 oranında yüksek olasılıklı İPA izlendi. Çocuklarda İPA tanısı genellikle invaziv olmayan yöntemler tercih edilerek akciğer HRCT'si ve serum galaktomannan düzeylerinin birlikte değerlendirilmesi ile konulmaktadır.

HRCT'de en sık saptanan radyolojik bulgu literatürden farklı olarak buzlu cam dansitesi ve ikinci sırada nodüldür. Literatürde çocuklarda, İPA'da en sık izlenen bulgu nodül olarak belirtilmektedir (11,44). Erişkinlerde ise; hem yarım ay (air kresent) görünümü hem de halo işareti, invaziv küf enfeksiyonunu düşündüren en sık radyolojik bulgulardır (62). Erişkin serilerinde İPA'da yaklaşık %50 hastada kavitasyon ve %40 yarım ay görünümü izlenirken; 139 İA'lı pediatrik olgunun alındığı bir çalışmada; kavitasyon %24.5, halo %6.4 ve yarım ay görünümü %1.6 olarak izlenmiştir (5,11,65). Çocuklarda HRCT bulguları daha az özgün olup; segmental ve multilobar konsolidasyon, periferik infiltrasyonlar, çok sayıda küçük nodüller ve periferik büyük nodüller sıktır. Ancak halo bulgusu çok nadirdir (35,65)

Çalışmamızda en sık *A.flavus* izole edilmiştir. Literatürde *A.flavus* kutanöz ve sinus enfeksiyonlarında daha sık izlenmekte olup *A.flavus*'ün en sık etken olduğu pediatrik derlemeler mevcuttur (12,83). Ancak yayınlarda hem erişkinlerde hem pediatrik olgularda, en sık izole edilen etken *Aspergillus*, *A.fumigatus*'dur (11,13,59,66). *A.flavus*'ün çalışmamızda daha yüksek oranda saptanmasının nedeni çalışmamızda sinus yerinden alınan biyopsi materyalleri olmasıdır (Tablo-7). *Aspergillus*un kan kültürlerinde çoğunlukla ürememektedir (11,84).

Bu seride; GM'nin özgüllük ve NPD'lerinin yüksek bulunması tanısal anlamda değerli bir test olduğunu kanıtlamaktadır. Ancak, PPD'i kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı grupta %12.5, tüm grupta ise %84'dür. Çocuklarda serum GM değeri ile ilgili 8 büyük çalışma olup; PPD yedi çalışmada %75'in altında,

diğerlerinde ise %50'nin altındadır (85-92). NPD'nin yüksek olması, *Aspergillus* dışı küf mantarlarda da saptanabileceğinden testin tanıdaki gücünü azaltmaktadır. Bu nedenlerle serum GM düzeyinin bakılması, Lehrnbecher ve ark. (23) yayınladığı güncellemede zayıf bir öneri olarak yer almıştır (C-2A). Çalışmamızda yanlış pozitiflik oranı %0.2 olarak saptandı. Yanlış pozitiflik çocuklarda sık olup, %1.3-12.8 arasında değişen oranlarda verilmektedir (28,33,89). Çalışmamızda saptanan düşük oran, bazı hastalarda testin uygun koşullarda ve yeterli sıklıkta gönderilmemiş olmasına bağlanmıştır. Yanlış pozitiflik oranının düşürmek amacıyla testin haftada 2 kez sıklıkta gönderilmesi önerilmektedir (31).

Çalışmamızda İFE ataklarının %13.4'ünde İK ve %7.8'sinde HSK saptandı. Çocukluk çağında HSK sıklığı %9 olarak verilmektedir (93). Literatür ile uyumlu larak en sık izole edilen etken *C.parapsilosis*'tir. Sıklıkla bildirilen *C.albicans*'ın yerini *C.parapsilosis* ve diğer non-*albicans* türleri almıştır (77,94). Çalışmamızda tüm hastalara batın ultrasonografi yapılmış olup, HSK tanısı invaziv kandidemililerin %50'sinde tanımlanmıştır. HSK tanısı literatürde de ultrasonografi ile konulmaktadır (12).

Çocukluk çağı lösemilerinde giderek artan sıklıkta nadir mantar enfeksiyonları tanımlanmaktadır (95). Bu artışa birçok faktör neden olmakla birlikte, kullanılan antifungal profilaksilerin nadir mantarlar üzerine etkisinin bulunmamasıdır (96). Biz de çalışmamızda biyopsi ile %4.8 olguda enfeksiyonlarını tanımladık (Tablo-7,8).

İFE atak tedavisinin %62'sinde vorikonazol, %40'ında kaspofungin ve %24.1'inde ise lipozomal amfoterisin-B kullanıldı. Burgos ve ark. (11) çalışmasında %79 veya üzeri oranında antifungal ajan kullanılarak tedavi verilmiş olup en sık kullanılan ajan liposomal amfoterisin-B (%57), sonrasında vorikonazol (%53)'dur. Çalışmamızda atakların %63'üne sekonder antifungal profilaksi verilmiş olup, en sık kullanılan ajan %46 vorikonazoldür. Pediatrik çalışmalarda hastane dışında kullanım kolaylığı ve oral formunun olması nedeniyle İA sonrası en sık kullanılan ajan vorikonazoldür (11).

İFE grubunda mortalite %33.8 iken, İFE'den ölüm oranı %18'dir. Türkiye'den bildirilen çalışmalarda İFE'li hastalarda mortalite %20 ile %36

arasında değişmektedir. Ancak, İFE nedeniyle ölüm %13 ile %30 arasında tanımlanmaktadır (45,67,78).

Gruplara göre mortaliteye baktığımızda; İA'lı olguların %16'sı fungal enfeksiyon nedeniyle ölmüştür. İA mortalitesi; 1990'lı yıllarda %85'lere varan oranda yüksek iken, erken tanı olanakları ve yeni antifungallerin tedavide kullanılması ile belirgin azalmıştır (10,12,82-84). Groll ve ark. (3) HKHN olmayan kanserli çocuklarda, İA'ya bağlı ölümü %20-50 arasında değiştiğini bildirmektedir. Hastalarımızda İA nedeniyle ölüm oranı literatüre göre daha düşüktür. Bunun nedeni; hastalarda tanısal tetkiklerin kısa sürede yapılmasına ve antifungal tedavinin persiste eden 5. günden itibaren erken dönemde başlanmasına bağlıdır.

Çalışmamızda İK'ya bağlı ölüm oranı, Aspergillus'dan ölüm oranlarına benzer şekilde %17'di ve bu olguların hiçbirisi HSK değildi. Literatürde de çalışmamıza benzer şekilde; İK'ya bağlı mortalite %10-25 arasında değişmektedir (3,4,7,63,97).

Hematolojik maligniteli hastalarda nadir mantar enfeksiyonlarının sıklığı, tanı yöntemlerinin gelişmesi ile giderek artmaktadır (25,98). Serimizde de %4.8 oranında nadir mantar enfeksiyonu tanımlanmıştır ve 6 olgunun 3'ü mantar enfeksiyonu nedeniyle kaybedilmiştir. Fusarium ve mukorda mortalite çok yüksek olarak tanımlanmıştır (6).

Tüm hasta grubunda mortaliteye etkili faktörler; hastaların yüksek risk grubunda olması, relaps lösemi olması, kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı İFE geçirmesidir (3). Ancak bu faktörler içinde relaps olma, AML tanısı ve İFE geçirme mortaliteye etkili bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmışlardır. Relaps lösemi ve AML'de mortalitenin yüksek olduğu pek çok çalışmada tanımlanmıştır. İFE'nin mortalitesi üzerine; Rosen ve ark. (2) pediatrik grupta, İFE geçirmenin prognozu kötü etkilediğini ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte, İFE geçiren grupta mortaliteye anlamlı olarak etkileyen diğer faktörler ise; relaps/refrakter lösemi ve nötropeni süresi İFE geçiren grupta yüksek risk grubu olan hasta sayısı daha fazla olduğu için, yüksek risk grubunda olmak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Benzer şekilde literatürde de İFE'lerde sağkalıma etkili olan

en önemli faktörler; nötropeni süresi ve relaps/refrakter lösemi olmaktadır (85,86). Nivoix ve ark. (99); relaps veya refrakter hastalığın, uzamış nötropeni süresinden daha güçlü bir şekilde mortaliteyi artırdığını tanımlamışlardır.

Çalışmamızda İFE geçirmenin kötü bir prognostik faktör olduğunu gösteren bir diğer kanıt da bu grupta GS ve OS anlamlı düşük bulunmasıdır (Şekil-6,7). Tanılarına göre baktığımızda da genel mortalite en düşük literatüre benzer şekilde ALL grubundadır (100).

Sonuç olarak; hematolojik maligniteli hastalarda İFE sıklığı yüksektir ve çalışmamızda %10.4 oranında bulunmuştur. Özellikle, en sık relaps lösemilerde ve AML'de görülmektedir. İFE geçiren hastalarda mortalite geçirmeyen gruba göre anlamlı olarak yüksektir ($p<0.001$). Tüm hasta grubunda mortaliteye etki eden faktörler; yüksek risk grubu ALL, AML, relaps lösemi, kanıtlı ve yüksek olasılıklı İFE olmaktadır ($p<0.001$). Ancak, İFE grubunda mortalite için sadece nötropeni süresi ve relaps olmak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Çalışmamızda mortalitede en etkili bağımsız risk faktörleri; relaps olmak, İFE geçirmek ve AML olarak saptandı. Relaps mortaliteyi 8.4 kat, İFE geçirme 3.2 kat, AML 2.3 kat artırmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda; hematolojik maligniteli hastalarda İFE geçirmek kötü bir prognostik belirteç olarak bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining responses to Therapy and study outcomes in clinical trails of invasive fungal diseases: Mycoses study group and european organization for research and treatment of cancer consensus criteria. *Natl institutes Heal.* 2009;47(5):674–83.
2. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive Fungal Infections in Pediatric Oncology Patients 11-Year Experience at a Single Institution. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(3):135-40.
3. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):327–40.
4. Tragiannidis A, Fegeler W, Rellensmann G, et al. Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: A 10-year observational study. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(2):27-30.
5. Tragiannidis A, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive aspergillosis in children with acquired immunodeficiencies. *Clin Infect Dis.* 2012;54(2):258–67.
6. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005;41(5):634–53.
7. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, et al. Antifungal Prophylaxis in Pediatric Hematology/Oncology: New Choices & New Data. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):21–6.
8. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2001;32(3):358–66.
9. Wattier RL, Ramirez-Avila L. Pediatric Invasive Aspergillosis. *J. Fungi* 2016;19(3):2-20.
10. Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, et al. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long-term survival. Mycoses.* 1999;42(7-8):431-42.
11. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics.* 2008;121(5):1286-94.
12. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis.* 1999;29(5):1210–9.
13. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. *Aspergillus flavus*: An emerging non-fumigatus *Aspergillus* species of significance. *Mycoses.* 2009;52(3):206-22.
14. Bernardeschi C, Foulet F, Ingen-Housz-Oro S, et al. Cutaneous Invasive Aspergillosis. *Medicine.* 2015;94(26):1018.
15. Walmsley S, Devi S, King S, et al. L. Invasive aspergillus infections in a pediatric hospital: A ten–year review. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(8):673–82.

16. Ayberkin E, Çiftçi E. Çocuklarda Aspergillus Enfeksiyonları. *J Pediatr Inf* 2009;3:118–25.
17. Warris A. The biology of pulmonary aspergillus infections. *J Infect.* 2014;69(S1):S36–41.
18. Broenen E, Mavinkurve-Groothuis A, Kamphuis-Van Ulzen K, et al. Screening of the central nervous system in children with invasive pulmonary aspergillosis. *Med Mycol Case Rep.* 2014;4(1):8–11.
19. Panda NK, Balaji P, Chakrabarti A, Sharma SC, Reddy CEE. Paranasal sinus aspergillosis: Its categorization to develop a treatment protocol. *Mycoses.* 2004;47(7):277–83.
20. Blum MD, Wiedermann BL. Aspergillus infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2004:2550-60.
21. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, et al. Aspergillus endocarditis: A review of the literature. Vol. 14, *International Journal of Infectious Diseases.* 2010;14(12):1040-7.
22. Demicco DD, Reichman RC, Violette EJ, Winn WC. Disseminated aspergillosis presenting with endophthalmitis: A case report and a review of the literature. 1984;53(9):1995–2001.
23. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(18):2082–94.
24. Stevens Da. Diagnosis of fungal infections: current status. *J Antimicrob Chemother.* 2002;49(1):11-9.
25. Marty FM, Koo S. Role of (1-->3)-beta-D-glucan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2009;47(1):233-40.
26. Buchheidt D, Reinwald M, Spiess B, et al. Biomarker-based diagnostic work-up of invasive pulmonary aspergillosis in immunocompromised paediatric patients - is Aspergillus PCR appropriate? *Mycoses.* 2016;59(2):67–74.
27. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2012;30(35):4427–38.
28. Fisher BT, Zaoutis TE, Park JR, et al. Galactomannan Antigen Testing for Diagnosis of Invasive Aspergillosis in Pediatric Hematology Patients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012;1(2):103–11.
29. Maron GM, Hayden RT, Rodriguez A, et al. Voriconazole prophylaxis in children with cancer: changing outcomes and epidemiology of fungal infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(12):451-5.
30. 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.
31. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane database Syst Rev.* 2015;12(1):CD007394.
32. Steinbach WJ, Addison RM, Mclaughlin L, et al. Prospective

- Aspergillus Galactomannan Antigen Testing in Pediatric Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:558–64.
33. Hayden R, Pounds S, Knapp K, et al. Galactomannan antigenemia in pediatric oncology patients with invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(9):815–9.
 34. Renoult E, Buteau C, Turgeon N, Moghrabi A, Duval M, Tapiero B. Is routine chest radiography necessary for the initial evaluation of fever in neutropenic children with cancer? *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(3):224–8.
 35. Ankras AO, Sathekge MM, Rudibullet, Dierckx AJO, Glaudemans AWJM. Imaging fungal infections in children. *Clin Transl Imaging.* 2016;4:57-72.
 36. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, 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.
 37. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, et al. Diagnostic imaging of experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Med Mycol Off Publ Int Soc Hum Anim Mycol.* 2009;47(1):138–45.
 38. Legouge C, Caillot D, Chrétien ML, et al. The reversed halo sign: Pathognomonic pattern of pulmonary mucormycosis in leukemic patients with neutropenia? *Clin Infect Dis.* 2014;58(5):672–8.
 39. Ernst EJ. Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy* 2001;21(2):165–74.
 40. Graybill JR. The echinocandins, first novel class of antifungals in two decades: will they live up to their promise? *International Journal of Clinical Practice* 2001;55(9):633-8.
 41. Moosa M-YS, Sobel JD. Non-albicans *Candida* infections in patients with hematologic malignancies. *Semin Respir Infect.* 2002;17(2):91–8.
 42. Steinbach W. Pediatric Invasive Candidiasis: Epidemiology and Diagnosis in Children. *J Fungi.* 2016;2(1):2-9.
 43. Pappas PG, Rex JH, Lee J, 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.
 44. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;62(4):1-50.
 45. Ozsevik SN, Sensoy G, Karli A, et al. Invasive fungal infections in children with hematologic and malignant diseases. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2015;37(2):69–72.
 46. Pappas PG. Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am.* 2006 ;20(3):485-506.
 47. 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.
 48. Hernández Marqués C, Lassaletta-Atienza a, et al. Hepatosplenic candidiasis in paediatric haematology-oncology patients. *Anales de*

- Pediatría. 2011;75(1):26–32.
49. De Rosa FG, Garazzino S, Pasero D, Perri GDI, Ranieri VM. Invasive candidiasis and candidemia: New guidelines. *Minerva Anestesiologica*. 2009;75(7-8):453-8.
 50. Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev*. 2011;87(1):75-6 51. Kontoyiannis DP, Lewis RE. How I treat mucormycosis. *Blood*. 2011;118(5):1216–24.
 52. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, et al. Zygomycosis in Children: A Systematic Review and Analysis of Reported Cases. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(8):723–7.
 53. Chayakulkeeree M, Ghannoum MA, Perfect JR. Zygomycosis: The re-emerging fungal infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2006;25(4):215-29.
 54. Spellberg B, Kontoyiannis DP, Fredricks D, et al. Risk factors for mortality in patients with mucormycosis. *Med Mycol*. 2012;50(6):611–8.
 55. Camara-Lemarrooy CR, Gonzalez-Moreno EI, Rodriguez-Gutierrez R, et al. Clinical features and outcome of mucormycosis. *Interdiscip Perspect Infect Dis*. 2014;56:2610.
 56. Zeka AN, Tasbakan M, Pullukcu H, et al. Evaluation of zygomycosis cases by pooled analysis method reported from Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2013. 2013;47(4):708–16.
 57. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. *Clinical Microbiology and Infection* 2004;10(1):67-75.
 58. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, et al. A Prospective, International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):313–22.
 59. Georgiadou SP, Pongas G, Fitzgerald NE, et al. Invasive mold infections in pediatric cancer patients reflect heterogeneity in etiology, presentation, and outcome: A 10-year, single-institution, retrospective study. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012;1(2):125–35.
 60. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(S3):27–46.
 61. Stempel JM, Hammond SP, Sutton DA, Weiser LM, Marty FM. Invasive Fusariosis in the Voriconazole Era: Single-Center 13-Year Experience. *Open forum Infect Dis*. 2015;2(3):99-110.
 62. Cao JH, Li GH. 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) C. *Chinese J Infect Chemother*. 2008;8(5):321–4.
 63. 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.
 64. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, et al. 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.
65. Villarroel M, Avilés CL, Silva P, 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.
 66. Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Clinics of North America*. 2015;62(1):61–73.
 67. Baytan B, Güneş AM, Çelebi S, Günay Ü, Baytan MDB. Invasive fungal diseases in children with hematologic disorders Hematolojik hastalıklı çocuklarda invazif fungal infeksiyonu. *Turk J Hematol*. 2009;26:190-6.
 68. Kaya Z, Gursel T, Kocak U, et al. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(4):470–5.
 69. Ören H, Tüfekçi Ö, Bengoa ŞY, et al. Management of Invasive Fungal Infections in Pediatric Acute Leukemia and the Appropriate Time for Restarting Chemotherapy. *Turk J Hematol*. 2015;32(4);329-37
 70. Lehrnbecher T, Frank C, Engels K, Kriener S, Groll AH, Schwabe D. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect*. 2010;61(3):259–65.
 71. Cesaro S, Pagano L, Caira M, et al. A prospective, multicentre survey on antifungal therapy in neutropenic paediatric haematology patients. *Mycoses*. 2013;56:21–5
 72. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology patients: 11-year experience at a single institution. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(3):135–40.
 73. Sung L, Lange BJ, Gerbing RB, et al. Microbiologically documented infections and infection-related mortality in children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2007;110(10):3532–9.
 74. Leahey AM, Bunin NJ, Belasco JB, et al. Novel multiagent chemotherapy for bone marrow relapse of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34(5):313–8.
 75. Sun K-S, Tsai C-F, Chen SC-C, Huang W-C. Clinical outcome and prognostic factors associated with invasive pulmonary aspergillosis: An 11-year follow-up report from Taiwan. *PLoS One*. 2017;12(10):1-6
 76. Dini G, Castagnola E, Comoli P, van Tol MJ, Vossen JM. Infections after stem cell transplantation in children: state of the art and recommendations. *Bone marrow transplantation*. 2001;28(1):18-21.
 77. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, Outcomes, and Costs of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Children in the United States. *Pediatrics*. 2006;117(4):711-6.
 78. Sahbudak Bal Z, Yilmaz Karapinar D, Karadas N, et al. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from an university hospital, 2005-2013. *Mycoses*. 2015; 58:225–32.
 79. Tragiannidis A, Dokos C, Lehrnbecher T, Groll AH. Antifungal chemoprophylaxis in children and adolescents with haematological malignancies and following allogeneic haematopoietic stem cell

- transplantation: Review of the literature and options for clinical practice. *Drugs*. 2012;72(5):685–704.
80. Lass-Flö C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009;52(3):197-205.
 81. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood*. 2002;100(13):4358–66.
 82. Crassard N, Hadden H, Piens MA, et al. Invasive aspergillosis in a paediatric haematology department: A 15-year review. *Mycoses*. 2008;51(2):109-16.
 83. Walmsley S, Devi S, King S, et al. Invasive aspergillus infections in a pediatric hospital: A ten-year review. *Pediatr Infect Dis J*. 1993;12(8):673-82.
 84. Rubio PM, Sevilla J, Gonza´lez-Vicent M, et al. Increasing Incidence of Invasive Aspergillosis in Pediatric Hematology Oncology Patients Over the Last Decade A Retrospective Single Centre Study. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:642–6.
 85. El-Mahallawy HA, Shaker HH, Ali Helmy H, Mostafa T, Abo-Sedah AR. Evaluation of pan-fungal PCR assay and Aspergillus antigen detection in the diagnosis of invasive fungal infections in high risk paediatric cancer patients. *Med Mycol*. 2006;44(8):733–9.
 86. Choi S-H, Kang E-S, Eo H, et al. Aspergillus galactomannan antigen assay and invasive aspergillosis in pediatric cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(2):316–22.
 87. Dinand V, Anjan M, Oberoi JK, et al. Threshold of galactomannan antigenemia positivity for early diagnosis of invasive aspergillosis in neutropenic children. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016;49(1):66–73.
 88. De Mol M, De Jongste JC, Van Westreenen M, et al. Diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in children with bronchoalveolar lavage galactomannan. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(8):789–96.
 89. Armenian SH, Nash KA, Kapoor N, et al. Prospective monitoring for invasive aspergillosis using galactomannan and polymerase chain reaction in high risk pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(12):920–6.
 90. Castagnola E, Furfaro E, Caviglia I, et al. Performance of the galactomannan antigen detection test in the diagnosis of invasive aspergillosis in children with cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1197–203.
 91. Jha AK, Bansal D, Chakrabarti A, et al. Serum galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis in children with haematological malignancies. *Mycoses*. 2013;56(4):442-8.
 92. Reinwald M, Konietzka CAM, Kolve H, et al. Assessment of Aspergillus-specific PCR as a screening method for invasive aspergillosis in paediatric cancer patients and allogeneic haematopoietic stem cell recipients with suspected infections. *Mycoses*. 2014;57(9):537–43.
 93. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, et al. 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. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1761–8.
 95. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of *Candida* spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol*. 2002;40(3):852–6.
 96. Pongas GN, Lewis RE, Samonis G, Kontoyiannis DP. Voriconazole-associated zygomycosis: A significant consequence of evolving antifungal prophylaxis and immunosuppression practices? *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;13(5):93–7.
 97. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41(9):1232–9.
 98. Francis JR, Villanueva P, Bryant P, Blyth CC. Mucormycosis in Children: Review and Recommendations for Management. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;3:6–11.
 99. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):1176–84.
 100. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute, April 2015; 1–101.

KISALTMALAR

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

AmB: Amfoterisin-B

AML: Akut Myelositik Lösemi

ANS: Absolut nötrofil sayısı

BAL: Bronkoalveoler lavaj

BT: Bilgisayarlı tomografi

EORTC: Avrupa kanser araştırma ve tedavi organizasyonu

HKHN: Hematopoetik kök hücre nakli

HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

İK: İnvaziv kandidiasis

İA: İnvaziv aspergillozis

İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon

İPA: İnvaziv pulmoner aspergillozis

L-AmB: Lipozomal Amfoterisin-B

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

MSG: Mikoz çalışma grubu

PCR: Polimerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)

SSS: Santral sinir sistemi

USG: Ultrasound görüntüleme



TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamada bana yardımcı olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Adalet Meral Güneş'e teőekkürlerimi sunarım. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca, eğitimimde emeği geçen başta Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nilgün Köksal ve diğer tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, yandal uzmanlarıma, tüm sağlık personelimize teşekkür ederim. Her zaman yanımda olduklarını hissettiren canım ailem, yaşamımı daha da anlamlı kılan oğlum Reha Erdem ve eőim Mehmet Fatih Elmas'a hayatımda oldukları için teşekkür ederim.



ÖZGEÇMİŞ

1987 yılında Bulancak'da doğdum. İlköğrenimimi Giresun, Bulancak Sabiha Raşit Özdemir İlköğretim Okulu'nda tamamladıktan sonra Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesi'ni 2005 yılında bitirdim. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2012 yılında mezun oldum. Devlet hizmet yükümlüsü olarak altı ay çalıştıktan sonra 2013 yılında başladığım ihtisasımı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi olarak devam ettirmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

