

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

**LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA PRİMER
ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ
KULLANIMININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa HALK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2022

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANA BİLİM DALI

**LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA PRİMER
ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ
KULLANIMININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa HALK

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nurşen BELET

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2022

TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesi ve sonuçlanmasında çok değerli katkı ve desteğini gördüğüm, iyi bir hekim olma yolunda bir ömür örnek alacağım Prof. Dr. Nurşen BELET'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca bizlerde emeği geçen başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat DUMAN olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı öğretim üyelerine,

Asistanlık ve tez sürecimde ne zaman kafama bir şey takılsa odasında beni sabırla dinleyen; bize hem hoca hem arkadaş olan Doç. Dr. Özlem TÜFEKÇİ' ye,

Başta eşkıdemlerim olmak üzere birçok zorluğu beraber göğüslediğimiz çalışma arkadaşlarıma,

Sağladığı teknik destekler nedeniyle dostum Dr. Tunç AYDIN' a,

Her zor anımda olduğu gibi tez dönemimde de beni yalnız bırakmayan hayat arkadaşım Dr. Buket Barış HALK' a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
GRAFİK LİSTESİ	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	x
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. LÖSEMİ.....	3
2.1.1. İnsidans.....	3
2.1.2 Etyoloji/ Risk Faktörleri.....	3
2.1.3 Klinik ve Laboratuvar Bulgular.....	4
2.1.4 Risk Sınıflaması	7
2.1.5 Tedavi	8
2.1.6 Komplikasyonlar	9
2.2. LÖSEMİ HASTALARINDA İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLAR	9
2.2.1 Risk Grupları ve Risk Faktörleri	10
2.2.2 Epidemiyoloji.....	11
2.2.3 İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Sınıflama ve Tanımlar	13
2.2.4 İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonları	16
2.2.5 İnvaziv Candida Enfeksiyonları.....	23
2.2.6. İnvaziv Mukormikoz ve Fusarium Enfeksiyonları	31
2.2.7. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Ampirik ve Preemptif Antifungal Tedavi	32
2.4. LÖSEMİ HASTALARINDA İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYON PROFİLAKSİSİ.....	33
2.5. ANTİFUNGAL İLAÇLAR	35
2.5.1 Polienler	36
2.5.2 Azol Derivelere	37

2.5.3 Ekinokandinler	40
2.5.4 Nükleik asit sentez inhibitörleri.....	41
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
4.BULGULAR.....	45
5.TARTIŞMA	75
6. SONUÇLAR	88
7. KAYNAKLAR.....	93
8. EKLER	108
Ek- 1: Etik Kurul Onayı:.....	108
Ek 2: Veri Toplama Formu.....	111



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Yıllara Göre Lösemi Tanı Gruplarının Değerlendirilmesi.....	47
Grafik 2. Yıllara Göre Antifungal Profilaksi Ajanı Seçimi.....	51
Grafik 3. Lipozomal Amfoterisin B Profilaksisi Başarısızlık Nedenleri.....	52
Grafik 4. Flukonazol Profilaksisi Başarısızlık Nedenleri.....	52
Grafik 5. Kaspofungin Profilaksisi Başarısızlık Nedenleri.....	53
Grafik 6. Mikafungin Profilaksisi Başarısızlık Nedenleri.....	53
Grafik 7. Posakonazol Profilaksisi Başarısızlık Nedenleri.....	53
Grafik 8. İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Sınıflandırılması.....	55
Grafik 9. Hastaların Tanılarına Göre Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımları.....	60
Grafik 10. Hastaların Tanılarına Göre Antifungal Profilaksi Başarı Durumları.....	63
Grafik 11. Hastaların Lösemi Risk Gruplarına Göre Antifungal Profilaksi Başarı Durumları.....	64
Grafik 12. Flukonazol ve L-AmB Profilaksisi Altında Gelişen İFE insidansı.....	72

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri.....	45
Tablo 2. Hastaların Risk Faktörleri	47
Tablo 3. Hastalara Uygulanan Antifungal Profilaksi ve Ampirik Antifungal Tedavi Özelliklerinin Dağılımı	48
Tablo 4. İnvaziv Fungal Enfeksiyon Gelişen Hastaların İFE Sınıflandırmasına Göre Özellikleri.....	54
Tablo 5. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımlarının Karşılaştırılması.....	57
Tablo 6. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre İFE Gelişme Durumlarının Karşılaştırılması	59
Tablo 7. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Antifungal Profilaksi Başarı Durumlarının Karşılaştırılması	62
Tablo 8. Hastaların Risk Faktörlerine Göre Ampirik Antifungal Tedavi Kullanım Durumlarının Karşılaştırılması	65
Tablo 9. Hastaların Risk Faktörlerine Göre İFE Gelişme Durumlarının Karşılaştırılması	67
Tablo 10. Hastaların Risk Faktörlerine Göre Antifungal Profilaksi Başarı Durumlarının Karşılaştırılması	69
Tablo 11. Hastaların Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımlarına Göre İFE Gelişim Durumlarının Karşılaştırılması	71
Tablo 12. Hastalara Uygulanan Profilaksi Ajanlarına Göre Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımı, İFE Gelişim Durumları, Yan Etki Nedeniyle Antifungal Profilaksinin Kesilme Durumları ve Antifungal Profilaksi Başarı Durumlarının Karşılaştırılması	72

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. ALL tanılı hastada periferik yaymada lenfoblastlar	5
Şekil 2. AML tanılı hastanın periferik yaymasında görülen myeloblast ve myelositler	5
Şekil 3. ALL L3' de görülen vakuollü lenfoblastlar.....	6
Şekil 4. AML M2' de görülen auer rod cisimcikleri	6
Şekil 5. ALL tanılı hastada kemik iliğinde görülen lenfoblastlar	6
Şekil 6. AML tanılı hastada kemik iliğinde görülen miyeloblastlar	6
Şekil 7. İFE sınıflandırması	13
Şekil 8. ALL tanılı 9 yaş kız hastada invaziv pulmoner aspergilloz	18
Şekil 9. Relaps ALL tanılı hastada renal aspergillozis.	19

KISALTMALAR

İFE: İnvaziv Fungal Enfeksiyon

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Myeloid Lösemi

SSS: Santral Sinir Sistemi

MKH: Minimal Kalıntı Hastalık

İA: İnvaziv Aspergilloz

İK: İnvaziv Kandidiyazis

HKHN: Hematopoietik Kök Hücre Nakli

ANS: Absolut Nötrofil Sayısı

GVHD: Graft Versus Host Hastalığı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

İPA: İnvaziv Pulmoner Aspergilloz

GM: Galaktomannan

İYE: İdrar Yolu Enfeksiyonu

AmB: Amfoterisin B

L- AmB: Lipozomal Amfoterisin B

IDSA: The Infectious Diseases Society of America

ECIL-8: The European Conference on Infections in Leukemia-8

ÖZET

LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA PRİMER ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ KULLANIMININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Akut lösemi tedavisinin başlangıç ve en yoğun kemoterapi dönemi indüksiyon dönemidir. İndüksiyon kemoterapisi döneminde başta nötropeni olmak üzere birçok faktör lösemi hastalarında invaziv fungal enfeksiyon (İFE) gelişme riskini artırmaktadır. Lösemi hastalarına antifungal profilaksi başlanması İFE riskini azaltmakta, tedavi devamı ve mortalite üzerinde olumlu etki yapmaktadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde akut lösemi tanısı alan her hastaya antifungal profilaksi başlanmaktadır. Hastalara farklı dönemlerde farklı antifungal profilaksi ajanları kullanılmıştır. Bu çalışmada hastaların demografik özellikleriyle beraber İFE için risk faktörleri ve kliniğimizde görülen İFE vakalarının özellikleri tanımlanmaya çalışılmıştır. Çalışmamızda kullanılan antifungal profilaksi ajanlarının ampirik antifungal tedavi kullanımı, İFE gelişimi, yan etki gelişimi ve primer antifungal profilaksi başarısı yönünden karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızdan elde edilen bulguların sonraki süreçte primer antifungal profilaksi stratejimiz açısından yol gösterici olması amaçlanmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğinde Ocak 2010- Ocak 2022 tarihleri arasında akut lösemi tanısı almış ve indüksiyon kemoterapisiyle birlikte primer antifungal profilaksi verilen 18 yaş altı hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma 195 hasta üzerinden yapılmıştır. Hasta verileri bölüm içi dosyalarla beraber Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi sisteminden taranmıştır.

Hastaların %10,8'inin T hücreli ALL, %74,4'ünün B hücreli ALL ve %14,9'unun AML tanısı aldığı belirlenmiş, hastaların %26,7'sinin standart risk, %41,5'inin orta risk ve %31,8'inin yüksek risk grubunda yer aldığı saptanmıştır. Hastalara indüksiyon kemoterapisi dönemi boyunca profilaktik ajan olarak %63,1'ine flukonazol, %2,6'sına kaspofungin, %27,2'sine L-AmB, %3,6'sına mikafungin, %3,1'ine posakonazol ve %0,5'ine vorikonazol uygulanmıştır. Hastaların %34,4' üne ampirik antifungal tedavi uygulandığı belirlenmiş olup en sık kullanılan ampirik antifungal ajan kaspofungin, ikinci sırada ise L-AmB'dir. Çalışmamızda antifungal profilaksi başarısızlık oranı %48,7 olarak belirlenmiş,

antifungal profilaksi başarısızlığında başlıca nedeni ampirik antifungal tedavi başlanması olmuştur. AML tanılı hastaların ALL tanılı hastalara göre daha çok ampirik antifungal tedavi aldığı ortaya konmuştur. Standart risk grubundaki hastaların %19,2'sinde, orta risk grubundaki hastaların %33,3'ünde, yüksek risk grubundaki hastaların %48,3'ünde ampirik antifungal tedavi ihtiyacı olmuş, lösemi yüksek risk grubuna dahil olmak ampirik antifungal tedavi için risk faktörü sayılmıştır. Oransal olarak en yüksek İFE insidansı AML hastalarında görülmüş, fakat hastalar arasında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilememiştir. AML tanılı hastalarda ALL tanılı hastalara göre antifungal profilaksi başarısı istatistiksel anlamlı şekilde daha az görülmüştür. Aynı şekilde lösemi yüksek risk grubuna dahil olmak da profilaksi başarısızlığı riskini artırmıştır. Uzamış nötropeni antifungal profilaksi başarısızlığını artıran bir başka faktör olmuştur. Antifungal profilaksi ajanları invaziv fungal enfeksiyon, profilaksi başarısızlığı ve ampirik antifungal tedavi kullanımı parametrelerinde karşılaştırılmış, aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Mikafungin ve flukonazol yan etki nedeniyle en fazla antifungal profilaksi kesilen ajanlar olup, tümünde KCFT yüksekliği görülmüştür.

Çalışmaya dahil olan hastalar arasındaki genel İFE insidansı 1000 antifungal profilaksi başına 1,82 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda en çok kullanılan iki ajandan flukonazol grubunda İFE görülme oranı 1000 profilaksi günü başına 1,99, L-AmB kullanan grupta İFE oranı 1,13 olarak bulunmuştur. İnvaziv fungal enfeksiyon saptanan tüm hastaların tanısı invaziv aspergillozis olmuştur. İnvaziv fungal enfeksiyon tanısı alan hastalarımızın hiçbirinde mortalite gelişmemiştir.

Çalışmamızda hastaların indüksiyon kemoterapisi döneminde başlıca saptanan invaziv fungal enfeksiyonun invaziv aspergillozis olması nedeniyle hastalara indüksiyon kemoterapisi döneminde küf etkili antifungal profilaksi başlanması uygundur.

Anahtar Kelimeler: akut lösemi, çocuk, invaziv fungal enfeksiyon, primer antifungal profilaksi,

ABSTRACT

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE USE OF PRIMARY ANTIFUNGAL PROPHYLAXY IN CHILDREN

WITH LEUKEMIA

The initial and most intense chemotherapy period of acute leukemia treatment is the induction period. During the induction chemotherapy period, many factors, especially neutropenia, increase the risk of developing invasive fungal infections (IFI) in leukemia patients. Initiation of antifungal prophylaxis in leukemia patients reduces the risk of invasive fungal infections and has a positive effect on treatment continuation and mortality. Antifungal prophylaxis is started for every patient diagnosed with acute leukemia at Dokuz Eylül University Hospital. Different antifungal prophylaxis agents were used in different periods for the patients. In this study, demographic characteristics of patients, risk factors for IFI and characteristics of IFI cases seen in our clinic were defined. It was aimed to compare the antifungal prophylaxis agents used in our study in terms of empirical antifungal treatment use, development of IFI, development of side effects and primary antifungal prophylaxis success. It is aimed that the findings obtained from our study will guide our primary antifungal prophylaxis strategy in the next period.

Patients under the age of 18 who were diagnosed with acute leukemia in Dokuz Eylül University Hospital Pediatric Hematology Clinic between January 2010 and January 2022 and given primary antifungal prophylaxis with induction chemotherapy were included in the study. The study was conducted on 195 patients. Patient data were scanned from the Dokuz Eylül University Hospital system, along with the files within the department.

It was determined that 10.8% of the patients were diagnosed with T cell ALL, 74.4% with B cell ALL and 14.9% with AML. It was determined that 26.7% of the patients were in the standard risk group, 41.5% in the medium risk group and 31.8% in the high risk group. During the induction chemotherapy period, fluconazole was administered to 63.1%, caspofungin to 2.6%, L-AmB to 27.2%, micafungin to 3.6%, posaconazole to 3.1%, and 0.5% received voriconazole. It was determined that 34.4% of the patients were given empirical antifungal treatment, and the most

commonly used empirical antifungal agent is caspofungin, followed by L-AmB. In our study, the antifungal prophylaxis failure rate was determined as 48.7%, and the most common reason for antifungal prophylaxis failure was initiation of empirical antifungal therapy. It has been demonstrated that patients with AML receive more empirical antifungal therapy than patients with ALL. Empirical antifungal therapy was needed in 19.2% of the patients in the standard risk group, 33.3% of the patients in the intermediate risk group, and 48.3% of the patients in the high-risk group. Proportionally, the highest incidence of IFI was seen in AML patients, and no statistically significant difference could be obtained between patients. The success of antifungal prophylaxis was statistically significantly lower in patients with AML than in patients with ALL. Likewise, being included in the leukemia high risk group increased the risk of prophylaxis failure.

Prolonged neutropenia was another factor that increased the failure of antifungal prophylaxis. Antifungal prophylaxis agents were compared in the parameters of IFI, prophylaxis failure and empirical antifungal treatment, and no statistically significant difference was found between them. Micafungin and fluconazole were the agents that stopped the most antifungal prophylaxis due to side effects, and LFT elevation was observed in all of them. The overall incidence of IFI among patients included in the study was 1.82 per 1000 antifungal prophylaxis. In our study, the incidence of IFI in the fluconazole group, which is one of the two most commonly used agents, was 1.99 per 1000 prophylaxis days. The IFI rate remained at 1.13 in the group using L-AmB. The diagnosis of all patients with invasive fungal infection was invasive aspergillosis. Mortality did not develop in any of our patients diagnosed with invasive fungal infection.

In our study, the main invasive fungal infection detected during the induction chemotherapy period was invasive aspergillosis. Therefore, it is appropriate to start antifungal prophylaxis with mold effect during the induction chemotherapy period.

Keywords: acute leukemia, children, invasive fungal infection, primary antifungal prophylaxis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır. Lösemik hücre yükünü ortadan kaldırarak tam remisyon elde etmek ve kemik iliğinde normal hematopoezi sağlamak amacıyla lösemi tedavisi indüksiyon kemoterapisiyle başlamaktadır. İndüksiyon kemoterapisi dönemi en yoğun kemoterapinin uygulandığı dönem olmakla beraber hastaların çoğunda hastane florasıyla ilk tanıştıkları dönem de olmaktadır.

İndüksiyon kemoterapisi sırasındaki yoğun kemoterapi ve gelişen nötropeni nedeniyle araya giren enfeksiyonlar hastaların kemoterapi tedavilerini aksatmakta ve hastalık kontrolünü geciktirmektedir. Kemoterapiye bağlı oluşan mukozal hasar, mukozite sekonder oral beslenmede sorunlar ve total parenteral nütrisyon (TPN) kullanımı, santral venöz kateter kullanımı, glukokortikoid tedavisi, kemoterapötiklere bağlı nötropeni hastaları bu dönemde İFE'ye açık hale getirmektedir. Lösemili çocuklarda İFE insidansı klinikler ve çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber %1,7 ile %35,4 arasında değişmektedir.¹⁻³

Primer antifungal profilaksi daha önce İFE geçirmemiş bir hastanın kemoterapik ilaç alımı veya hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) öncesi İFE'den korunma amaçlı antifungal ilaç başlanması olarak tanımlanabilir. Etkili primer antifungal profilaksi, İFE insidansını ve İFE ilişkili mortaliteyi azaltarak hasta sonuçlarının iyileşmesine yol açar.⁴

Primer antifungal profilaksinin hangi risk grubundaki hastalara verileceği, ne zaman başlanacağı, hangi ajanın ne kadar süreyle verileceği konusunda kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Hastalar İFE açısından risk gruplarına ayrılarak, özellikle yüksek riskli hastalara antifungal profilaksi önerilmektedir. ECIL-8 (The European Conference on Infections in Leukemia-8), önerilerinde klinikleri kendi yaklaşım ve epidemiyolojilerine göre antifungal profilaksi stratejilerinde özgür bırakmıştır. İnvaziv fungal enfeksiyon açısından yüksek riskli hastalarda küf etkin profilaksi ajanlarının küf etkinliği olmayan ajanlara karşı İFE önleme konusunda daha başarılı olmasından dolayı bu hastalara küf etkin profilaksi önerilmektedir. Flukonazol yalnızca mayalara karşı etkili olduğundan, invaziv küf enfeksiyonlarının kurumsal insidansının düşük olduğu hastanelerde önerilmektedir.^{5,6}

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı lösemi tanısı alan hastalara indüksiyon kemoterapisinin başlanmasını takiben primer antifungal profilaksi başlamaktadır.

Çalışmamızda lösemili çocuklarda indüksiyon kemoterapisi döneminde antifungal profilakside kullanılan antifungal ajanların İFE gelişimi üzerine etkisi ve antifungal profilaksinin etkinliği ve etkinliğine etki eden faktörler değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda merkezimizde lösemi hastalarında indüksiyon kemoterapisi döneminde saptanan İFE'lerin özellikleri de tanımlanmaya çalışılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları lösemili hastalarda en uygun antifungal profilaksinin seçimi konusunda bizlere yol gösterici olacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. LÖSEMİ

Lösemi çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır. Lösemi, normal miyeloid ya da lenfoid hematopoezin spesifik bir kademesindeki duraklama ve klonal çoğalması sonucu neoplastik hücrelerin kemik iliği ve diğer dokuları istila etmesi ve periferik kanda birikmesiyle karakterize bir hastalıktır. Normal kemik iliği hücrelerinin yerini malign blast hücrelerinin almasıyla kemik iliği yetmezliği ortaya çıkar.⁷

2.1.1. İnsidans

Lösemi yıllık insidansı 3-4/100,000 olarak bildirilmiştir ve yıllar içinde artış göstermektedir. Ülkemizde de lösemi, çocukluk çağı kanserleri arasında %29,4 oranıyla en sık rastlanan malignitedir. Çocuklarda ve adölesanlarda ortaya çıkan en yaygın iki lösemi türü akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemidir (AML). Akut lenfoblastik lösemi, çocuklarda en sık saptanan kanser olup, 14 yaşına kadar tanı konulan kanserlerin %26'sını oluşturmaktadır⁸. Çocuklarda AML, lösemi vakalarının %17'sini ve 15-19 yaş arasında %30'unu oluşturur ve ALL'den daha az görülür.

2.1.2 Etiyoloji/ Risk Faktörleri

Lösemi vakalarının büyük çoğunluğunun bilinen bir nedeni yoktur, ancak lösemi için birçok genetik ve çevresel risk faktörü çalışmalarla ortaya konmuştur. Çalışmalarla saptanan löseminin çevresel risk faktörleri⁹⁻¹²:

- İyonize radyasyon- benzen- hidrokarbon ve pestisitlere maruziyet
- Alkilleyici ajanlarla tedavi
- Maternal ve paternal yaşın ileri olması
- Annenin antenatal alkol, sigara ve esrar kullanımı
- Yüksek doğum ağırlığı
- Enfeksiyonlar
- Obezite, işlenmiş gıda tüketimi ve yağdan zengin beslenme

Löseminin genetik risk faktörleri¹³⁻¹⁵:

-Down sendromu, Nörofibromatoz tip 1, Bloom sendromu, ataksi-telanjektazi gibi genetik sendromlar

- İkiz kardeşle lösemi öyküsü ve ailede hematolojik malignite öyküsü

2.1.3 Klinik ve Laboratuvar Bulgular

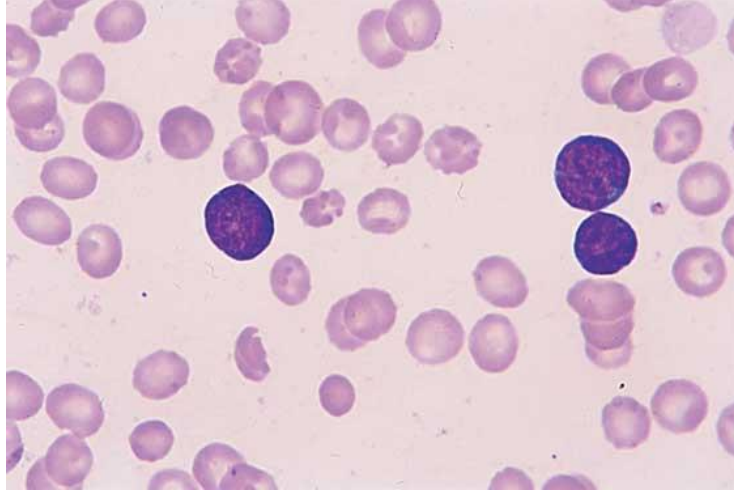
Akut löseminin spesifik bulgusu yoktur. Solukluk, ateş, kanama ve morarma, kemik ağrısı, hepato-splenomegali ve lenfadenopati saptanan hastalarda akut lösemiden şüphelenilmelidir. Bazı vakalarda testislerde şişme, nörolojik bulgular veya superior vena kava sendromu tek bulgu olarak karşımıza çıkabilir.

Hepatomegali ve/veya splenomegali çocukluk çağı lösemisi ile ilişkili en yaygın klinik bulgudur ve hastaların yaklaşık yarısında lenfadenopati saptanmaktadır. Ateş, solgunluk, yorgunluk, vücutta morluk-peteşiyal döküntü, kemik ağrısı, topallama, testislerde büyüme gibi semptomlar da lösemi tanısı alan hastalarda saptanabilmektedir.¹⁶⁻¹⁸

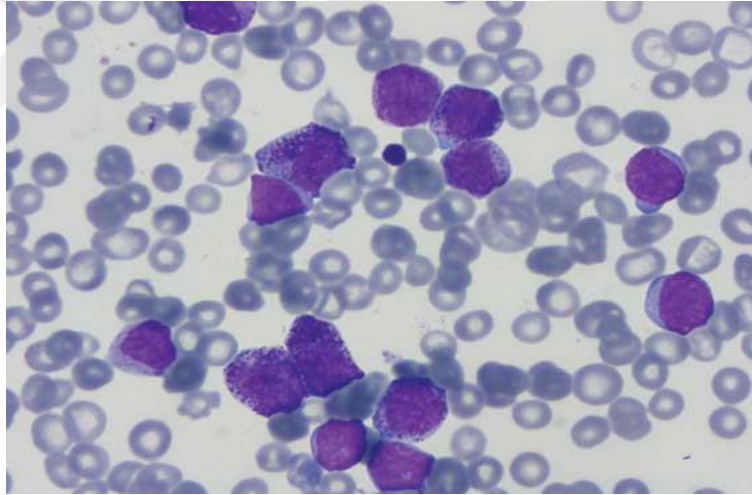
Lösemide santral sinir sistemi (SSS) tutulumu görülebilir. Löseminin SSS tutulumu baş ağrısı, kusma gibi kafa içi basıncının artış bulgularıyla kendini gösterebileceği gibi nadiren de kranial sinir tutulumları görülebilmektedir.¹⁹

Lösemi tanısı, tam kan sayımı, periferik yayma değerlendirmesi ve kemik iliği aspirasyonu değerlendirmesine dayanır. Akut lenfoblastik lösemili olguların çoğunda anemi ve/veya trombositopeni görülür. Hastaların yaklaşık yarısında beyaz küre sayısı $50.000/\text{mm}^3$ 'ten fazladır.

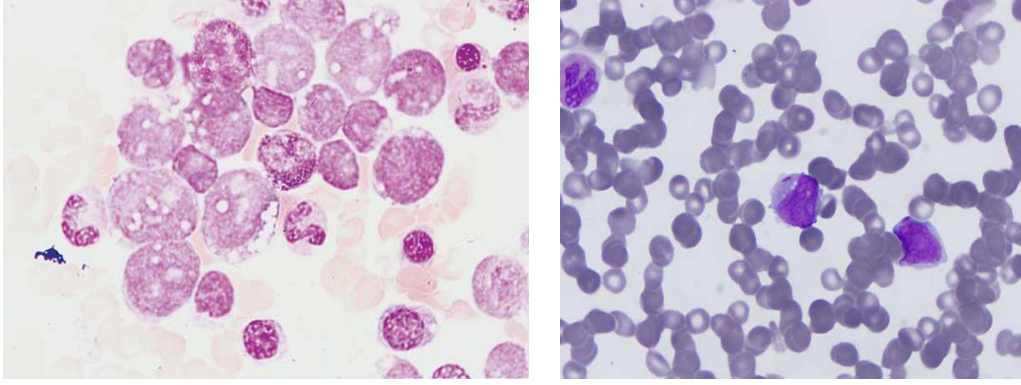
Akut lenfoblastik lösemide periferik yaymada sitoplazması ve çekirdeği seçilemeyen, kromatin ağı kaba lenfoblastlar görülmektedir (Şekil 1). Akut myeloid lösemide ise periferik kan yaymasında myeloblastlar gözlenmektedir. Genel olarak lenfoblastların sitoplazması dardır. Miyeloblastların ise daha geniştir. Lenfoblastlarda çekirdek hücrenin ortasında iken, miyeloblastlarda bir tarafa yaslanır ve sitoplazma diğer tarafta geniştir. Çekirdekçik lenfoblastlarda zor seçilirken, miyeloblastlarda daha belirgindir.^{20,21} ALL L3 tipinde vokuollü lenfoblastlar dikkat çekerken (Şekil 3), AML M2' de auer rod cisimcikleri tipiktir (Şekil 4).



Şekil 1. ALL tanılı hastada periferik yaymada lenfoblastlar



Şekil 2. AML tanılı hastanın periferik yaymasında görülen myeloblast ve myelositler

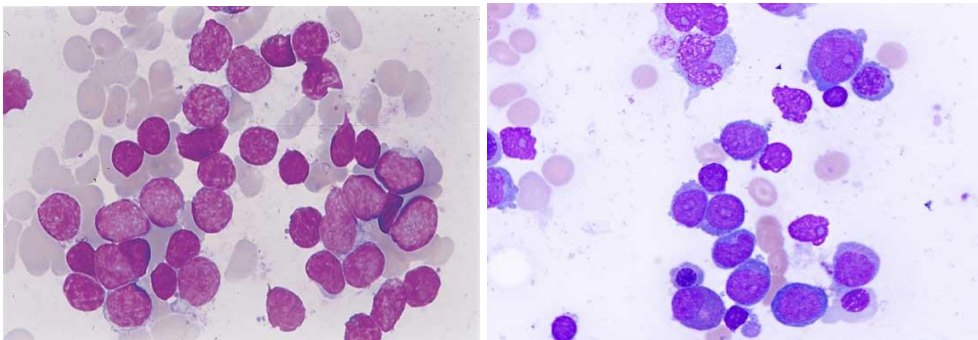


Şekil 3. (Sol) ALL L3’ de görülen vakuollü lenfoblastlar

Şekil 4. (Sağ) AML M2’ de görülen auer rod cisimcikleri

Kemik iliğinde tüm çekirdekli hücrelerde lenfoblast oranının %25’in üzerinde olması halinde hasta ALL tanısı alır. Tanıda immunfenotipleme akış sitometrisi ile yapılmaktadır. Ayrıca DNA indeksi (hipo/hiperdiploidi) çalışılabilir. G band tekniği ile karyotip analizi hala altın standart olarak kabul edilmektedir. t(9:22), t(12:21), t(4:11), t(1;19) ile hipo ve hiperdiploidilerin değerlendirmesi de gerekmektedir.²²

ALL hastalarında kemik iliğinde dar sitoplazmalı, çekirdek kromatin ağı kaba ve çekirdekçikleri seçilemeyen lenfoblastlar görülürken (Şekil 5), AML hastalarının kemik iliğinde çekirdekçikleri net olarak seçilebilen ve kromatin ağı ince miyeloblastlar görülmektedir (Şekil 6).



Şekil 5. (Sol) ALL tanılı hastada kemik iliğinde görülen lenfoblastlar

Şekil 6. (Sağ) AML tanılı hastada kemik iliğinde görülen miyeloblastlar

2.1.4 Risk Sınıflaması

Akut Lenfoblastik Lösemi BFM 2000 Protokolüne Göre Risk Sınıflaması:

Standart Risk Grubu:

Minimal kalıntı hastalık (MKH) için duyarlılığın $\leq 10^{-4}$ olduğu iki belirtecin bulunması ve

İki belirtecin hem Protokol I 33. gününde hem de Protokol M'in birinci gününde (78. günde) negatif olması ve

Hiçbir yüksek risk kriterinin bulunmaması

Orta Risk Grubu:

Yüksek risk ve standart risk kriterlerini karşılamayan tüm hastalar.

Yüksek Risk Grubu

Prednizona kötü yanıt (sekizinci günde blast sayısının $\geq 1,000/\mu\text{L}$ olması) veya

Protokol I'de 33. günde tam remisyon olmaması veya

t(9;22), BCR/ABL, t(4;11), MLL/AF4 translokasyonlarının olması veya

Protokol M'nin 1. gününde (78. günde) MKH yükünün $\geq 10^{-3}$ olması.

Akut Miyeloid Lösemi BFM 2013 Tedavi Protokolüne Göre Risk Sınıflaması:

Standart Risk Grubu: t(8;21) AML1/ETO (RUNX1/T1RUNX1), inv(16) CBFb/MYH11, t(15;17) PML/RARA, t(1;11), normal karyotip, NPM1 mutasyonu, normal karyotip, CEBPA çift mutasyonu.

Orta Risk Grubu: De novo AML olup standart risk ve yüksek risk kriterlerini karşılamayan hastalar.

Yüksek Risk Grubu: 12p/t(2;12), Monozomi 7 (iyi prognostik özellikte MLL değişikliği olmayanlar), t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(7;12), t(9;22), kompleks karyotip, WT1mut/FLT3-ITD.

(Not: Standart risk grubunda olanlar tedavinin 28. gününde kemik iliğinde blast oranı>%20 ise olgu orta risk grubuna, orta risk grubunda tedavinin 42. gününde blastları devam eden olgu yüksek risk grubuna alınmaktadır.)

2.1.5 Tedavi

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi üç aşamadan oluşur (remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame) ve ortalama 2-2,5 yıl sürmektedir.²³

1990'dan önce tedavi edildikten sonra hayatta kalan hastaların, çoklu organ sistemlerinde geç etkiler yaşadığı saptanmışken, daha yakın tarihli protokollerde tedavi edilenlerin, muhtemelen daha yoğun deksametazon ve asparaginaz kullanımı nedeniyle, ağırlıklı olarak kas-iskelet sistemi sorunları yaşadıkları belirlenmiştir.²⁴

Remisyon indüksiyonu: Lösemik hücre yükünü ortadan kaldırarak tam remisyon elde etmek ve kemik iliğinde normal hematopoezi sağlamak amacıyla verilen 4-6 haftalık tedavidir. İndüksiyon tedavisi kortikosteroidler (prednizon, deksametazon), vinkristin, L-asparaginaz, antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin) ve SSS profilaksisi için intratekal yoldan uygulanan metotreksat veya sitarabin/metotreksat/steroid üçlü kombinasyonundan oluşur.^{25,26}

Konsolidasyon: Konsolidasyon fazı indüksiyon döneminden sonra kullanılan ve genellikle 4-6 ay süren bir tedavi rejimidir. Sitarabin, metotreksat, antrasiklinler (daunorubisin, doksorubisin), alkilleyici ajanlar (siklofosfamid, ifosfamid) ve epipodofilotoksinler (etoposid, teniposid) konsolidasyon fazında uygulanan temel ilaçlardır.^{26,27} Uygulanacak kemoterapinin yoğunluğu hastanın risk grubuna göre değişmektedir.

İdame: Çocukluk çağı ALL tedavisinin son fazıdır. Çoğunlukla iki yıl kadar sürer. Günlük 6-merkaptopurin ve haftalık metotreksat tedavilerinden oluşur. Bazı protokollerde bu ilaçlara ilave olarak periyodik vinkristin, prednizon ve intratekal tedavi uygulanmaktadır.^{26,27}

AML hastaları da ALL hastaları gibi indüksiyon, konsolidasyon ve idame tedavisi şeklinde üç bölümde tedavi edilmekle beraber yine AML hastaları da risk grubuna göre ayrılarak yüksek risk grubunda olan hastaların yoğun kemoterapi

alması, standart risk grubundaki hastaların ise kemoterapinin olumsuz etkilerine en az şekilde maruz kalması hedeflenmektedir.

2.1.6 Komplikasyonlar

Lösemi hastalığı hakkında bilgi ve deneyimler arttıkça, yeni tedavi yöntemleri ortaya çıktıkça, destek tedavi imkanları geliştikçe iyileşme oranları artmış, hastalıksız yaşam süreleri uzamıştır. Buna bağlı olarak da erken ve geç komplikasyonların arttığı bildirilmektedir.

Erken komplikasyonlar olarak tümör lizis sendromu, hiperkalsemi, santral hava yolu kompresyonu, koagülopati, hiperviskozite ve nörolojik bozukluklar görülebilmektedir.

Geç dönemde etoposid kullanımı sekonder AML riskini artırmaktadır.²⁸

Boy kısalığı, obezite, puberte prekoks, osteoporoz, tiroid işlev bozukluğu ve büyüme geriliği lösemi tedavisinde görülen endokrinolojik geç etkilerdendir.²⁹ Yine lösemi nedeni antrasiklin kullanan hastalar kardiyak toksisite riski altında olması nedeniyle kardiyoloji departmanı takibinde olmaları gerekmektedir.

Lösemi hastaları hem primer hastalıklarının yarattığı kemik iliği baskılanması hem de tedavi amaçlı kullanılan kemoterapi ajanları ve eşlik eden nötropeni nedeniyle enfeksiyonlara oldukça yatkın durumdadır. Lösemi hastalarında enfeksiyonların önlenmesi ve yönetiminin mortalite ve morbidite açısından çok önemli olduğu bilinmektedir. Bu enfeksiyöz durumlardan biri de İFE' dir. Çocukluk çağı lösemisinde yoğun kemoterapi nedeniyle, hasta nötropenik olsun olmasın, invaziv mantar enfeksiyonlarının insidansının artmış olduğu bilinmektedir.^{1,30}

2.2. LÖSEMİ HASTALARINDA İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLAR

İnvaziv fungal enfeksiyonlar hematopoietik kök hücre nakli alıcıları, akut lösemili hastalar, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için önemli bir morbidite, mortalite ve ekonomik yük nedenidir. Lösemi hastalarında İFE hastanede yatış sürelerinde ve mortalitede önemli artışlara yol açmaktadır. Maliyet analiz çalışmaları İFE tedavisi için yapılan harcamaların ciddi boyutlara vardığını ortaya koymaktadır.

2.2.1 Risk Grupları ve Risk Faktörleri

Absolut nötrofil sayısının (ANS) 10 günden uzun süre $\leq 500 \text{ mm}^3/\text{UL}$ olması (uzamış nötropeni), glikokortikoid kullanımı ($\geq 0,3 \text{ mg/kg/gün}$ prednizon veya eşdeğeri), uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, mukozal doku hasarı ve santral venöz kateter varlığı İFE gelişimi için başlıca risk faktörleridir. Çalışmalar lösemi hastalarında kullanılan kemoterapilerin yarattığı immunsupresyona ve kök hücre transplantasyonuna bağlı olarak İFE riskinin arttığını göstermiştir.³¹⁻³⁴

Hematolojik maligniteli hastalardaki çalışmalar AML, relaps hastalık ve ileri yaşın (≥ 9 yaş) İFE gelişimi için risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur.³⁵

Bağırsak mukozasını bozan abdominal cerrahi geçiren hastalarda *Candida*'nın dolaşıma kolay katılmasıyla kandidemi riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir. Yine parenteral beslenme de invaziv kandidiyazis (İK) açısından bilinen risk faktörüdür.

İnvaziv fungal enfeksiyon için yüksek risk grupları; AML, yüksek risk grubu ALL, relaps lösemi, yoğun bakım ünitesinde yatış, allojenik HKHN alıcılarıdır. Yüksek riskli grubun İFE gelişimi riskinin %10'un üzerinde olduğu öngörülür. Relaps ve yüksek risk grubu dışında kalan ALL hastaları, non-Hodgkin lenfoma hastaları ve otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar İFE açısından düşük risk grubu olarak adlandırılır (İFE riski $<5\%$). Pediatrik solid tümörler ise İFE için sporadik grupta yer alır.⁵

İnvaziv aspergilloz başta lösemi hastaları olmak üzere immunsuprese çocuklarda gözlenen ciddi enfeksiyonlardan biridir. Nötrofillerin sayı veya niteliğindeki eksiklikler İA gelişiminde başlıca risk faktörü kabul edilmektedir. Bu nedenle hematolojik malignite, primer immun yetmezlik, kemik iliği veya solid organ transplantasyonu alıcısı olmak, graft- versus- host hastalığı (GVHD), kemoterapi ve immun-modülatör ilaç kullanımı İA için riskli grubu oluşturmaktadır. Ayrıca yoğun bakım ünitesinden izlenen çocukların da İA riski altında olduğu ortaya konmuştur.^{32,35,36}

Santral venöz kateter varlığı, kortikosteroid kullanımı, abdominal cerrahi, prematurite, immun yetmezlik, geniş spektrumlu antibiyotik veya gastrik motiliteyi azaltan ilaç kullanımı, TPN kullanımı, hiperglisemi İK riskini artıran durumlar olarak bilinmektedir.^{37,38}

Normal barsak florasının bir parçası olan kandida, geniş sektrumlu antibiyotik kullanımı, gastrointestinal cerrahi, immunsupresyon gibi predispozan faktörlerin varlığında kan dolaşımına karışarak kandidemi ve İK oluşturabilir. Lokal bir enfeksiyon odağından veya santral venöz kateterde kolonizasyon da kandidemiye neden olur.³⁹

Hematolojik malignite varlığı, hematopoetik kök hücre veya solid organ transplantasyonu alıcısı olmak, yanık, travmatik yaralar, böbrek yetmezliği, prematurite, mukormikoz için risk faktörleridir.⁴⁰ İmmunsuprese hastalarda vorikonazol kullanımının mukormikoz oluşumu için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir.⁴¹

Fusarium türleri insanlarda keratit ve onikomikoz gibi yüzeysel enfeksiyonların yanı sıra invaziv sistemik enfeksiyonlar da yapabilen bir gruptur. İnvaziv ve dissemine hastalık immunsuprese, derin ve uzamış nötropeni olan hastalarda sıklıkla görülür.⁴² Lösemi hastalarında *Fusarium* enfeksiyonları, tipik olarak en yoğun kemoterapi dönemini içeren indüksiyon kemoterapisi döneminde, nötropeni esnasında gelişir.

2.2.2 Epidemiyoloji

Lösemili çocuklarda İFE insidansı çalışmalar arasında farklılık göstermekle beraber %1,7 ile %35,4 arasında değişmektedir.¹⁻³ Çalışmalardaki geniş İFE insidansı aralığı, çalışma popülasyonu, hastane koşulları, profilaksi kullanım durumları ve kullanılan İFE kriterlerindeki farklılıklarla açıklanabilir.

İnvaziv kandida enfeksiyonlarında insidans bir yaş altı çocuklarda yüksektir. ABD’de yapılan çok merkezli, kandidemi tanılı hastaların toplandığı bir çalışmada, bir yaştan küçük bebeklerde kandidemi insidansı 7,7/100.000 bulunmuşken, 1-18 yaş arasında insidans 0,3/100.000’de kalmıştır.⁴³ Son yıllarda İK insidansında azalma görülmektedir. Bu düşüşe antifungal profilaksi kullanımı, enfeksiyon kontrolünde

iyileşmeler ve kateter bakımındaki değişikliklerin katkı sağlamış olabileceği vurgulanmıştır.⁴⁴

Yüz elliden fazla kandida türü tanımlanmış olmakla beraber bunların 20'den fazlası insanlarda enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmektedir. *C.albicans* önceki yıllarda başlıca İFE'ye neden olan kandida türü iken, flukanazol profilaksisinin yaygın kullanımı epidemiyolojide non-albicans (*C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.krusei*, *C.guilliermondii*, *C.lipolytica*, *C.pelliculosa*) kandida türlerinde artışa neden olmuştur. *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.³⁸

Farklı olan *Candida* türlerini tanımlamanın başlıca nedeni farklı duyarlılık profillerine sahip olmalarıdır. *C.glabrata* ve *C. krusei* azol grubu antifungal ajanlara daha az duyarlıyken, *C. lusitaniae* AmB' ye dirençli olabilmektedir. *C. auris* ise son zamanlarda yaygınlaşan sağlık bakımıyla ilişkili bir patojendir ve çoklu ilaç direnci nedeniyle endişe verici bir etkindir.⁴⁵

ALL ve AML tanılı 307 çocuk hastayı kapsayan bir çalışmada¹ hastaların %39,4' ünde İFE geliştiği ve bu vakaların %81,9' unu İA'nın oluşturduğu bildirilmiştir. İnvaziv aspergillozu, İK (%13,4) ve nadir görülen mantar hastalıkları (%4,8) izlemiştir. Çalışmada hem ALL hem de AML hastalarında görülen İFE ataklarının çoğunun indüksiyon kemoterapisi döneminde gözlemlendiği saptanmıştır. ALL ve AML hastalarında İFE insidansı benzer bulunsada birçok çalışma AML hastalarında İFE insidansını daha yüksek bulmuştur.^{3,46}

Özellikle malignite ve organ nakli alıcısı hasta grubunda İA insidansını belirlemek zordur. İnsidans merkezden merkeze antifungal profilaksi kullanımı, kullanılan tedavi rejimleri ve İA tanısındaki farklılıklar nedeniyle değişmektedir.

İmmünsuprese çocuklar (malignite tanılı, malign olmayan hematolojik veya immünolojik bozuklukları olanlar ve transplant hastaları dahil) arasında yapılan bir yıllık insidans çalışmasında İA insidansı 437/100,000 bulunmuştur. Bu çalışmada en yüksek insidansa sahip hasta grupları HKHN alıcıları, akciğer nakli alıcıları, primer

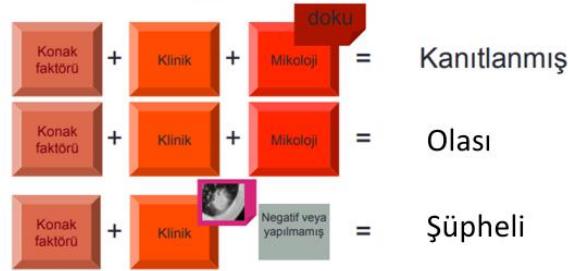
immün yetmezlikler ve AML tanılı hastalar olmuştur.⁴⁷ Pediatrik HKHN hastalarında yapılan insidans çalışmaları da benzer insidans oranlarını vermektedir.^{48,49}

Aspergillus grubunda insan patojenlerinin çoğunluğunu *A.fumigatus*, *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus* ve *A.nidulans* oluşturmaktadır. *A.fumigatus* çok merkezli çalışmalarda İA'ya neden olan en sık etkindir. Etken yüzdeleri çalışmalar arası farklılık göstermekle beraber *A.fumigatus*' u çoğunlukla *A.flavus*, *A. niger* ve *A.terreus* izler.^{50,51}

2.2.3 İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Sınıflama ve Tanımlar

İnvaziv fungal enfeksiyonlar kanıtlanmış (proven), olası (probable) ve şüpheli (possible) olarak sınıflandırılabilir. Kısaca kanıtlanmış (proven) İFE steril materyallerin mikroskopik incelemesi veya kültürü veya doku PCR pozitifliğini gerektirirken, olası (probable) İFE demek için konakçı faktör ve klinik özelliğe bir mikolojik kanıt eklenmesi gerekmektedir. Şüpheli (possible) İFE ise İFE' ye ait en az bir konakçı faktör ve klinik faktörü karşılayan ancak mikolojik kanıt bulunmayan hastaları içerir (Şekil 7).

İnvaziv Fungal Hastalık Tanım



Şekil 7. İFE sınıflandırması

Kanıtlanmış (proven) İFE kriterleri⁵²:

Küfler için;

-İğne aspirasyonu veya biyopside histopatolojik, sitopatolojik, veya doğrudan mikroskopik inceleme ile hüflerin ve doku hasarının görülmesi veya

-Enfeksiyon hastalığı süreciyle uyumlu ve klinik ve/veya radyolojik olarak anormal bulgular görünen, steril olan bir bölgeden elde edilen numunenin kültüründe küf üretilmesi (BAL sıvısı, paranazal sinüs ve idrar kültürleri dahil) veya

-Formalinle fikse edilmiş parafine gömülü dokuda küfler görüldüğünde DNA dizilemesiyle birlikte PCR ile mantar DNA'sının amplifikasyonu.

Mayalar için;

-İğne aspirasyonu veya biyopside (müköz membranlar hariç) histopatolojik, sitopatolojik ya da doğrudan mikroskopik incelemede maya hücrelerinin görülmesi veya

-Enfeksiyon hastalığı süreciyle uyumlu ve klinik ve/veya radyolojik olarak anormal, steril olan bir bölgeden elde edilen numunenin kültüründe maya üretilmesi veya

-Beyin omurilik sıvısı veya kanda kriptokokkal antijen saptanması ve formalinle fikse edilmiş parafine gömülü dokuda mayalar görüldüğünde PCR ile mantar DNA'sının amplifikasyonu.

Olası (probable) İFE kriterleri⁵²:

En az bir konak faktörü ve klinik bulguyla beraber mikolojik kanıt gerektirmektedir.

Konak faktörleri: İFE başlangıcıyla yakın zamanlı nötropeni, hematolojik malignite, allojenik kök hücre veya solid organ nakli alıcısı olmak ve son 60 gün içerisinde üç hafta veya daha uzun süre 0,3 mg/kg ve üzeri kortikosteroid kullanmış olmak konakçıya ait faktörlerdir.

Klinik Özellikler:

-Pulmoner aspergilloz için, bilgisayarlı tomografide (BT) iyi sınırlı lezyon, hilal işareti, kavite veya kama şeklinde/segmental/lober konsolidasyondan birinin varlığı,

-Fungal enfeksiyona bağlı trakeobronşitte bronkoskopide trakeobronşiyal ülser, nodül, psödomembran, plak veya eskar varlığı,

-Sino-nazal hastalıklar için, akut lokalize ağrı, siyah eskarlı burun ülseri, paranasal sinüsten kemik bariyerleri aşan tutulum alanları görülmesi

-Santral sinir sistemi enfeksiyonu için, görüntülemelerde fokal lezyonlar, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve BT’de meningeal kontrastlanma

Olası (probable) İFE tanısı için olması gereken mikolojik kanıtlar:

-Balgam, bronkoalveolar lavaj (BAL), bronşiyal fırça veya aspirattan *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium* türleri veya *Mucorales* gibi herhangi bir küf üretilmesi veya

-Balgam, BAL, bronşiyal fırça veya aspiratta küf mantarı elementlerinin mikroskopik tespiti veya

-Sinüs aspirat örneklerinin kültüründe küf üretilmesi veya mikroskopik tespiti veya

-Plazma, serum, BAL veya BOS’ da galaktomannan (GM) antijeni pozitifliği veya

-Plazma, serum, tam kan veya BAL sıvısında *Aspergillus* PCR pozitifliği

İnvaziv fungal enfeksiyonla ilgili persistan İFE, refrakter İFE, relaps İFE ve breakthrough İFE kavramları çalışma ve yayınlarda hem de klinik yaklaşımda kullanılmaktadır. Persistan İFE, tedavinin başlangıcından itibaren klinik bulguların değişmediği, daha fazla tedaviye ihtiyaç duyulan ancak refrakter hastalıktan farklı olan invaziv fungal enfeksiyonu tanımlamaktadır.⁵³ İmmüsuprese bir hastada İFE tedavi edilmezse ilerleyeceğinden persistan hastalık yani hastalık bulgularının aynı kalması tedavi yanıtının ilk göstergesi de olabilir.⁵⁴

Refrakter İFE antifungal tedaviye yanısızlık sonucu İFE’ye atfedilen klinik bulguların ilerlemesi veya yeni klinik ya da görüntüleme bulgularının ortaya çıkması olarak tanımlanır. Relaps İFE ise antifungal tedavi ve iyileşmenin sonrasında aynı bölgede aynı patojenle ortaya çıkan İFE tablosuna verilen isimdir.

Breakthrough İFE, profilaktik, ampirik, preemtif ya da hedefe yönelik antifungal tedavi alan bir hastada ortaya çıkan invaziv fungal enfeksiyon olarak tanımlanır.⁵³

2.2.4 İnvaziv Aspergillus Enfeksiyonları

İnvaziv aspergilloz başta lösemi hastaları olmak üzere immunsuprese çocuklarda gözlenen ciddi enfeksiyonlardan biridir. İnvaziv aspergillozlu çocuklarda en sık pulmoner tutulum gözlenir (%59). Pulmoner tutulumu kutanöz tutulum (%10), sinüzit (%9,6), kranial tutulum (%5,9) ve trakeobronşit (%2,7) takip eder. Klinik semptom ve bulgular nonspesifik ve değişken olmakla beraber ateş daima mevcuttur. Tanı ile semptomların başlangıcı arasında geçen süre ortalama 11 gündür.^{31,55}

Pulmoner Aspergilloz

İnvaziv aspergillozun en sık tutulum yeri akciğerlerdir. Aspergillus immun yetmezliğin derecesine veya altta yatan akciğer hastalığına bağlı klinik gösterebilen geniş bir hastalık spektrumuna sahiptir. Kronik pulmoner aspergilloz, aspergilloma, aspergillus nodülleri, kronik kaviter pulmoner aspergilloz ve subakut invaziv pulmoner aspergilloz yaptığı hastalıklardandır.⁵⁶

Hastalar ateş, öksürük, nefes darlığı, hipoksi ve/veya hemoptiziyle başvurabilirler, ancak özellikle nötropenik hastalar lokalize pulmoner semptomlar oluşturmayaçağından sadece ateşle de başvurabilir.

Sinüzit

Aspergillus suşlarının neden olduğı en sık ikinci klinik antite sinüzittir. Aspergillus sinüzitinde *A.fumigatus* kadar *A.flavus* da suçlanmaktadır. En sık görülen bulgular burun tıkanıklığı, burun akıntısı, ateş, baş ağrısı, yüz ve göz çevresinde ağrıdır.⁵⁷ İnvaziv aspergillus sinüzitinin en önemli komplikasyonu SSS'e geçiştir ve mortalite riski yüksektir.⁵⁷

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu

Serebral aspergilloz tekli veya multiple abseler, menenjit, hemorajik serebrovasküler olay veya subaraknoid/subdural kanama şeklinde kendini

gösterebilir. Hastalar baş ağrısı, kusma gibi intrakranial semptomlardan ziyade mental durum değişiklikleri, hemipleji, hemiparezi, oftalmopleji ve bilinç kaybıyla başvurabilir.⁵⁸ Ayrıca nöbet veya fokal nörolojik bulgularla başvuran vakalar da vardır.⁵⁹

Renal Aspergilloz

İmmüsuprese hastalarda hematojen yayılım ile görülebilen renal aspergillozlu çocuk vaka sayısı azdır. Renal aspergilloz, parankimde abseler veya renal pelviste fungus topu olarak gelişebilir.⁶⁰

Abseler küçük ise medikal tedavi tek başına başarılı olabilir, ancak lezyonlar büyük veya obstrüksiyona sebep oluyorsa cerrahi tedavi gereksinimi doğabilmektedir. Nefrektomi ise bu hastaların tedavisinde son seçenektir.

Endokardit, perikardit, miyokardit, endoftalmi ve kutanöz invaziv aspergilloz aspergillusun neden olduğu diğer klinik antitelerdir.

İnvaziv Aspergillozda Tanı

İnvaziv aspergilloz tanısında mikrobiyolojik, patolojik, fungal belirteçler ve radyolojik yöntemler beraber değerlendirilmektedir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri İA tanısında önemli yer tutar.

Radyoloji:

İnvaziv aspergilloz açısından risk altında olan hastalarda solunum sistemine ait semptom olması halinde akciğer grafisi çekilmesi önerilmekle beraber özellikle nütropenik hastalarda BT taraması önerilmektedir. Önerilen yöntem yüksek rezolüsyonlu BT'dir. İnvaziv pulmoner aspergilloz şüphesi için toraks BT taraması sırasında rutin kontrast kullanımı önerisi yoktur. Bir nodül veya kitlenin büyük bir damara yakın olması durumunda kontrastlı BT önerilmektedir.⁶¹ Akciğer direkt grafisi özellikle erken evrelerde gerekli duyarlılığı gösteremezken BT taramaları fokal lezyonları göstermede başarılıdır.

İnvaziv fungal enfeksiyon için yüksek riskli, geniş spektrumlu antibiyoterapiye rağmen ≥ 96 saat devam eden veya tekrarlayan ateşi olan hastada toraks görüntüleme önerilir. İnviziv pulmoner aspergillozda toraks BT bulguları,

buzlu cam görünümü, “halo” işareti (nodüler bir infiltrasyon ve çevresinde buzlu cam dansitesinden oluşur), tek veya çok sayıda pulmoner makronodül (≥ 1 cm), kavitasyon ve hava hilal işaretinden (nekrotik akciğer dokusunun kontrakte olması sonucu hiflerin sağlam akciğerden ince bir hava halkasıyla ayrılmasıyla oluşan görüntü) ibarettir.⁶²



Şekil 8. ALL tanılı 9 yaş kız hastada invaziv pulmoner aspergilloz

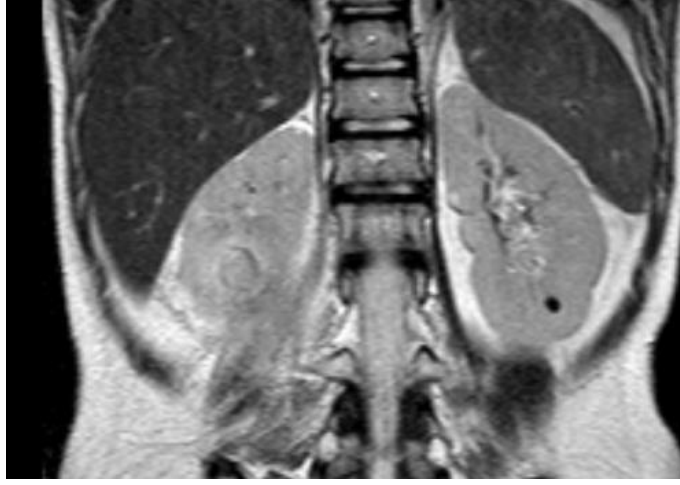
(Sol üst ve sağ bazalde fungal enfeksiyonla uyumlu nodüller gözlenmektedir)

(Görüntü Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi sisteminden alınmıştır)

Kılavuzlar rutin sinüs görüntülemesini lokalize semptom ve bulgular yoksa önermemektedir. Aspergillus sinüzitinin kesin tanısı endoskopik biyopsiyle konabilmekle beraber görüntüleme, tanıdan şüphelenme ve endoskopi açısından yol göstericidir. Sinonazal İA’da radyolojik bulgular mukozal kalınlaşma %67, opasite %47,6, hava sıvı seviyesi %24 oranında izlenmiştir.⁵¹

Serebral aspergillozda MRG osseöz ve paranasal sinüs lezyonları ve SSS lezyonlarını göstermede üstün bulunmuştur. ECIL-8 önerilerinde kanıtlanmış veya olası pulmoner küf enfeksiyonu olan hastalarda, nörolojik olarak asemptomatik olsa bile kranial görüntüleme (MRG önerilir) önerilmiştir.⁵

Renal aspergillozis, parankimde abseler veya renal pelviste fungus topu olarak görüntüleme bulgusu verebilir (Şekil 9).⁶⁰



Şekil 9. Relaps ALL tanılı hastada renal aspergillozis. Sağ böbrek orta kesim posteriorunda, perirenal alana uzanan hipovasküler alan vardır. Ayrıca sağ perirenal yağ doku ve sağ kuadratus lumborum kası düzeyinde hacim artışı, heterojen tarzda kontrastlanma ve belirgin difüzyon kısıtlılığı mevcuttur.

(Görüntü Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi sisteminden alınmıştır)

Mikrobiyoloji

İnvaziv aspergilloz tanısında küfün kültürde izole edilmesi ve histolojik olarak gösterilmesi önemlidir. Altın standart olan doku biyopsisi sıklıkla invaziv kabul edilmektedir.

Aspergilloz tanısı kan kültürüyle nadiren konulabilir. Aspergillus anjioinvazyon yapmasına rağmen fungemi yapmamaktadır.

İnvazin pulmoner aspergillozda solunum yolu kültürleri de önemlidir. Bir çalışmada İPA'da solunum yolu kültürlerinin prediktif değerinin %40-100 olduğu bulunmuştur.⁶³ Balgam, BAL sıvısı gibi steril olmayan bölgelerden alınan kültürlerinde aspergillus üretilen hastaların sadece %12'sinin İA kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir.

Seroloji

İnvaziv fungal enfeksiyon tanı kriterleri içinde serolojik yöntemlerden beta-D-glukan antijeni ve GM antijeni kullanılmaktadır. Serum ve BAL GM hemotolojik malignite ve kemik iliği transplantasyon alıcılarında İA tanısı için güçlü şekilde önerilmektedir.⁶¹

Küf etkinliği olan antifungal tedavi veya profilaksi alan hastalarda rutin kan GM taraması önerilmemekte, ancak bronkoskopi örneklerinden bakılan GM bu hastalarda tanısal olmaktadır.⁶¹

Galaktomannan antijeni hastalık izleminde de kullanılabilir. Negatifleşen test iyileşme lehine iken pozitifliğin devamı tedaviye direnci düşündürmektedir.

Kılavuzlarda ve Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde semikantitatif yöntemle sonuçlar verilmekte, semikantitatif yöntemle hasta numunesinin optik dansitesi kalibratörün optik dansitesine bölünerek GMİ (GM indeksi) birimiyle kullanılabilir bir oran elde edilmektedir.

ECIL-8, İA erken tanısı için haftada iki kez kanda GM bakılmasını ve eşik değeri olarak $\geq 0,5$ GMİ'yi önermektedir.⁵ ECIL-8 önerilerinde BAL ve BOS'da ise GM eşik değeri $\geq 1,0$ GMİ olarak belirtilmektedir.

Galaktomannan testinde yalancı pozitiflik her zaman akılda bulundurulmalıdır:

- Bazı antibiyotiklerin kullanımı
- Neonatal *Bifidobacterium* kolonizasyonu
- BAL sıvılarında plasmalyte kullanımı
- Diğer invaziv mikozlarla enfeksiyon (penicilliosis, fusariosis, histoplasmosis, and blastomycosis)
- TPN kullanımı
- İVİG kullanımı
- Kontamine gıdalara maruziyet

- Allojenik HKHN alıcısı olmak
- Gastrointestinal kronik graft-versus-host hastalığı

gibi durumlar GM yalancı pozitifliğine neden olmaktadır.^{64,65}

Genel bilgi ve pratiğimizde yer alan piperasilin tazobaktamın GM yalancı pozitifliğine neden olduğu bilgisi ise güncelliğini kaybetmekte, son çalışmalarda yeni piperasilin tazobaktam preparatlarının hala bir miktar GM kalıntısı olsa da artık yanlış pozitif GM sonuçlarından sorumlu tutulamayacağı vurgulanmaktadır.⁶⁶ *Fusarium* enfeksiyonları da yalancı pozitif GM sonucu verebilmektedir.⁶⁷ Hematolojik malignite, kemik iliği transplantasyonu alıcısı gibi İFE için yüksek risk grubunda bulunan hastalarda (1,3)-beta-D-glukan antijen testi önerilmektedir, ancak (1,3)-beta-D-glukan antijeni testi aspergillus için spesifik değildir.^{61,68}

İnvaziv Aspergillozda Tedavi, Korunma ve Prognoz

İnvaziv aspergilloz tedavisinde konak faktörleri, altta yatan hastalık, eşlik eden enfeksiyonlar ve immünsupresyonun derecesi ve süresi tedavi başarısını büyük ölçüde etkiler. Başarılı İA tedavisi için bağışıklığın yeniden yapılandırılması çok önemlidir. İA için antifungal tedavinin temel taşı, tanısal sonuçlara ve tanı hemen konulmazsa klinik enfeksiyon şüphesine dayanan hızlı ve agresif bir antifungal tedavi başlanmasıdır.

Kılavuzlar İPA tedavisinde vorikonazolu önermektedir. Lipozomal amfoterisin B (L-AmB), isavukonazol ve amfoterisin B (AmB)'nin diğer formülasyonları alternatif tedavide önerilir. Vorikonazol ve kaspofungin ile kombine antifungal tedavi, dökümente edilmiş İPA'lı seçilmiş hastalarda düşünülebilir.⁶¹

İnvaziv pulmoner aspergilloz tedavisi en az 6-12 hafta boyunca devam etmelidir. Tedavi süresi immün baskılanma durumu, hastalık yeri, derecesi, süresi ve altta yatan hastalığın iyileşmesine bağlıdır.⁶¹

Serebral aspergillozis için de primer tedavi olarak vorikonazol önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B vorikonazolü tolere edemeyen veya refrakter olan vakalarda önerilmektedir. *Aspergillus* osteomyeliti ve septik artritte de ilk basamak tedavi vorikonazoldür.⁶¹

Cerrahiyle beraber sistemik antifungal (vorikonazol veya L-AmB) kullanımı *Aspergillus* fungal sinüzitinde önerilmektedir. *Aspergillus* endokarditte, embolik komplikasyonları ve valvüler dekompanzasyonu önlemek için antifungal tedavi ile kombine erken cerrahi girişim gerekmektedir. Vorikonazol veya L-AmB başlangıç tedavisi olarak önerilmekle beraber enfekte kapağın cerrahi olarak değiştirilmesinden sonra ömür boyu antifungal tedavi gerekmektedir.⁶¹

Allojenik kök hücre nakli alıcıları ve akut lösemi indüksiyon döneminde bulunan hastalar küf maruziyetini azaltmak için korunaklı bir ortama yerleştirilmelidir. Hastalar hastanelerde özel bir ortama alınmalı, inşaat alanları ile bağlantı olmamalı, odaya bitki/çiçek getirilmemelidir. Ayaktan takip edilen ve İFE açısından riskli bulunan hastaların bahçe ve inşaatlardan uzak durmaları önerilmektedir. Lösemi ve kemik iliği nakil hastası takip eden merkezler invaziv küf enfeksiyonu vakalarını düzenli olarak not etmeli, insidanda bir artış veya yüksek riskli hastalar dışında da enfeksiyonun görülmeye başlaması durumunda, kaynak bulunmalı ve gerekli önlemler alınmalıdır.⁶¹

Malignite tanılı ve organ nakli alıcısı hasta grubunda İA'ya bağlı vaka-ölüm oranı invaziv hastalığın yaygınlığı ve immunsupresyon derecesine bağlı olarak %20 ile %50 arasında değişmektedir. Yüksek riskli ALL, AML, nüks lösemi, uzamış nötropeni varlığı İA mortalitesini artıran durumlardır.¹ Antifungal profilaksi kullanımı, ampirik antifungal tedavi, İFE'nin erken teşhisi ve tedavisi prognozu iyileştirerek İA'ya bağlı mortaliteyi azaltabilmektedir.⁶¹ İnvaziv aspergilloz tanısı almış immunsuprese çocukların İA tanısı almayan immunsuprese çocuklara göre daha yüksek mortalite ve daha uzun hastanede kalış süresine sahip oldukları gösterilmiştir.³² SSS aspergillozu için 1990 yılından önce vaka-ölüm oranları %80'e ulaşırken 2000'li yıllardan sonra önemli ölçüde azalarak %39.5'e düşmüştür.⁵⁸ İnvaziv aspergillozisin mortalite oranının düşmesinde özellikle küf etkin antifungal profilaksi kullanımının yaygınlaşmasının, radyolojik ve serolojik tanı olanaklarının artmasının, tedavi ajanlarının daha etkin ve daha az toksisite yapacak şekilde güncellenmesinin etkili olduğu düşünülmektedir.

2.2.5 İnvaziv Kandida Enfeksiyonları

Candida spp. invaziv fungal enfeksiyonların başlıca nedenidir ve lösemili çocuklarda önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Kandida USA ve Avrupa’da hastane kaynaklı kan yayımı enfeksiyonlarının en sık 4. nedeni, kateter ilişkili sepsisin ikinci en yaygın nedenidir.^{37,38}

Kandidemi

Kandidemi hastanede yatan lösemili çocuklarda invaziv fungal enfeksiyonun önde gelen nedenlerinden biridir. Kandidemi ateş, kas ağrısı ve halsizlikten septik şok ve çoklu organ disfonksiyon sendromuna kadar geniş spektrumda klinik göstermektedir. Semptomların oluşması, organ (SSS, böbrek, karaciğer) yayılımından sonra ortaya çıkabilir. Uzun süreli kandidemi, artmış yayılma riski ile ilişkilidir, fakat sadece tek bir pozitif kan kültürü sonucunda bile yaygın hastalık oluşabilir.⁶⁹⁻⁷¹

Kardiyak Kandidiyazis

Kandidanın kardiyak tutulumu sıklıkla enfektif endokardit olarak kendini gösterse de septik tromboflebit ve mikotik anevrizma da görülebilir. Kandida, çocuklarda sağlık bakımıyla ilişkili enfektif endokarditin en yaygın nedenidir.⁷²

Hastalığın kliniği bakteriyel enfektif endokarditle benzer özellikler göstermektedir. Ateş, yeni gelişen ya da niteliği değişen üfürüm varlığı, HSM, konjestif kalp yetmezliği, embolik ve immünolojik fenomenlerle beraber görülmektedir.⁷³ Tanı kriterleri de bakteriyel endokarditle benzemektedir ve ekokardiyografide genellikle geniş valvüler vejetasyonlar saptanır.⁷³

Kandida perikard ve miyokard tutulumu da yapmakla beraber endokardite göre daha nadir görülen klinik antitelerdir. Kandida perikarditi ve miyokarditi, yakın zamanda geçirilmiş kardiyak cerrahi sonrası, plevral, mediastinal ya da intrakardiyak enfeksiyonun komşuluk yoluyla yayılımı veya akut hematojen yayılım ile ortaya çıkabilir. Kandida perikarditi ateş, nefes darlığı, göğüs ağrısı semptomlarıyla prezente olabilir. Hastalarda perikardiyal frotman saptanabilir, radyografide kardiyotorasik indeks artmıştır ve elektrokardiyografide ST-T dalgası değişiklikleri görülür. Kandida perikarditi ve miyokarditinde mortalite çok yüksektir.^{74,75}

Pulmoner Kandidiyazis

Kandida, primer kandida bronkopnömonisi ve dissemine kandidiyazise sekonder pulmoner hastalık olarak iki farklı şekilde pulmoner hastalık tablosuna yol açabilir.

Primer kandida bronkopnömonisi, infant ve immunsuprese çocukların hastalığıdır. Kandidanın solunum yolu örneklemesinde üremesinin daha çok kolonizasyonu göstermesi⁷⁶ ve çalışmalarda solunum yolu örneklemesinde kandida üremesi olan hastaların kandida bronkopnömonisi tanısı alma oranının düşük olması tanısal zorluk yaratmaktadır. Hastalığın kesin tanısı için gerekli olan histolojik değerlendirme için biyopsi yapma olanağı her zaman olmadığından başka bir enfeksiyon kanıtı olmadığı zaman tedavi başlanmaktadır.^{77,78}

Dissemine kandidiyazise sekonder pulmoner hastalık primer kandida bronkopnömonisinden daha sık görülür. Kandidemili bir hastada hematojen yayılıma sekonder oluşabileceği gibi septik tromboflebit, kandida endokarditinden kopan bir trombüsün yayılımı ya da enfekte santral venöz kateterden kaynaklı da oluşabilir. Dissemine kandidiyazise sekonder pulmoner tutulum tipik olarak bilateraldir ve akciğer parankimi boyunca dağılmış 3- 30 mmlik nodüller görülür. İmmunsuprese ve özellikle santral venöz kateteri olan hastalarda BT ile nodüler opasiteler ve kaviteler görülür.^{78,79}

Kandida Peritoniti ve Gastrointestinal Kandidiyazis

Fungal etkenlere bağlı peritonit, peritonitlerin %2-%12,9' undan sorumludur.⁸⁰ Periton diyalizine bağlı fungal peritonit, bakteriyel peritonite göre daha yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Kandida türleri (özellikle non- albicans) çocuklarda en sık fungal peritonite neden olan etkindir.^{80,81}

Hastalık ateş ve karın ağrısıyla prezente olabildiği gibi vakalar septik şoka ilerleyebilir. Periton diyaliz kateteri kandida peritoniti için en önemli risk faktörü olduğundan kateterin çıkarılması enfeksiyon kontrolü açısından önemlidir. Klinik intraabdominal enfeksiyon kanıtı olan ve yakın zamanda abdominal cerrahi, anastomoz kaçağı veya nekrotizan pankreatit dahil olmak üzere kandidiyazis için

önemli risk faktörleri olan hastalarda ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir. Kaynak kontrolü, periton kateterinin çıkarılmasıyla beraber gerektiğinde uygun drenaj ve/veya debridmanı içermektedir.⁷⁶

Oküler Kandidiyazis

Kandideminin en önemli komplikasyonlarından biri oküler tutulum ve kandida endoftalmisidir. Endoftalmit tanısı konan dört hastadan üçünde görmeyi tehdit eden komplikasyon gelişir. Göz muayenesi yapılan kandidemili çocukların %3-8'inde oküler yayılım bildirilmektedir, ancak özellikle kandidemili infantlarda %40'a varan oranlar bildirilmiştir.⁸²

Kandidemi tanılı nötropenik olmayan hastalarda tedavinin ilk haftası dilate retina muayenesi önerilmektedir. Nötropenik hastalarda göz muayenesi nötropeni düzelene dek ertelenir.⁷⁶ Sistemik antifungal tedavi genellikle yeterli olmakla beraber lens enfeksiyonları ve avasküler bir doku gelişimi varsa cerrahi gerekebilir.

Üriner Sistem Kandidiyazisi

Kandidanın böbrek tutulumu izole kandidüri şeklinde olabileceği gibi kandidaya bağlı sistit veya pyelonefrit şeklinde de olabilir. Tedavi gerektirmeyen asemptomatik izole kandidüri vakalarıyla tedavi gerektiren vakaları ayırmak önemlidir. İdrar sondasıyla takip edilen hastalarda kandidürinin klinik önemi net değildir. Kateterle ilişkili idrar yolu enfeksiyonunu veya kateter kolonizasyonunu gösterebilir. Yeni yerleştirilen kateterden tekrar alınan idrar örneği, kandidüriyi kolonizasyondan ayırmaya yardımcı olabilir. İdrar tahlilinde piyüri, hematüri veya lökosit esterazın varlığı, enfeksiyonu kolonizasyondan ayırt etmede faydalı olabilir. Bununla birlikte, uzun süreli kateterler idrar tahlilinin anormal çıkmasına neden olabilir. Asemptomatik kandidüri ve kandida sistitinde de kalıcı mesane kateterini ortadan kaldırmak ilk önerilen yaklaşımdır.⁷⁶

Candida albicans kandidüriye neden olan en sık kandida türüdür. *Candida glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* fungal İYE'ye sebep olan diğer kandida türleridir.⁸³

Kandidaya bağı İYE' de klinik bulgular bakteriyel İYE' den ayırt edilemez. Dizüri, sık idrara çıkma, sıkışma hissi, pyelonefrit varlığında ateş-yan ağrısı bulgularıyla hastalar başvurabilir. Sistemik antifungal tedavi renal tutulum için genellikle yeterlidir. Komplike kandidürisi olmayan, nötropenik olmayan ve üriner kateteri olan hastalarda sondanın çekilmesi ya da değiştirilmesi yeterlidir, bu hastalarda sistemik antifungal tedaviye gerek yoktur.⁷⁶

Kandida hematojen yolla renal parankime yayılarak renal apse, fungus topu, toplayıcı sistemde obstrüksiyon ve renal yetmezliğe yol açabilir. Fungus topu ultrasonografide hiperekoik kitle görüntüsü verebilir.⁸⁴

Santral Sinir Sistemi Kandidiyazisi

Kandida, meningoensefalit, serebral abseler, vaskülit, obstrüktif hidrosefali ve ventrikülite neden olabilir. Kandida meningoensefaliti yüksek mortalite ve nörogelişimsel anomalilerle ilişkilidir. Klinik belirtiler akut bakteriyel menenjitte aynı olabilir. Ateş, ajitasyon, kusma, solunum sıkıntısı ve apne bulguları özellikle yenidoğanlarda başlıca semptomlardandır.^{85,86}

Hepatosplenik Kandidiyazis

Hepatosplenik kandidiyazis (diğer adıyla kronik dissemine kandidiyazis) çoğunlukla hematolojik maligniteli ve tedaviye bağı nötropenisi olan hastalarda görülür. Gastrointestinal sistemde kolonize olan kandidanın portal yolla yayılımı sonucudur. Hepatosplenik kandidiyazis için en belirgin risk faktörü uzamış nötropenidir. Hastalar ani yükselen persistan ateş, sağ üst kadranda ağrısı, kusma, anoreksi ile prezente olmaktadır. Akut lösemi hastalarını içeren bir vaka serisinde, vakaların %92'si indüksiyon kemoterapisi sırasında ortaya çıkmıştır.⁸⁷ Hastalığın karaciğer ve dalak dışında da böbrek, deri, retina tutulumu da yaptığı gösterilmiştir.⁸⁷

Laboratuvar testlerinde serum alkalen fosfataz, bilirubin ve transaminaz düzeylerinde artış saptanır.

İnvaziv Kandidiyaziste Tanı

Kültür

Kandida türlerinin kan kültürlerinden veya diğer steril bölgelerden izole edilmesi, İK tanısında altın standarttır. Bir kan kültüründen kandida izole edildi ise kontaminasyon olarak değerlendirilmemelidir. Kan kültürlerinin duyarlılığı değişkendir ve İK'nın klinik şekline göre değişir. Kan kültürlerinin duyarlılığı bazı çalışmalarda %60-%83 arasında bulunmuştur.⁸⁸ Kan kültürünün duyarlılığı düşük olmakla beraber özgüllüğü %100'e yakındır.^{89,90}

Deriden veya doku biyopsisinden steril şekilde alınan biyopside kandida üremesi de klinik olarak anlamlı kabul edilmektedir, ancak biyopsi örneklerinden çalışılan kültürlerin de duyarlılığı düşük bulunmuştur.⁹¹

Histopatolojik inceleme, kültür sonuçları negatif olduğunda ve şüpheli olgularda İK tanısı için önemli bir alternatif yöntemdir. Kandida'nın ciltten ya da parankimal dokudan izolasyonu kandidiyazis için referans kabul edilir. Ancak doku biyopsisi de kan kültürü gibi duyarlılığı düşük bir tetkiktir. Örneklem için uygun yerin seçim zorluğu ve organizmanın doku içindeki değişken dağılımı duyarlılığı düşüren etkenlerdir.⁹²

SSS kandidiyazisi için BOS kültürü tanıda yardımcı olsa da intrakraniyal kateteri bulunanlarda, BOS'dan kandida izolasyonu, kateter kolonizasyonuna bağlı olabilir. İntrakraniyal kateteri olmayan hastalarda da kontaminasyon olarak BOS'dan kandida izole edilebilmektedir. BOS'dan kandida izole edilen 23 bebek ve çocukta oluşan tek merkezli bir vaka serisinde, intrakraniyal kateter bulunmayan altı hasta ve tekrarlayan örneklemelerle BOS kültürü negatif saptanan beş hastada, kontaminasyon düşünülmüş ve antifungal tedavi verilmemiş, prognozları iyi seyretmiştir.⁹³ Bu nedenle hasta, BOS kültür sonucuyla beraber klinik ve görüntüleme bulgularıyla beraber değerlendirilmelidir.

Görüntüleme ve BOS sonuçları tanıya yardımcı olsa da spesifik olarak SSS kandidiyazisi tanısı koymak için yetersizdir. Kandidayı spesifik olarak hızlı ve güvenilir şekilde tespit etmeye yarayan T2Candida testi SSS kandidiyazisinde güvenle kullanılabilmektedir.⁹⁴

Histoloji

Histopatolojik inceleme, kültür sonuçları negatif olduğunda ve şüpheli olgularda İK tanısı için önemli bir alternatif yöntemdir. Kandida'nın ciltten ya da parankimal biyopsiden izolasyonu kandidiyazis için referans kabul edilir. Ancak doku biyopsisi de kan kültürü gibi duyarlılığı düşük bir tetkiktir. Örnekleme için uygun yerin seçim zorluğu ve organizmanın doku içindeki değişken dağılımı duyarlılığı düşüren etkenlerdir.⁹²

Kültür Dışı Yöntemler

Kültür dışı yöntemler beta-D-glukan ve diğer antijen tetkikleriyle PCR testini içerir. Kültür dışı yöntemler tek başına veya kültürle kombine şekilde İK tanısının konmasını kolaylaştırabilmektedir.⁹¹

T2Candida testi: FDA onaylı ve manyetik rezonans temelli kandida türlerine özgü bir sistemdir. Bu sistem ile beş kandida türü (*C. albicans* , *C.tropicalis* , *C. parapsilosis* , *C. glabrata* , *C. krusei*) kan kültürlerinden direk olarak ve üç ile beş saat içerisinde identifiye edilebilir.⁹⁵ Ancak çocuklarda veriler sınırlıdır ve pediatrik hastalar için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Septifast testi: Kandidaya özgü PCR testidir ve öncesinde kültür almaya gerek duymadan altı saat içerisinde kandida türlerini saptayabilir. Ancak bu test için de pediatrik yaş grubu için yeterli çalışma yoktur.

PCR testi: Kandidemi tespiti için kullanılan ticari olmayan PCR testlerinin duyarlılığı kan kültürlerine benzerdir. Bazı vakalarda özellikle kültür negatifliği durumunda PCR testleri kandidanın tanımlanmasında faydalı bulunmuştur.⁹⁶

(1-3)- β -D Glukan testi: Kandida için spesifik olmayan testlerdendir. (1-3)- β -D glukan, kandida dahil birçok mantarın hücre duvarında bulunur. Fungal enfeksiyonun tayininde giderek kullanımı artmaktadır. Testin duyarlılığı çalışmalarda %64-%100 arasında gösterilmiştir.⁹⁶

Test pozitif kan kültürlerinden günler ya da haftalar önceden İK vakalarını saptayabilmekte ve antifungal tedaviye başlama süresini kısaltabilmektedir⁷⁶

β -D glukan testiyle ilgili en büyük endişe, özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalarda çıkan yüksek yalancı pozitiflik oranlarıdır. Yalancı pozitifliğin nedenleri

arasında gram pozitif ve gram negatif bakteriyemiler, bazı antibiyotikler, hemodiyaliz, albümin veya IVIG kullanımı, GİS bozuklukları bulunmaktadır.⁹⁷

Antijen ve antikor testleri: Mannan gibi birçok kandida hücre duvarı komponentleri, sitoplazmik antijen ve arabinitol metabolitleri tetkik edilebilir, ancak invaziv kandidiyazis tanısı için duyarlılığı düşük bulunmuştur.⁹⁸

İnvaziv Kandidiyaziste Tedavi, Korunma ve Prognoz

İnvaziv kandidiyaziste antifungal tedavinin hızlı başlanması yüksek sağkalım oranlarıyla ilişkili olduğu ortaya konmuştur.⁹⁹ Bu nedenle erken tanı ve antifungal tedavinin zamanında uygulanması önemlidir.

İnvaziv kandidiyaziste öneriler hastaların nötropenik olup olmadıklarına göre değişmektedir. Nötropenik olmayan hastalarda kandidemi varlığında başlangıç tedavisi olarak ekinokandin önerilir. Flukonazol, kritik olmayan ve flukonazole dirençli kandida türüne sahip olma ihtimali düşük olan hastalarda önerilir. Antifungal duyarlılık İK'lı hastaların yönetiminde önemlidir.

Antifungal duyarlılık testleri, antifungal ilaçların ilgili patojene karşı aktivitelerini belirlemek, in vivo aktivite ile korelasyon sağlayarak tedavi başarısını tahmin etmek, duyarlı popülasyonda direnç gelişimini izlemek, yeni geliştirilmiş antifungal ajanların etki spektrumlarını ve tedavi edici potansiyellerini saptamak amacıyla yapılır. Antifungal ajanlara olan duyarlılık, kandida türünün bilinmesi durumunda tahmin edilebilir. Örneğin *C. albicans*'a karşı antifungal direnç nadirdir, fakat bazı izolatlar bu genel paterne uymayabilir. Yakın zamanlarda yapılan sürveyans çalışmaları, triazol dirençli *C. glabrata* izolatlarının arttığını, duyarlılık testi yapılmadığı takdirde triazol tedavisinin güvenilir olmadığını göstermektedir.^{100,101} Benzer durum daha az oranda *C. glabrata* izolatları ve ekinokandinler için ortaya çıkmaya başlamıştır. Diğer *Candida* türleri için duyarlılık testinin değeri netlik kazanmamıştır, fakat antifungal ajanların yaygın kullanıldığı üçüncü basamak sağlık kurumlarından *C. tropicalis* ve *C. parapsilosis* için direnç bildirilmektedir.^{102,103} Bu nedenlerden dolayı, duyarlılık testi, kandidemi ve invazif kandidiyazisin yönetimine rehberlik etmek için giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Klinik olarak stabil, flukonazole duyarlı, antifungal tedavi sonrası kan kültürleri negatif olan hastalarda 5-7 gün içinde ekinokandinlerden flukonazole geçilmesi önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B diğer antifungal ajanlara intolerans veya direnç varsa kandidemi tedavisinde kullanılabilir. Vorikonazol de kandidemi için etkin olmakla beraber başlangıç tedavisi olarak flukonazole göre çok az avantaj sağlamaktadır.

Kandideminin kaybolduğunu tam olarak belirlemek için gün aşırı kan kültürleri alınmalıdır. Belirgin metastatik komplikasyonları olmayan kandidemi için önerilen tedavi süresi, kültür negatifliğinin ve semptomların düzelmesinden sonra iki haftadır.

Nötropenik hastalarda da kandidemi için başlangıç tedavisi olarak ekinokandin önerilir.⁷⁶ *C. glabrata* ile enfekte hastalarda yapılan bir çalışma ekinokandinlerle 14. günde tam klinik yanıt sağlandığı saptanmıştır.¹⁰⁴ Vorikonazol küflere etki sağlamak istenen durumlarda ve kliniği stabil ve vorikonazole duyarlılığı gösterilmiş etkenlerin tedavisinde basamak azaltma tedavisi olarak kullanılabilir. *C. krusei*'ye bağlı enfeksiyonlar için ekinokandin, L-AmB veya vorikonazol önerilmektedir.⁷⁶

Nötropenik hastalarda kandidemi için önerilen tedavi süresi, ek organ tutulumu olmaması halinde nötropeni ve kandidemiyle ilişkili semptomların düzelmesi ve kültür negatifliğinin görülmesini takiben iki haftadır.⁷⁶ Kandidemili ve santral venöz kateterli hastada kateteri çıkarma kararı hasta bazlı düşünülmelidir.

Hepatosplenik kandidiyazisde ise L-AmB veya bir ekinokandin birkaç hafta boyunca verilmelidir. Ardından flukonazole dirençli izolata sahip olma ihtimali düşük olan hastalarda tedavi oral flukonazole geçilebilir. Tedavi genellikle görüntülemelerde lezyonlar düzelene kadar devam etmelidir. Antifungal tedavinin erken kesilmesi nükslere yol açabilmektedir.

Semptomatik kandida sistitinde ise flukonazole duyarlı organizmalar için iki hafta boyunca 3 mg/kg/gün oral flukonazol verilmesi yeterlidir. Flukonazole dirençli *C. glabrata* için AmB deoksikolat 1-7 gün süreyle 0,3-0,6 mg/kg dozda kullanılabilir. Ayrıca varsa kalıcı mesane kateterinin çıkarılması güçlü şekilde önerilmektedir.⁷⁶

Kandida piyelonefritinde flukonazole duyarlı organizmalara yönelik oral flukonazol (3-6 mg/kg/gün) yeteriyken flukanazol direnci halinde AmB deoksilat kullanımı önerilir. Amfoterisin B-oral flusitozin kombinasyonu da kandida piyelonefritinde bir diğer tedavi seçeneğidir.

Kateter bakımı konusunda ilerlemeler, fayda zarar oranına göre hastadan santral venöz kateter veya idrar sondasının çıkarılması, gereksiz TPN kullanımından kaçınılması ve bağışıklığın olabildiğince hızlı yeniden yapılandırılması İK önlenmesi açısından önemlidir.

İnvaziv kandidiyaziste mortalite oranı %10 ile %29 arasındadır.^{1,70,105,106} Yoğun bakımda izlenen çocuklarda bu oran %50'ye yaklaşmaktadır.¹⁰⁷ İnvaziv kandidiyaziste semptomların başlangıcıyla antifungal tedavinin başlaması arasındaki süre ile prognoz arasındaki ilişki bilinmektedir.⁹⁹ Son yıllarda İK mortalitesinde düşüş gözlenmiştir. Bu düşüşte artan İK farkındalığı, antifungal tedaviye daha erken başlanması ve iyileştirilmiş teröpatik seçenekler etkili olmuş olabilir.¹⁰⁸

2.2.6. İnvaziv Mukormikoz ve Fusarium Enfeksiyonları

Mukormikoz çocuklarda en yaygın görülen üçüncü İFE' dir. Rinoorbitoserebral, GİS, pulmoner ve kutanöz tutulum en sık görülen antitelerdir. Rinoorbitoserebral hastalığı diyabetle ilişkili bulunmuştur. Hastalık ilerleyen sinüzit bulgularıyla beraber burun mukozası, damak, yüz derisi ve beyni içeren siyah bir eskar olarak kendini gösteren doku nekrozunun yayılmasıyla kendini gösterir.⁴⁰

Malignite hastalarında mukormikoz vakalarının yaklaşık %60'ını pulmoner tutulumu olan hastalar oluşturur.¹⁰⁹ Pulmoner mukormikozlu çocuklar tipik olarak akciğer nekrozu, hemoptizi ve komşu yapılara yayılmayla giden ilerleyici bir pnömoni tablosuyla başvururlar.⁴⁰ Çocuklarda vakaların %27'sini oluşturan deri tutulumu ise nekrotik bir eskar oluşumuyla karakterizedir.

Mukormikoz tanısında kültürün duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Numune toplama sırasında *Mucorales* hiflerinin kırılabilirliği nedeniyle kültür duyarlılığı düşük kalmaktadır. Steril olmayan bölgelerden örnek alımı genelde kontaminasyon olarak değerlendirildiğinden tetkikin özgüllüğü düşüktür. Moleküler testler tanıya yardımcı olsa da tanı hala histopatoloji ve kültürle konmaktadır.⁴⁰

İnvaziv mukormikoz tedavisi cerrahi debridman ve antifungal tedaviden oluşur. Özellikle kutanöz ve rinoserebral mukormikoz tedavisinde agresif rezeksiyon gereklidir.¹¹⁰ Tedavide ilk seçenek L- AmB' dir. Doz olarak 5 mg/kg/gün önerilmekle beraber SSS tutulumu olan hastalarda doz olarak 10 mg/kg/gün seçilmelidir. Oral kademeli tedaviye geçiş için önerilen ajan posakonazoldür. Uygun cerrahi ve antifungal tedaviye rağmen kliniği kötüleşen hastalarda, tekrarlayan cerrahi debridman, L-AmB dozunun artırılması, tedaviye posakonazol veya ekinokandin eklenmesi uygulanabilecek stratejilerdendir.⁴⁰

Fusarium türleri lösemi hastalarında tipik olarak en yoğun kemoterapi dönemini içeren indüksiyon kemoterapisi döneminde nötropenik iken gelişir. *Fusarium* enfeksiyonları çocuklarda nadir görülmekle beraber ağır immunsuprese hastalarda akla gelmelidir.

Kutanöz lezyonlar dissemine fusariumlu hastaların %85'inde görülmekte ve çoğunlukla enfeksiyonun ilk belirtilerinden birini göstermektedir.¹¹¹ Papüler, nodüler veya nekrotik lezyonlar özellikle ekstremitelerde görülmekte ve hızlı ilerleyici olabilmektedir. Dissemine enfeksiyonun deriden sonra en sık tutulum yeri akciğerlerdir.⁴² Yaygın enfeksiyon, uzamış ve derin nötropenisi olan hastalarda dirençli ateş ve yaygın kutanöz lezyonlarla kendini gösterir ve büyük ölçüde ölümcüldür. Tanı deri lezyonlarından elde edilen materyalden kültür çalışılmasıyla konmaktadır.⁴² *Fusarium* enfeksiyonu geçiren hastaların yanlış pozitif GM sonucu verdiği de bildirilmiştir.⁶⁷

İnvaziv *fusarium* enfeksiyonunun mortal seyretmesi nedeniyle agresif antifungal tedavi verilmelidir. İnvaziv fusariozis için optimal tedavi belirsizdir. Çalışmalar vorikonazol ve AmB'nin sırayla veya kombine olarak kullanıldığı tedavi rejimini önermektedir. Hastaların bir kısmında antifungal tedaviye ek olarak cerrahi tedavi ihtiyacı da olmaktadır. Özellikle geniş akciğer tutulumu ve derin doku enfeksiyonu durumunda cerrahi debridman gereklidir.¹¹¹

2.2.7.İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Ampirik ve Preemptif Antifungal Tedavi

Lösemi hastalarında uzamış nötropeni varlığında, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımına karşın devam eden ateş varlığında ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir.

İnvaziv kandidiyazis yönetimi için hazırlanan kılavuzlarda İK için risk faktörü olan ve bilinen başka bir ateş nedeni olmayan hastalara ampirik antifungal tedavi ve tedaviyle birlikte tanısal süreçlerin başlaması önerilmektedir. Ekinokandinler özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalar için ampirik tedavide ilk tercihtir. Azole dirençli kandida türleriyle kolonize olmayan hastalarda flukonazol, diğer antifungal tedavilere intolerans varlığında L-AmB alternatif olarak kullanılabilir. Kliniği düzelen hastalarda şüpheli İK için önerilen ampirik tedavi süresi iki haftadır. 4-5 günlük ampirik antifungal tedaviye yanıtızsız, ampirik tedavi sonrası yapılan tetkiklerinde İK kanıtı bulunamamış hastalarda antifungal tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.⁷⁶

İnvaziv aspergillozis kılavuzları da ampirik antifungal kullanımını güçlü olarak önermektedir. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) 2016 önerilerinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam eden uzamış nötropenisi (>10 gün) olan İFE için yüksek riskli hastalara ampirik antifungal tedavi başlanmasını önermektedir. L-AmB, ekinokandiler ve vorikonazol ampirik antifungal tedavi için güçlü öneriler arasında yer almaktadır. Çalışmalar kaspofungin ile L-AmB arasında etkinlik farkı saptamamıştır.¹¹²

Ampirik antifungal tedaviye alternatif olarak İFE şüpheli hastaların yönetiminde başvurulabilecek bir başka yaklaşım preemtif tedavidir. Asemptomatik veya ateşli İFE için yüksek riskli hastalarda antifungal tedaviye rehberlik etmek için GM veya (1-3)- β -D glukan testi gibi serum veya BAL örneklerinden çalışabilecek tetkikler, klinik ve radyografik yöntemlerin kullanımı ve tedaviyi buna göre planlamaya preemtif tedavi denmekte, preemtif tedavinin gereksiz antifungal tedaviyi azaltabileceği düşünülmektedir.^{61,113} Çok merkezli bir çalışmada malignite tanılı, nötropenik ve ateşli çocuklarda ampirik ve preemtif tedavi karşılaştırılmış, iki grup arasında genel mortalite, İFE ilişkili mortalite, İFE gelişimi, ortanca ateş günü, hastaneye yatış süresi, yoğun bakım ihtiyacı parametreleri açısından fark bulunamamış, preemtif tedavi grubu lehine istatistiksel anlamlı olarak antifungal tedavi kullanımında azalma saptanmıştır.¹¹⁴

2.4. LÖSEMİ HASTALARINDA İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYON PROFİLAKSİSİ

Kılavuzlar İFE ilişkili morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla İFE riski yüksek olan hastalarda primer antifungal profilaksiyi şiddetle önermektedir. İnvaziv fungal enfeksiyon riski %10 ve üzerinde olan gruplarda bulunan hastalar yüksek riskli kabul edilmektedir. İFE için yüksek riskli gruplar AML, yüksek risk grubu ALL, relaps lösemi, allojenik HKHN alıcılarıdır. Relaps ve yüksek risk grubu dışında kalan ALL hastaları, non- Hodgkin lenfoma hastaları ve otolog kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar düşük risk grubu olarak adlandırılır (İFE riski <%5). Pediatrik solid tümörler ise sporadik grupta yer alır. Bununla birlikte kılavuzlar klinikleri, kendi yaklaşım ve epidemiyolojilerine göre antifungal profilaksi stratejilerinde özgür bırakmıştır.⁵ Kılavuzlar düşük ve sporadik riskin sifıra eşit olmadığını, klinik ve hasta bazlı değerlendirilme yapılması gerekliliğini vurgulamıştır.⁵

Kemik iliği transplantasyonu olan, solid organ malignitesi veya hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan çocuk ve erişkin hastaları baz alan bir çalışmada antifungal profilaksi açısından flukonazol ile küf etkin ajan kullanan iki grup karşılaştırılmış, İFE gelişimi, İA gelişimi, İFE ilişkili mortalite açısından küf etkin antifungal profilaksi kullanan grup lehine istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Bu iki grupta genel mortalite açısından fark saptanamamıştır.¹¹⁵

ECIL-8' de AML, yüksek risk ALL, HKHN nakli alıcıları, relaps ALL, uzamış ve derin nötropeni ve uzun süreli steroid kullanan hastalarda antifungal profilaksi kullanılması ve profilaksi ajanı olarak da küf etkin ajanlar seçilmesi önerilmektedir.⁵ Küf etkin profilaksinın kullanılmadığı durumlarda yüksek riskli hastalarda %10'u aşan İFE oranları bildirilmiştir.⁶ 2020 yılında yayınlanan kanser nedeniyle kemoterapi alan ve kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda sistemik antifungal profilaksi önerileri sunan bir rehberde 13 yaşından küçükler için ekinokandinler, vorikonazol veya itraconazol, ≥13 yaş için posakonazol kullanımını önerilmiş, yine AmB'nin de sistemik antifungal profilaksi amacıyla kullanımı güçlü öneri olarak sunulmuştur.¹¹⁶ Bu rehberde profilaksi süresi için net süre belirtilmemiş, gözlenen ve beklenen şiddetli nötropeni dönemlerinde kullanımı önerilmiştir.

ECIL-8, invaziv küf enfeksiyonlarının kurumsal insidansının düşük olduğu hastanelerde flukonazol önermektedir. Flukonazol allojenik kök hücre

transplantasyonu olan hastalarda, küf enfeksiyonlarının daha sık olması nedeniyle önerilmemektedir. Posakonazol ≥ 13 yaş kullanılmakla beraber küf ve mayalara etki etmesiyle erişkinlerde antifungal profilaksi için onay almıştır. Amfoterisin B, mikafungin ve kaspofungin ECIL-8 önerilerinde yer alan antifungal profilaksi ajanlarındandır.⁵

Kılavuzlarda veya profilaksi protokollerinde, profilaksinin başlanma zamanıyla ilişkili standart bir yaklaşım veya öneri bulunmamaktadır. Klinik pratiğimizde kullanılan kemoterapiyle beraber antifungal profilaksiye başlama yaklaşımı, hastaların en riskli dönemi olan kemoterapi sonrası nötropeniye girdiklerinde profilakside kullanılan ilaçların plazma doygunluk seviyelerine ulaşmış olması sebebiyle mantıklı görünmektedir. Kılavuzlar profilaksinin sonlandırma zamanını daha çok nötropeniden çıkış olarak önermektedir.

Sekonder profilaksi daha önce İFE geçirmiş bir hastanın İFE tedavisi aldıktan sonra yeni bir kemoterapi veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu öncesinde İFE profilaksisi başlanması olarak tanımlanmaktadır. Kemoterapi veya hematopoietik kök hücre transplantasyonu sonrasında İFE'nin reaktivasyonu yaygındır ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Sekonder antifungal profilaksi İFE nüksünün önlenmesinde etkilidir. Son yıllarda vorikonazol, itraconazol, L-AmB ve kaspofungin sekonder profilaksi için önerilen ilaçlardandır.¹¹⁷

IDSa 2016 rehberinde İPA tanısıyla tedavi gören hastalara sonraki izlemlerinde immunsupresyon yaratacak bir protokol uygulanması halinde sekonder profilaksi uygulanması vurgulanmıştır.⁶¹ Çalışmalar vorikonazol ile yapılan sekonder profilaksinin İFE tedavisi sonrası allojenik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalarda yeni gelişecek İFE' den korumadaki başarısını ortaya koymuştur.¹¹⁸

2.5. ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Antifungal ajanlar topikal ve sistemik ajanlar olarak ikiye ayrılmaktadır. Topikal etkili olanlar yüzeysel fungal enfeksiyonlarda kullanılmakla beraber İFE gibi sistemik fungal enfeksiyonlar varlığında sistemik ajanlar kullanılmaktadır. 1959

yılında klasik AmB'nin kullanıma başlamasıyla sistemik fungal enfeksiyonların tedavisi mümkün hale gelmiştir.¹¹⁹

Antifungal ilaç seçiminde hastalık durumu, tespit edilen veya şüphelenilen mikroorganizma, antifungal direnç ve duyarlılık çalışmaları, ilaç etkileşimi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri gibi birçok faktör rol oynamaktadır. Kullanımda olan antifungal ilaç grupları polienler, azoller, ekinokandinler ve pirimidinlerdir.

2.5.1 Polienler

Amfoterisin B

Sistemik fungal enfeksiyon tedavisinde kullanılan ilk etkili ajandır ve hala güncelliğini korumakta, birçok endikasyonda İFE tedavisinde ilk seçenek olarak kullanımı devam etmektedir. Etki mekanizması, fungal hücre duvarında bulunan ergosterole bağlanarak por oluşturmak, bu sayede hücre duvarının bütünlüğünü bozarak fungal hücre ölümünü sağlamaktır. Buna ek olarak oksidan aktiviteyle de hücre metabolizmasını bozar. Ancak benzer şekilde insan hücre membranındaki kolesterole de bağlanmasıyla toksik etkiler oluşturabilir. Oral yolla alındığında absorbe olmadığı için kullanım yolu intravenözdür. Yarı ömrü uzun olduğundan günde tek doz kullanılır. İnvaziv mantar enfeksiyonlarında konvansiyonel AmB'nin tedavi dozu 0,5-1,5 mg/kg/gündür. Konvansiyonel AmB, İFE tanılı hastaların tedavisinde çığır açsa da yan etkileri sıkıntı yaratmaktadır. Konvansiyonel AmB distal renal tübüllerin hücre zarlarında bulunan kolesterole bağlanarak nefrotoksisite oluşturmakta, pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyarak ateş, titreme, eklem ve baş ağrısı gibi infüzyonla ilişkili reaksiyonların oluşmasına neden olmaktadır. Bu reaksiyonları azaltmak için AmB'nin lipid formülasyonları geliştirilmiştir. FDA tarafından 1995 yılında AmB lipid kompleksi (ABLC), 1996 yılında AmB kolesteril sülfat kompleksi (AmB kolloidal dispersiyonu, ABCD), 1997 yılında da L-AmB onaylanmıştır. Amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının daha iyi tolere edildiği ve daha az nefrotoksisite görüldüğü çalışmalarla ortaya konmuştur.¹²⁰

Lipozomal amfoterisin B klinik olarak en sık kullanılan polien grubu ajandır. İrlanda'da ilk onayını 1989 yılında alan ilaç, 1997 yılında FDA onayı alabilmiştir. Nefrotoksisite, hipokalemi gibi yan etkiler açısından konvansiyonel AmB'ye göre daha güvenli bulunan L-AmB, beyin dokusuna daha iyi geçmekte, etkinlik açısından

da olumlu sonuçlar vermektedir.^{120,121} Lipozomal amfoterisin B genellikle 3-5 mg/kg/gün dozda önerilmektedir.⁶¹

Lipozomal amfoterisin B hipokalsemi, hipokalemi, hiponatremi ve hipomagnezemi yapabilmektedir. Nefrotoksisite, anafilaksi, infüzyonla ilgili reaksiyonlar, hepatik ve GİS yan etkileri görülür. Konvansiyonel AmB'ye göre L-AmB daha az hipokalemi, hipomagnezemi ve nefrotoksisite yapmaktadır.^{122,123}

2.5.2 Azol Deriveleri

Azoller, lanosterolün ergosterole çevrilmesinden sorumlu olan fungal sitokrom P450 3A'ya bağımlı C 14-demetilaz enzimini inhibe ederek, fungal membranda ergosterol biyosentezini durdururlar. Bu sayede membran geçirgenliğinde, membrana bağlı enzim aktivitesinde ve kitin sentezinde bozukluğa neden olurlar. Azollerin tümü sitokrom P450 enzimini bir miktar inhibe ettiğinden azol grubu antifungal ajanların kullanımı sırasında ilaç etkileşimleri açısından dikkatli olunmalıdır.¹²⁴ Azoller, imidazoler (mikonazol, ketakonazol) ve triazoller (flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, isavuconazol) olmak üzere iki gruba ayrılır. İmidazollerin kullanımı yüzeysel mantar enfeksiyonları ile sınırlıdır. Azollerin her biri diğer kandida türlerine göre *C. glabrata* ve *C. krusei*' ye karşı daha az aktiviteye sahiptir.⁷⁶

Flukonazol

Flukonazol düşük molekül ağırlıklı triazol yapısında bir antifungaldir. Kriptokok ve kandida enfeksiyonlarının tedavisi için onaylanmıştır. Oral biyoyararlanımının %90'ın üstünde olması nedeniyle oral kullanılabilir. Temel olarak böbrekle atılması nedeni ile renal yetmezlik durumunda doz ayarlaması gerekmekte, idrar konsantrasyonunun kandakinden 10-20 kat daha fazla olması ile özellikle idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer azollere oranla proteinlere daha az bağlanması ve düşük lipofilitesi nedeni ile dokulara ve vücut sıvılarına hızla dağılır. BOS ve vitröz sıvıdaki ilaç konsantrasyonu kanda bulunanın yaklaşık %80'i kadardır.^{125,126}

Flukonazol İFE'de azol tedavisi altında olmayan, azol grubuna dirençli mikroorganizmayla enfeksiyon düşünülmeyen hastalarda önerilir. Kandidemide 12

mg/kg/gün yükleme dozunu takiben 6 mg/kg/gün kullanımı önerilir. Ayrıca flukonazol birçok endikasyonda ekinokandin veya AmB tedavisini takiben basamak düşme tedavisinde kullanılır.⁷⁶ Flukonazol ve diğer azol grubu antifungaller EKG’de uzun QT ve torsades de poantes ile ilişkilendirilmiştir.^{127,128} Deri döküntüsü, hepatotoksisite, GİS semptomları diğer yan etkilerindendir. CYP enzim sistemi ile birçok ilaçla etkileşime girebilir. Bu açıdan dikkat edilmeli ve ayrıca QTyı uzatan diğer ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır.

Flukonazol primer antifungal profilakside sık kullanılan bir ilaçtır.

İtrakonazol

Sadece oral formda kullanılmaktadır. İnvaziv kandidiyazis için yeterince çalışma olmamakla beraber daha çok mukozal enfeksiyonlarda kullanılır. Gastrointestinal sistem absorpsiyonu hastalar arasında değişkendir, o yüzden kullanımı sınırlıdır. Flukonazolden farklı olarak küf etkin bir ajandır. Hematolojik maligniteli ve HIV hastalarında profilaktik olarak kullanılabilmektedir. Başlıca eliminasyon yeri karaciğerdir, renal yetmezlikte doz ayarlanması gerekmez. Yan etkileri daha çok GİS üzerine olmakla beraber (ishal, kusma, mide bulantısı) karaciğer enzimlerini de yükseltir. İtrakonazol dozu endikasyonlara göre değişmekle beraber 200 mg/gün maksimum olmak üzere 2.5-5 mg/kg/gün (2 doz/gün) olarak belirlenmiştir.^{129,130}

Vorikonazol

Vorikonazol hem mukozal hem sistemik etki gösteren, kandida türlerine, dimorfik mayalara, *Aspergillus*, *Cryptococcus* ve *Fusarium*’a karşı etkili bir azoldür. BOS ve vitreus konsantrasyonları serum konsantrasyonunun %50’sinden fazladır ve bu bölgelerin enfeksiyonlarında etkili olduğu gösterilmiştir.¹³¹ Kandida suşlarına fungostatik, aspergillus’a karşı ise fungisidal etkilidir. İnvaziv aspergilloz enfeksiyonlarında ilk seçenek olarak önerilmektedir.⁶¹ Yaygın kandida enfeksiyonunun tedavisinde vorikonazol kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

Vorikonazol, *Fusarium* tedavisinde de FDA onayı almıştır. İdrarda birikmemesi nedeniyle idrar yolu enfeksiyonlarında önerilmez. Hem oral hem iv formda kullanılmaktadır. Pediatrik hasta grubunda yaşa ve kiloya göre dozu

değişmektedir. 2-12 yaş arası çocuklarda 12 saat arayla, iki doz 9 mg/kg/doz yükleme tedavisini takiben 12 saat arayla 8 mg/kg/doz kullanılır. 12-15 yaş arası 50 kg altı çocuklarda çocuklarda 12 saat arayla iki doz 9 mg/kg/doz yükleme tedavisini takiben 12 saat arayla 8 mg/kg/doz, 50 kg ve üstü çocuklarda ise 12 saat arayla 6 mg/kg/doz yükleme tedavisini takiben 12 saat arayla 4 mg/kg/doz kullanılır. 15 yaş ve üzeri çocuklarda ise yine aynı şekilde iki doz, 6 mg/kg/doz yükleme tedavisini takiben 12 saat arayla 4 mg/kg/doz kullanılmaktadır. Sitokrom P450 enzim sistemleri ile metabolize olması nedeniyle ilaç etkileşimleri açısından dikkat etmek gerekmektedir. Ayrıca karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir.^{61,76}

Akut böbrek hasarı, torsades de pointes, dermatolojik reaksiyonlar, hepatotoksisite, oküler ve nörolojik etkiler görülebilir. Optik nörit, görmede renk değişiklikleri, episklerit ve sklerit başlıca oküler komplikasyonlardır. Nörolojik yan etkiler, halüsinasyonlar, periferik nöropati ve ensefalopatidir.¹³²⁻¹³⁴

Posakonazol

Posakonazol özellikle erişkinlerde İFE profilaksi ve tedavisinde yaygın kullanılan geniş etki spektrumuna sahip ikinci kuşak triazollerdendir. Oral süspansiyon, yavaş salımlı tablet ve intravenöz formları mevcuttur. Uygun endikasyonlarda önerilen doz günde 3 kez 200 mg şeklindedir. İntravenöz form ise 18 yaş ve üzeri hastalar için onaylanmıştır. Posakonazolün <13 yaş çocuklarda kullanımı ile ilgili veriler azdır. Flukonazol dirençli suşlar dahil kandida türlerine, AmB dirençli suşlar dahil aspergillus türlerine karşı etkilidir. Vorikonazolün aksine *Zygomycetes* enfeksiyonlarına etkilidir.

Posakonazolün in vitro etkinliklerine karşın klinik olarak İK kullanımı için yeterli öneri yoktur.¹³⁵ Posakonazol İA enfeksiyonu profilaksisinde önerilen ajanlardandır. Posakonazolün immunsuprese çocuklarda İFE önleme ve tedavisindeki başarısı kanıtlanmıştır.¹³⁶ Mükemmel bir güvenlik profiline sahip olan posakonazolün uzun dönem kullanımda ciddi yan etki yapmadığı gözlemlenmiş, daha sık GİS üzerine yan etki yapmakta olup nadiren hepatotoksisite ve QT uzaması yaptığı vakalar bildirilmiştir.^{137,138}

İsavuconazol

Oral ve intravenöz formu bulunan isavukonazol, yetişkinlerde aspergilloz ve mukormikoz tedavisi için 2015 yılında FDA onayı almıştır. Kandida türlerine karşı da mükemmel in vitro etkinliğe sahip olduğu bildirilmiştir.⁷⁶ Rapor edilmiş pediatrik klinik çalışmaları bulunmaması ve pediatrik popülasyonda kullanım onayı olmaması nedeniyle çocuklarda kullanılmamaktadır.

2.5.3 Ekinokandinler

Mantar hücre duvarında yer alan 1,3-β-glukan sentezinde görevli enzimi inhibe edip hücre duvar bütünlüğü ve hücre morfolojisini bozarak hücre ölümüne sebep olan ajanlardır. Ocak 2001’de kaspofungin Mart 2001’de mikafungin, Şubat 2006’da anidulafungin FDA onayı almıştır. Aralarında farmakodinamik, farmakokinetik, yan etkiler ve ilaç etkileşimleri açısından çok az fark vardır, etki mekanizmaları ve spektrumları benzerdir. Azollere dirençli olan kandida türlerinin çoğuna fungisidal, aspergillus türlerine ise fungostatik etki gösterirler. Oral biyoyararlanımı düşüktür ve parenteral kullanılır. Ekinokandinler sitokrom enzim sistemi ile metabolize olmadıkları için diğer antifungal ilaçlara göre daha az yan etki gösterirler ve ilaç etkileşimleri daha az oranda görülür. Başlıca kullanım alanları invazif kandida enfeksiyonları ve diğer tedavilere yanıtız ya da tedavileri tolere edemeyen invaziv aspergillozis olgularıdır. Ekinokandinlerin invaziv kandidiyaziste sağkalıma olumlu etkisi bildirilmiş¹³⁹, invaziv aspergilloziste de özellikle kombine tedavilerde veya dirençli vakalarda kullanımı önerilmiştir.⁶¹ Ekinokandinlerin proteinlere yüksek oranda bağlanması nedeniyle BOS, oküler sıvılar ve idrara geçişi yetersizdir.

Kaspofungin

Kararlı durum düzeyine ulaşmak için yükleme dozu gereklidir. Pediatrik hastalarda kaspofungin dozu 70mg/m² yükleme dozunu takiben 50mg/m²/gün idame doz şeklindedir. Üç ay altı bebeklerde kesin öneriler mevcut olmamakla birlikte çocuklar için önerilen rutin dozdan daha düşük doz (25 mg/m²/gün) kullanılması önerilmektedir. İnaktif metabolitler dışkı ve idrarla atılır. Toksisite tanımlı maksimum dozu ve tedavi süresi yoktur.¹⁴⁰ Yan etkisi nadirdir. Karaciğer fonksiyon testlerinde artış ve hipokalemi görülebilmektedir.¹⁴¹ Orta ve şiddetli hepatik bozuklukta doz 35 mg/m²/gün önerilmektedir.

Mikafungin

Sınırlı hepatik metabolizmaya uğrayan ve ağırlıklı olarak safra yolu ile atılan mikafunginin ilaç etkileşimleri nadirdir. Mikafungin dozu klirens farklılıkları nedeni ile yaşa göre değişmektedir. Kandida enfeksiyonundan şüphelenilen çocuk ve ergenlerde 4,5 mg/kg/gün önerilir. Kandidiyazis tedavisinde mikafunginin AmB kadar etkin olduğu gösterilmiştir, ayrıca yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılması L-AmB'den daha azdır.¹⁴² Çalışmalar mikafunginin flukonazole oranla maya ve küf mantarı enfeksiyonlarını önlemede daha etkili olduğunu göstermiş,¹⁴³ ayrıca Avrupa'da yenidoğan, infant ve çocukların invaziv kandidiyazis tedavisinde ve uzamış nötropenik ve allojenik KİT hastalarında profilaktik kullanımı onaylanmıştır. Karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe neden olabilmekle beraber karaciğer veya böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemekte, hatta kaspofungin kullanan hastalarda hepatik toksisite görülmesi halinde ekinokandin grubundan tedavi devamı mikafunginle sağlanmaktadır.

Anidulafungin

Yarılama ömrü en uzun olan ve aynı zamanda en yeni geliştirilen ekinokandindir. Çocuklarda henüz lisans almamıştır. Yan etkiler, ürtiker, flushing ve hipotansiyon gibi infüzyon ilişkili durumlardır.

2.5.4 Nükleik asit sentez inhibitörleri

5-Fluorositozin

5-fluorositozin, sitozin analogu olup, fungal hücre içinde 5-fluorourasil'e dönüştürülür. 5-fluorourasil RNA sentezinde bazı temel proteinlerin oluşmasını engelleyerek fungal DNA sentezini inhibe eder. Oral absorpsiyonu %90'lara ulaşmaktadır ve doku penetrasyonu oldukça iyidir. Hızlı direnç gelişimi nedeniyle monoterapide önerilmemektedir.¹⁴⁴ Bu nedenle SSS, endokart ve periton tutulumu olan invaziv fungal enfeksiyonlarda AmB ile kombine kullanımı düşünülebilir. 5-fluorositozin ishal, kusma, kaşıntı, cilt reaksiyonları gibi hafif semptomlarla birlikte hepatotoksisite, enterokolit, kemik iliği supresyonu gibi ciddi yan etkiler gösterebilir. Özellikle kemik iliği supresyonu yapması nedeniyle malignite tanılı hastalarda kullanımı önerilmemektedir. Kemik iliği toksisitesini engellemek için kan düzeylerini izlemek önemlidir.¹⁴⁵

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanında uzmanlık tezi olarak yürütülen bu çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak tasarlandı. Hasta grubu Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğinde Ocak 2010- Ocak 2022 tarihleri arasında akut lösemi tanısıyla hastanemiz takibine alınan hastalar arasından seçildi. Taranan 215 hastadan 20 hasta çalışma dışı kaldığından çalışma 195 hasta üzerinden yürütüldü.

Çalışmaya alınma kriterleri

Ocak 2010- Ocak 2022 tarihleri arasında akut lösemi tanısı almış ve indüksiyon kemoterapisiyle birlikte primer antifungal profilaksi verilen 18 yaş ve altı hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınmama kriterleri

İndüksiyon kemoterapisini hastanemiz dışında alan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Tanımlar ve veri Toplama

Hastalar Çocuk Hematoloji Bilim Dalı bölüm içi dosyalarından belirlendi ve veriler bölüm içi dosyalarla beraber Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi sisteminden tarandı. Hastaların demografik özellikleri, primer tanı ve risk grupları, İFE'ye ait risk faktörleri, kullandıkları antifungal profilaksi ajanı ve süresi dosyalarından kaydedildi. Hastalara ampirik tedavi başlanıp başlanmadığı, hastaların İFE geçirip geçirmediği, İFE geçirdiler ise hangi antifungal tedavi ajanının kullanıldığı, kullanılan antifungal profilaksi ajanına bağlı yan etkiler, hasta dosyaları ve hastane sistemindeki klinik gözlem notlarından elde edildi. İnvaziv fungal enfeksiyon tanısı alan hastaların görüntüleme bulguları, kültür ve doku tanısı bulguları, kan, BAL ve doku GM seviyeleri hastane sisteminden taranarak not edildi. Hastalar indüksiyon kemoterapisi ve sonraki nötropenik dönem boyunca (hastaya konsolidasyon kemoterapisi başlanana kadar) izlendi.

Başarılı antifungal profilaksi, antifungal profilaksi altında izlediğimiz dönem boyunca ampirik antifungal tedavinin başlanmaması, hastalarda İFE gelişmemesi ve

kullanılan antifungal profilaksi ajanına bağı yan etki gelişmemesi olarak tanımlandı. Ampirik antifungal tedavi başlanması, İFE gelişimi ve antifungal profilaktik ajanın kesilmesine yol açan yan etki gelişimi antifungal profilakside başarısızlık kriteri olarak kabul edildi. Ampirik antifungal tedavi başlanmış, takiben İFE gelişen hastalarda antifungal profilaksi başarısızlık nedeni İFE gelişimi olarak kabul edildi.

Hastaların risk faktörleri değerlendirilirken risk faktörleri içerisinde yer alan nötropeni tam kan sayımında nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$, uzamış nötropeni ise 10 günün üzerinde tam kan sayımında nötrofil sayısı $<500/\text{mm}^3$ kabul edilmiştir.¹⁴⁶ Uzun süreli antibiyotik kullanımı bir hafta üzerinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olarak tanımlandı.^{147,148}

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji kliniğine AML veya ALL tanısıyla yatan her hastaya, kemik iliği remisyonunda olmadığından, indüksiyon kemoterapisinin başlanmasıyla beraber antifungal profilaksi başlanmaktadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı çalışmamızı kapsayan yıllarda ALL hastalarının tedavisi ve lösemi risk gruplarının belirlenmesi için 2010 ile 2020 arasında ALL BFM-2000 protokolünü kullanmış olup, 2020'den itibaren ise ALL BFM-2017 protokolünü kullanmaya başlamıştır. Yine hematoloji departmanımız çalışmamızı kapsayan yıllarda, tedavi ve lösemi risk grubunun belirlenmesi için AML hastalarında 2010 ile 2014 arasında AML BFM-2004, 2014 ile 2020 yılları arasında AML BFM-2013 protokolünü kullanmış olup, 2020'den itibaren ise AML BFM-2019 protokolünü kullanmaktadır. İndüksiyon kemoterapisi dönemi, ALL tanılı hastalarda ilk 33 günlük tedaviyi, AML tanılı hastalarda ise ilk iki indüksiyon bloğu kemoterapisi dönemini içermektedir.

Ampirik antifungal tedavi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı altında ateşi ≥ 96 saat hastalara başlanmıştır. Çocuk Hematoloji kliniğinde çalışmamıza giren hastalarda vücut sıcaklığı timpanik yolla ölçülmüş, $\geq 38^\circ\text{C}$ veya bir saatin üzerinde $37.5-38^\circ\text{C}$ arası ateş ölçümü olan hastalar ateşli kabul edilmiştir. İnvaziv fungal enfeksiyon geliştirmiş hastaların kanıtlanmış, olası veya şüpheli İFE olarak sınıflandırılması EORTC kriterlerine göre yapılmıştır.⁵² Kanıtlanmış İFE için steril materyallerin kültürü veya doku tanısı ile tanı kondu. Olası İFE için konakçı faktör

ve klinik özelliğe bir mikolojik kanıt ile, şüpheli İFE ise İFE'ye ait en az bir konakçı faktör ve klinik faktör ile tanı kondu.

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde ELİSA yöntemiyle GM çalışılıp semikantitatif yöntemle sonuçlar verilmekte, semikantitatif yöntemle hasta numunesinin optik dansitesi kalibratörün optik dansitesine bölünerek GMİ (GM indeksi) birimiyle kullanılabilecek bir oran elde edilmektedir. Galaktomannan düzeyi kanda ≥ 0.5 GMİ pozitif kabul edilmiştir.^{5,146} Çalışmamızda BAL'da ise GM eşik değeri $\geq 1,0$ GMİ olarak alınmıştır.⁵

Persistan İFE, tedavinin başlangıcından itibaren klinik bulguların değişmediği, daha fazla tedaviye ihtiyaç duyulan ancak refrakter hastalıktan farklı olan invaziv fungal enfeksiyon, refrakter İFE ise antifungal tedaviye yanıtızlık sonucu İFE'ye atfedilen klinik bulguların ilerlemesi veya yeni klinik ya da görüntüleme bulgularının ortaya çıkması olarak tanımlandı.⁵³ İnvaziv fungal enfeksiyon tanısı alan hastalar persistan veya refrakter İFE kategorileri açısından da klinik izlemleriyle değerlendirildi.

Breakthrough İFE ise profilaktik, ampirik, preemtif ya da hedefe yönelik antifungal tedavi alan bir hastada ortaya çıkan İFE olarak tanımlandı. Çalışmamızda kaspofungin ve mikafungin için dört gün, flukonazol, L-amB ve vorikonazol için beş gün kullanımlarından sonra hastada İFE gelişimi halinde antifungal profilaksi başarısız kabul edildi.⁵³

Antifungal tedavi başarısını değerlendirirken hastaların İFE tanısı aldıkları gün, İFE tanısı için gerekli tüm kriterlerin tamamlandığı gün olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 25.0 versiyon paket programı ile analiz edilmiştir. Verilerin dağılımı tanımlayıcı analiz parametreleri (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzde) ile gösterilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edilmiştir. İki bağımsız grup arasındaki ortalama karşılaştırılması verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle Mann Whitney U Testi ile yapılmıştır. Kategorik verilerin

analizinde ise ki kare testi kullanılmıştır. Verilerin analizinde 0,05 anlamlılık değeri kullanılmıştır.

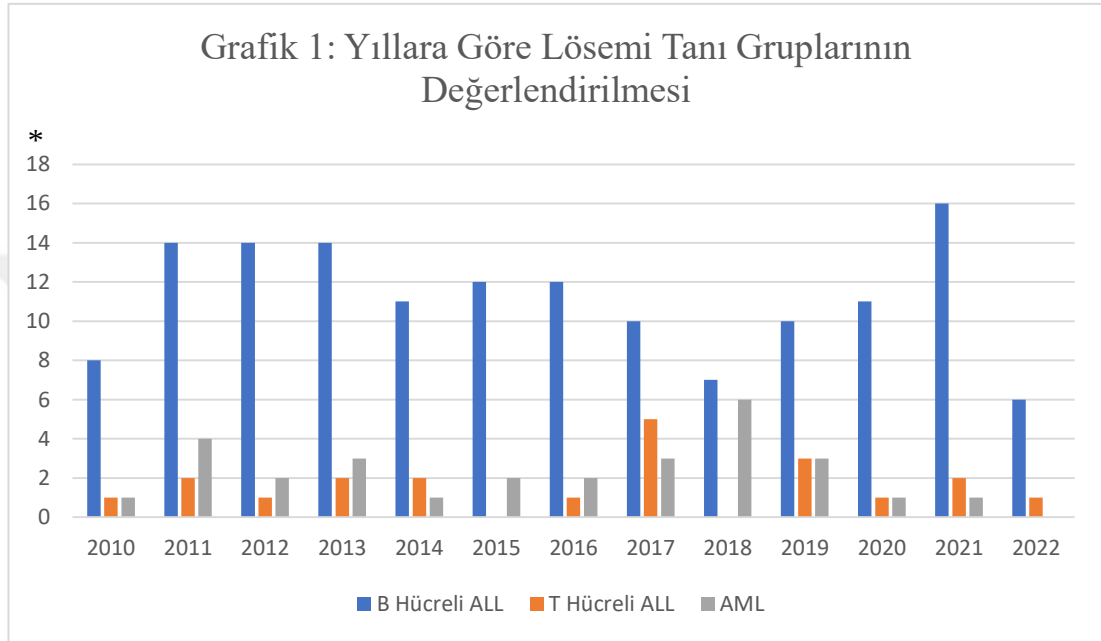
4.BULGULAR

Araştırma çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan 195 hasta üzerinden yürütülmüştür. Araştırmada yer alan hastaların demografik özellikleri değerlendirilmiş ve elde edilen sonuçlar Tablo 1’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, hastaların yaşları 2 ay ile 217 ay arasında değişmekte ve ortalama yaş $87,08 \pm 59,65$ aydır. Hastaların %53,8’ini erkekler, %46,2’sini kızlar oluşturmaktadır.

Tablo 1. Hastaların Demografik Özellikleri

	X ± SS	Min – Max
Yaş (Ay)	87,08 ± 59,65	2 – 217
	N	%
Cinsiyet		
Erkek	105	53,8
Kız	90	46,2
Tam		
T hücreli ALL	21	10,8
B hücreli ALL	145	74,4
AML	29	14,9
Risk Grubu		
Standart Risk	52	26,7
Orta Risk	71	41,5
Yüksek Risk	62	31,8
Tam Yılı		
2010	10	5,1
2011	20	10,3
2012	17	8,7
2013	19	9,7
2014	14	7,2
2015	14	7,2
2016	15	7,7
2017	18	9,2
2018	13	6,7
2019	16	8,2
2020	13	6,7
2021	19	9,7

Hastaların %10,8'inin T hücreli ALL, %74,4'ünün B hücreli ALL ve %14,9'unun AML tanısı aldığı belirlenmiştir. Hastaların %26,7'sinin standart risk, %41,5'inin orta risk ve %31,8'inin yüksek risk grubunda yer aldığı saptanmıştır.



*Çalışmamızda sütun grafiklerinde düşey eksenle örneklem sayıları verilmiştir.

Çalışmamızda yıllara göre lösemi tanı grupları değerlendirilmiştir (Grafik 1). B hücreli ALL her yıl en çok tanı konan akut lösemi türü olmuştur.

2010 yılında sekiz B hücreli ALL, bir T hücreli ALL, bir AML, 2011' de 14 B hücreli ALL, iki T hücreli ALL, dört AML, 2012'de 14 B hücreli ALL, bir T hücreli ALL, iki AML, 2013'de 14 B hücreli ALL, iki T hücreli ALL, üç AML, 2014'de 11 B hücreli ALL, iki T hücreli ALL, bir AML, 2015'de 12 B hücreli ALL, iki AML, 2016'da 12 B hücreli ALL, bir T hücreli ALL, iki AML, 2017'de 10 B hücreli ALL, beş T hücreli ALL, üç AML, 2018'de yedi B hücreli ALL, altı AML, 2019'da 10 B hücreli ALL, üç T hücreli ALL, üç AML, 2020'de 11 B hücreli ALL, bir T hücreli ALL, bir B hücreli AML, 2021'de 16 B hücreli, iki T hücreli ALL, bir AML, sadece ocak ayında tanı alan hastaları aldığımız 2022'de ise altı B hücreli ALL, bir de T hücreli ALL tanısı alan hasta olmuştur.

Tablo 2. Hastaların Risk Faktörleri

	N	%
Santral Venöz Kateter Kullanımı		
Evet	69	35,4
Hayır	126	64,6
Uzun Süreli Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı		
Evet	157	80,5
Hayır	38	19,5
Nötropeni		
Var	186	95,4
Yok	9	4,6
Uzamış Nötropeni		
Var	152	77,9
Yok	43	22,1
TPN Kullanımı		
Evet	12	6,2
Hayır	183	93,8
Toplam	195	100

Araştırmada yer alan hastaların risk faktörleri değerlendirilmiştir (Tablo 2). Elde edilen sonuçlara göre hastaların %35,4'ünde santral venöz kateter, %80,5'inde uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve %6,2'sinde ise TPN kullanımı mevcuttur. Hastaların %95,4'ünde nötropeni ve %77,9'unda uzamış nötropeni bulunduğu saptanmıştır.

Tablo 3. Hastalara Uygulanan Antifungal Profilaksi ve Ampirik Antifungal Tedavi Özelliklerinin Dağılımı

	N	%
Antifungal Profilaksi Ajanı		
Flukonazol	123	63,1
Kaspofungin	5	2,6
L-AmB	53	27,2
Mikafungin	7	3,6
Posakonazol	6	3,1
Vorikonazol	1	0,5
	X ± SS	Min - Max
Antifungal Profilaksi Kullanım Süresi (Gün)	32,83 ± 15,38	2 ¹ - 137
	N	%
Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımı		
Evet	67	34,4
Hayır	128	65,6
Ampirik Antifungal Ajan (n=67)²		
Flukonazol	2	3,0
Kaspofungin	32	47,8
L-AmB	24	35,8
Mikafungin	1	1,5
Posakonazol	1	1,5
Vorikonazol	7	10,4
İFE Gelişimi²		
Var	11	5,6
Yok	184	94,4

Yan Etki

Yok	172	88,2
Anafilaksi	1	0,5
KCFT Yüksekliği	21	10,8
BFT Yüksekliği	1	0,5

Yan Etki Nedenli Antifungal Profilaksi Kesilme Durumu

Var	22	11,2
Yok	173	88,8

Antifungal Profilaksi Ajanının Başarı Durumu

Başarılı	100	51,3
Başarısız	95	48,7

Toplam**195****100**

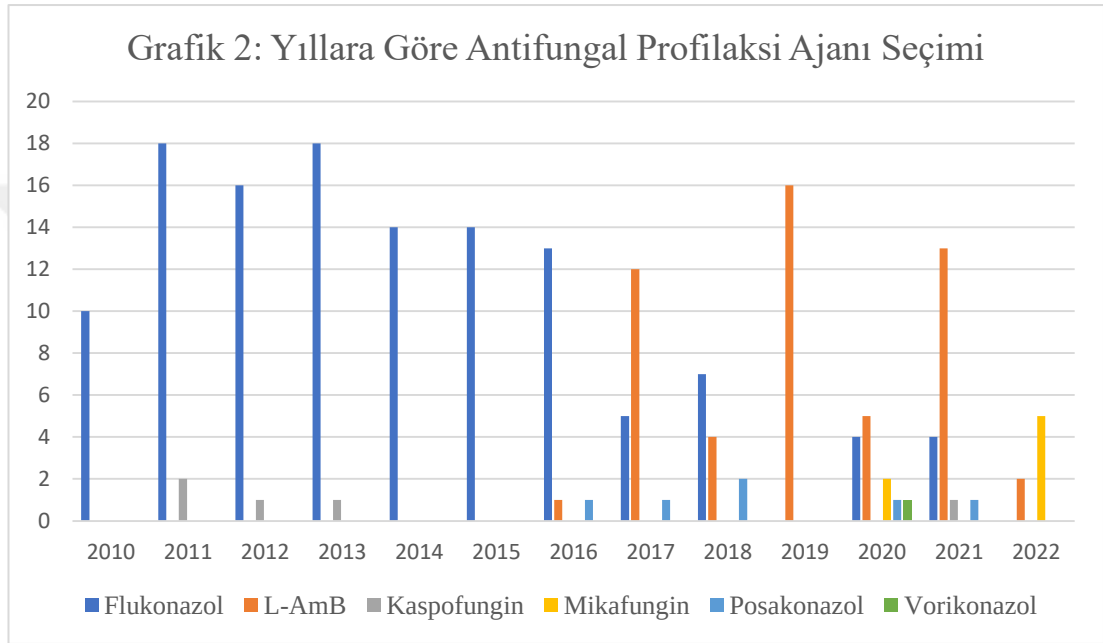
¹L-AmB kullanılan bir hastada profilaksinin 2. günü anafilaksi gelişmiş, yan etki nedenli antifungal profilaksi kesiminden dolayı profilaksi başarısız sayılmıştır.

²Ampirik antifungal tedavi alan hastaların beşinde İFE gelişmiştir.

Araştırmada yer alan hastalara uygulanan tedaviye yönelik bilgiler değerlendirilmiştir (Tablo 3). Antifungal profilaksik ajan olarak hastaların %63,1'ine flukonazol, %2,6'sına kaspofungin, %27,2'sine L-AmB, %3,6'sına mikafungin, %3,1'ine posakonazol ve %0,5'ine vorikonazol uygulanmıştır. Hastaların antifungal profilaksi kullanım süresi ortalaması $32,83 \pm 15,38$ gün olarak bulunmuştur. Hastaların %34,4'üne ampirik antifungal tedavi uygulanmış, hastalara ampirik antifungal ajan olarak %3 flukonazol, %47,8'ine kaspofungin, %35,8'ine L-AmB, %1,5'una mikafungin, %1,5'una posakonazol ve %10,4'una vorikonazol uygulandığı saptanmıştır. Hastaların %5,6'sında İFE geliştiği belirlenmiştir.

Antifungal profilaksi esnasında hastaların %0,5'inde anafilaksi, %10,8'inde KCFT yüksekliği ve %0,5'inde BFT yüksekliği görülmüştür. Hastalara uygulanan antifungal profilaksinin kesilmesine neden olan yan etki görülme oranı %11,8 olarak saptanmıştır. Hastalara uygulanan antifungal profilaksinin başarı oranı ise %51,3, başarısızlık oranı %48,7 olarak belirlenmiştir. Antifungal profilaksi başarısız kabul

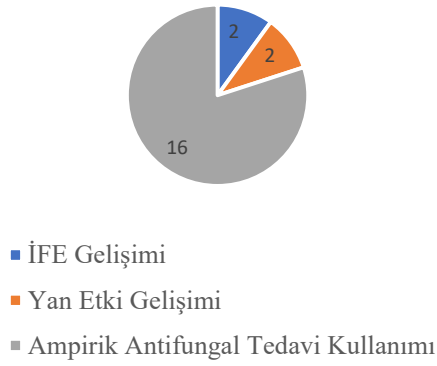
edilen 95 hastanın 22'sinde (%23,2) başarısızlık nedeni profilaksi ajanının kesilmesinin gerektiği yanı etki gelişimi, 62'sinde (%65,3) ampirik antifungal tedavi kullanımı, 11'inde ise (%11,5) İFE gelişimi olmuştur. (İFE gelişen hastaların beşinde İFE tanısı almadan önce ampirik antifungal tedavi başlanmış, bu hastaların antifungal profilaksi başarısızlık nedeni İFE gelişimi olarak kabul edilmiştir).



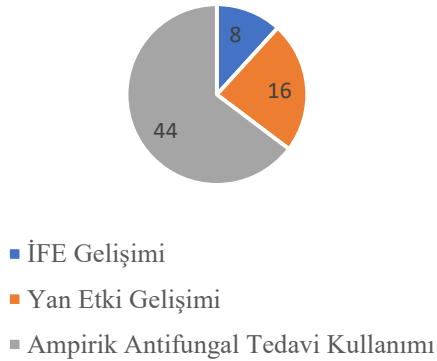
Çalışmamızda yıllara göre kullanılan antifungal profilaksi ajanları verilmiştir. (Grafik 2). 2010'da 10 hastaya flukonazol, 2011'de 18 hastaya flukonazol, iki hastaya kaspofungin, 2012'de 16 hastaya flukonazol, bir hastaya kaspofungin, 2013'de 18 hastaya flukonazol, bir hastaya kaspofungin, 2014 ve 2015'de 14'er hastaya flukonazol, 2016'da 13 hastaya flukonazol, bir hastaya L-AmB, bir hastaya posakonazol verilmiştir. 2017 ve sonrasında antifungal profilaksi seçiminde farklılık yaşanmış, 2017'de 12 hastaya L-AmB, beş hastaya flukonazol, bir hastaya posakonazol verilmiştir. 2018'de dört hastaya L-AmB, iki hastaya posakonazol, yedi hastaya flukonazol, 2019'da 16 hastaya da L-AmB, 2020 yılında dört hastaya flukonazol, bir hastaya vorikonazol, bir hastaya posakonazol, beş hastaya L-AmB, iki hastaya mikafungin, 2021' de ise 13 hastaya L-AmB, bir hastaya kaspofungin, bir hastaya

posakonazol, dört hastaya flukonazol başlanmıştır. 2022 yılında yalnızca ocak ayında tanı alan hastalar çalışmaya alınmış iki hastaya L-AmB, beş hastaya da mikafungin profilaksisi başlanmıştır.

Grafik 3: L-AmB
Profilaksisi Başarısızlık
Nedenleri



Grafik 4: Flukonazol
Profilaksisi Başarısızlık
Nedenleri



Araştırmada antifungal profilaksi ajanı olarak L-AmB kullanan hastaların profilaksi başarısızlık nedenleri değerlendirilmiştir (Grafik 3). Lipozomal amfoterisin B profilaksisi alan 53 hastanın 20'sinde antifungal profilaksi başarısızlığı görülmüştür (%37,7). Bu hastaların ikisinde (%10) İFE gelişimi, ikisinde (%10) antifungal profilaksiyi sonlandıracak yan etki gelişmesi (bir hastada anafilaksi, bir

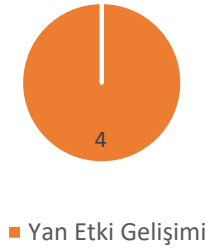
hastada BFT yüksekliği) ve 16'sında ampirik antifungal tedavi kullanımı (%80) gözlenmiştir.

Araştırmada antifungal profilaksi ajanı olarak flukonazol kullanılan hastaların profilaksi başarısızlık nedenleri değerlendirilmiştir (Grafik 4). Flukonazol alan 123 hastanın 68'inde profilaksi başarısızlığı görülmüştür (%55,3). Bu hastaların sekizinde (%11,8) İFE gelişimi, 16'sında (%23,5) antifungal profilaksiyi sonlandıracak yan etki gelişmesi (KCFT yüksekliği) ve 44'ünde (%64,7) ampirik antifungal tedavi kullanımı nedeniyle antifungal profilaksi başarısız sayılmıştır (İFE gelişen sekiz hastanın beşinde İFE gelişimi öncesi ampirik antifungal tedavi almış, bu hastaların profilaksi başarısızlık nedeni İFE gelişimi olarak alınmıştır).

Grafik 5: Kaspofungin Profilaksisi Başarısızlık Nedenleri



Grafik 6: Mikafungin Profilaksisi Başarısızlık Nedenleri



Grafik 7: Posakonazol Profilaksisi Başarısızlık Nedenleri



Araştırmada antifungal profilaksi ajanı olarak kaspofungin veya mikafungin kullanılan hastaların profilaksi başarısızlık nedenleri değerlendirilmiştir (Grafik 5 ve 6). Kaspofungin kullanan beş hastanın birinde ampirik antifungal tedavi kullanımı (%20), mikafungin kullanan yedi hastanın dördünde (%57,1) antifungal profilaksiyi sonlandırmanın gerektiği yan etki gelişimi (hepsinde KCFT yüksekliği) nedeniyle antifungal profilaksi başarısız sayılmıştır.

Araştırmada antifungal profilaksi ajanı olarak posakonazol kullanılan altı hastanın antifungal başarısızlık nedenleri değerlendirilmiştir (Grafik 7). Posakonazol kullanan iki hastada antifungal profilaksi başarısız bulunmuş olup (%33,3), birinde neden İFE gelişimi, diğer hastada ampirik antifungal profilaksi kullanımı profilaksi başarısızlığına sebep olmuştur.

Antifungal profilaksi ajanı kesimine neden olan yan etkilerden (n=22) anafilaksi (bir hasta) L-AmB kullanımında, BFT yüksekliği (1 hasta) L-AmB kullanımında, KCFT yüksekliklerinin (20 hasta), 16'sı (%80) flukonazol, dördü (%20) ise mikafungin kullanımında görülmüştür.

Antifungal profilaksiye bağlı yan etki gelişimi flukonazol kullanan 123 hastadan 16'sında (%13), L-AmB kullanan 53 hastanın ikisinde (%3,7), mikafungin kullanan yedi hastanın dördünde (%57,1) görülmüştür, kaspofungin, posakonazol ve vorikonazol kullanan hastalarda yan etki görülmemiştir.

Ampirik antifungal tedavi, flukonazol kullanan 123 hastanın 44'ünde (%35,7), L-AmB kullanan 53 hastanın 16'sında (%30,1), kaspofungin kullanan beş hastanın birinde (%20), posakonazol kullanan altı hastanın ikisinde (%33,3) başlanmıştır. Mikafungin alan yedi hasta ve vorikonazol alan bir hastada ise ampirik antifungal tedavi kullanılmamıştır.

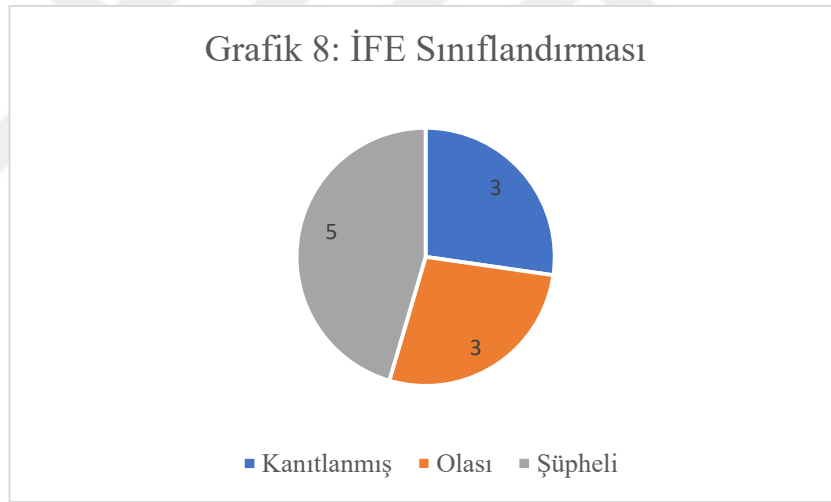
Antifungal profilaksi altında, flukonazol alan 123 hastanın sekizinde (%6,5), L-AmB alan 53 hastanın ikisinde (%3,7) ve posakonazol alan altı hastanın birinde (%16,6) İFE gelişmiştir.

Lipozomal amfoterisin B profilaksisi (n=53) altında ampirik antifungal tedavi alan (n=16) hastaların, ikisine ampirik antifungal tedavi olarak kaspofungin, beş

hastaya vorikonazol, sekiz hastaya tedavi dozunda yine L-AmB, bir hastaya mikafungin başlanmıştır.

Flukonazol profilaksisi (n=123) altında antifungal tedavi başlanmış, iki hastaya tedavi dozunda flukonazol, 15 hastaya L-AmB, 30 hastaya kaspofungin, bir hastaya vorikonazol, bir hastaya ise posakonazol ampirik antifungal tedavi olarak başlanmıştır. Antifungal profilaksi ajanı olarak posakonazol kullanan bir hastaya ampirik antifungal tedavi olarak L-AmB, kaspofungin kullanan bir hastaya ise vorikonazol başlanmıştır. (Ampirik antifungal tedavi başlanan hastalardan beşine İFE tanısı konmuştur)

Çalışmamızda İFE gelişen 11 hastanın üçünde (%27,3) kanıtlanmış, üçünde olası (%27,3), beşinde (%45,4) ise şüpheli İFE geliştiği belirlenmiştir (Grafik 8).



Tablo 4. İnvaziv Fungal Enfeksiyon Gelişen Hastaların İFE Sınıflandırmasına Göre Özellikleri

	Kanıtlanmış İFE		Olası İFE		Şüpheli İFE	
	n=3	%	n=3	%	n=5	%
Antifungal Profilaksi Ajanı						
L- AmB (n=2)	2	66,7	0	0	0	0
Flukonazol (n=8)	1	33,3	3	100	4	80
Posakonazol (n=1)	0	0	0	0	1	20

Ampirik Antifungal Tedavi

Yok (n=6)	2	66,7	2	66,7	2	40
Kaspofungin (n=4)	1	33,3	1	33,3	2	40
L-AmB (n=1)	0	0	0	0	1	20

Kullanılan İFE ajanı

L-AmB (n=2)	0	0	0	0	2	40
Vorikonazol (n=1)	0	0	1	33,3	0	0
L-AmB + Kaspofungin (n=2)	1	33,3	0	0	1	20
Vorikonazol + Kaspofungin (n=4)	1	33,3	1	33,3	2	40
Vorikonazol + L-AmB (n=1)	0	0	1	33,3	0	0
Vorikonazol + Mikafungin (n=1)	1	33,3	0	0	0	0

Görüntülemeye İFE Bulgusu

Toraks Sağ Üst Lob (n=3)	0	0	2	66,7	1	20
Toraks Sağ Alt Lob (n=3)	1	33,3	0	0	2	40
Toraks Sağ Orta Lob (n=1)	0	0	0	0	1	20
Toraks Bilateral Üst Lob (n=3)	1	33,3	1	33,3	1	20
Sağ Maksiller Sinüs (n=1)	1	33,3	0	0	0	0

İFE Kültür

Üreme Yok (n=10)	2	66,7	3	100	5	100
<i>Aspergillus flavus</i> *(n=1)	1	33,3	0	0	0	0

İFE Doku Tanısı (n=4)

Yok (n=7)	0	0	2	66,6	5	100
<i>Aspergillus</i> Uyumlu (n=3)	3	100	0	0	0	0
Fungus İzlenmedi (n=1)	0	0	1	33,3	0	0

İFE Kan GM (n=11)

Pozitif (n=3)	1	33,3	2	66,7	0	0
Negatif (n=8)	2	66,7	1	33,3	5	100

İFE BAL GM (n=3)

Pozitif (n=3)	2	100	1	100	0	0
İFE Doku (Akciğer) GM (n=1)						
Negatif (n=1)	1	100	0	0	0	0
İFE Suçlanan Etken						
Aspergillus (n=11)	3	100	3	100	5	100

*Üreme bronşiyal lavaj kültüründe saptanmıştır.

İnvaziv fungal enfeksiyonlu hastaların ikisine L-AmB (%18,1), birine vorikonazol (%9), ikisine L-AmB + kaspofungin (%18,1), dördüne vorikonazol + kaspofungin (%36,3), birine vorikonazol + L-AmB (%9) ve birine vorikonazol + mikafungin (%9) verilmiştir.

İnvaziv fungal enfeksiyon tanısı alan 11 hastamızın üçü kanıtlanmış İFE'dir. Üç kanıtlanmış İFE hastamızın kan GM düzeyleri görülmüş, yalnızca bir tanesinde pozitiflik saptanmıştır (%33,3). İFE tanısı alan hastalarımızdan sadece üçünden BAL GM gönderilmiş olup (ikisi kanıtlanmış biri olası) üçü de pozitif gelmiştir. İFE tanısı alan 11 hastamızdan dördünden doku tanısı gönderilebilmiş olup (üçü akciğer biri maksiller sinüsten) iki akciğer ve bir maksiller sinüsten gönderilen doku örneğinde patoloji sonucu aspergillusla uyumlu gelmiştir. Bir hastada ise akciğer dokusundan giden biyopside fungal enfeksiyonlarla uyumlu görünüm saptanmamıştır. Tüm İFE hastalarımızın tanısı İA olmuştur. İFE tanısı alan hastalarımızın hiçbirinde kan kültüründe üreme saptanmamış, sadece bir hastanın bronşiyal lavaj kültüründe *Aspergillus flavus* üremesi olmuştur. Doku tanısı konan kanıtlanmış İFE tanılı üç hastadan da doku kültürleri çalışılmış hiçbirinde üreme saptanamamıştır.

Tablo 5. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımlarının Karşılaştırılması

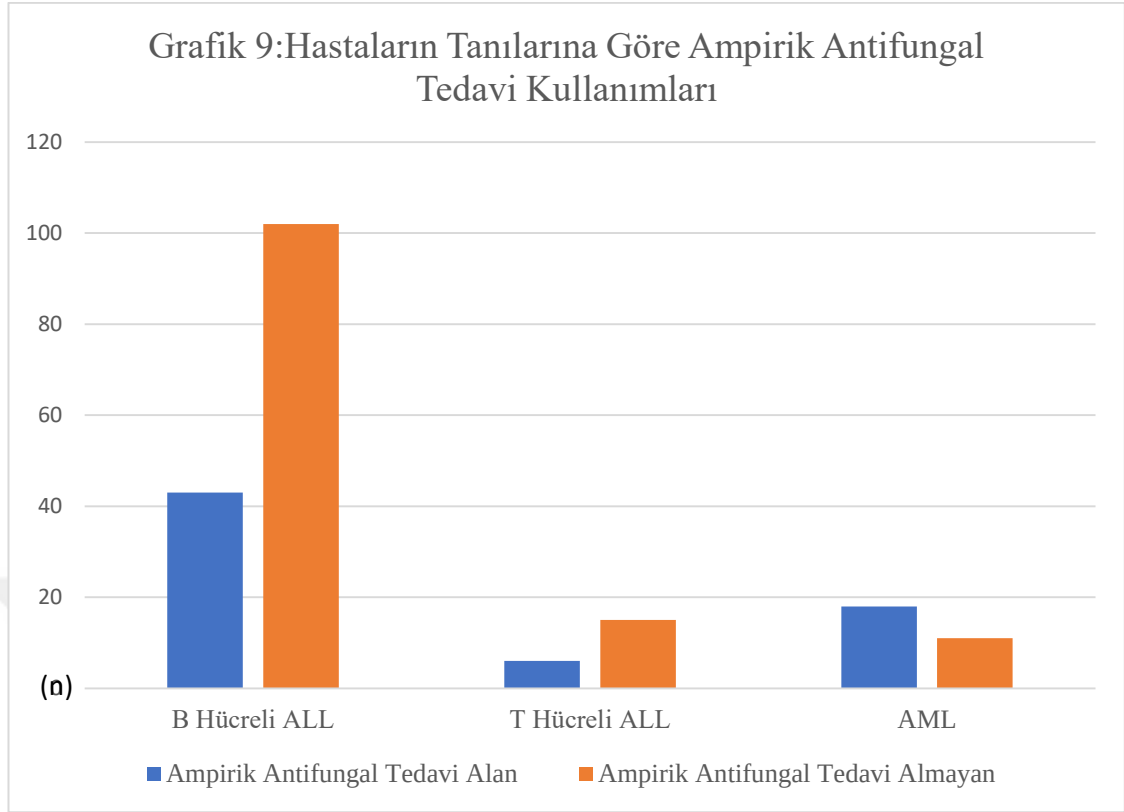
	Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımı				İstatistik Değeri	P
	Evet(n=67)		Hayır(n=128)			
	X ± SS	Min - Max	X ± SS	Min - Max		
Yaş (Ay)	93,07 ± 61,60	3- 208	83,95 ± 58,60	2- 217	Z=-0,696	p=0,486
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Erkek (105)	38	36,2	67	63,8	X ² =0,338	p=0,561
Kız (90)	29	32,2	61	67,8		
Tanı						
T Hücreli ALL (21)	6	28,5	15	71,5	X ² =11,608	p=0,003*
B Hücreli ALL (145)	43	29,6	102	70,4		
AML (29)	18	61,9	11	38,1		
Risk Grubu						
Standart Risk (52)	10	19,2	42	80,8	X ² =10,724	p=0,005*
Orta Risk (81)	27	33,3	54	66,7		
Yüksek Risk (62)	30	48,3	32	51,7		
Tanı Yılı						
2010(10)	2	20	8	80	X ² =25,271	p=0,014*

2011(20)	5	25	15	75
2012(17)	7	41,1	10	58,9
2013(19)	10	52,6	9	47,4
2014(14)	7	50	7	50
2015(14)	7	50	7	50
2016(15)	7	46,6	8	53,4
2017(18)	4	22,2	14	77,8
2018(13)	8	61,5	5	38,5
2019(16)	5	31,2	11	68,8
2020(13)	4	30,2	9	69,8
2021(19)	1	5,2	18	94,8
2022(7)	0	0	7	100

Z: Mann Whitney U Testi, X^2 : Ki kare testi, * $p<0,05$

Çalışmamızda hastaların tanılarına göre ampirik antifungal tedavi başlanma durumları değerlendirilmiştir (Grafik 9). T hücreli ALL tanılı hastaların %28,5'i, B hücreli ALL tanılı hastaların %29,6'sında ampirik antifungal tedavi ihtiyacı olmuşken AML tanılı hastalarda bu oran %61,9 olarak bulunmuştur. AML tanılı hastalar istatistiksel anlamlı şekilde ALL tanılı hastalardan daha fazla ampirik antifungal tedavi almıştır ($X^2=11,608$, $p<0,05$).

Ampirik tedavi kullanılan hastaların %8,9'u T hücreli ALL, %64,2 B hücreli ALL, %26,9'u AML tanılı hastalardan oluşmaktadır.



Standart risk grubundaki hastaların %19,2'sinde, orta risk grubundaki hastaların %33,3'ünde, yüksek risk grubundaki hastalarinsa %48,3'ünde ampirik tedavi ihtiyacı olmuş olup hastaların lösemi risk gruplarına göre ampirik tedavi kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($X^2=10,724$, $p<0,05$). Yüksek lösemi risk grubu ampirik antifungal tedavinin en çok uygulandığı grup olmuştur.

Ampirik tedavi kullanılan hastaların %15'i standart risk, %40,2'si orta risk, %44,7'si yüksek risk hastalardan oluşmaktadır.

2010 yılında hastaların %20'si, 2011 yılında %25'i, 2012 yılında %41,1'i, 2013 yılında %52,6'sı, 2014 ve 2015 yıllarında %50, 2016 yılında %46,6, 2017

yılında %22,2, 2018 yılında %61,5, 2019 yılında %31,2, 2020 yılında %30,2'si ampirik antifungal tedavi almıştır. 2021 yılında bu oran %5,2'de kalmış sadece ocak ayında tanı alan hastaları takibe aldığımız 2022'de ise 7 hastanın hiçbirisi ampirik antifungal tedavi almamıştır. Tüm yıl boyunca veri topladığımız yıllardan 2021 yılı ampirik antifungal tedavinin en az kullanıldığı yıl olmuştur ($p<0.05$). 2018 yılı ise oransal olarak ampirik antifungal tedavinin en sık kullanıldığı yıl olmuştur.



Tablo 6. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre İFE Gelişme Durumlarının Karşılaştırılması

	İFE Gelişimi				İstatistik Değeri	p
	Var (n=11)		Yok (n=184)			
	X ± SS	Min- Max	X ± SS	Min- Max		
Yaş (Ay)	119,64 ± 69,88	22- 208	85,14 ± 58,63	2- 217	Z=-1,617	p=0,106
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Erkek (105)	4	3,8	101	96,2	X²=1,434	p=0,231
Kız (90)	7	7,8	83	92,2		

Tanı

T Hücreli ALL (21)	2	9,5	19	90,5		
B Hücreli ALL (145)	6	4,1	139	95,9	$X^2=2,416$	$p=0,299$
AML (29)	3	10,3	26	89,7		
Risk Grubu						
Standart Risk (52)	1	1,9	51	98,1		
Orta Risk (81)	3	3,7	78	96,3	$X^2=5,639$	$p=0,060$
Yüksek Risk (62)	7	11,2	55	88,8		
Tanı Yılı						
2010 (10)	0	0	10	100		
2011 (20)	0	0	20	100		
2012 (17)	4	23,5	13	76,5		
2013 (19)	0	0	19	100		
2014 (14)	0	0	14	100		
2015 (14)	0	0	14	100		
2016 (15)	2	13,3	13	86,7	$X^2=18,923$	$p=0,090$
2017 (18)	1	5,5	17	94,5		
2018 (13)	1	7,7	12	92,3		
2019 (16)	0	0	16	100		
2020 (13)	1	7,7	12	92,3		
2021 (19)	2	10,5	17	89,5		
2022 (7)	0	0	7	100		

Z: Mann Whitney U Testi, X^2 : Ki kare testi

Araştırmada yer alan hastaların demografik özelliklerine göre İFE gelişim durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 6). Hastaların demografik özellikleriyle İFE gelişme arasındaki ilişki araştırılmış, hastaların yaş ve cinsiyetleriyle İFE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. B hücreli ALL tanılı hastaların %4,1'inde, T hücreli ALL tanılı hastaların %9,5'inde, AML tanılı hastaların %10,3'ünde İFE geliştiği saptanmıştır. Standart risk grubundaki hastalarda İFE gelişme oranı %1,9, orta risk grubunda %3,7, yüksek risk grubunda ise bu oran %11,2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda oran olarak AML hastalarında İFE insidansı yüksek çıkmış ve lösemi risk grubu standarttan ortaya ortadan yükseğe gittikçe oran olarak İFE insidansı artmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

İFE gelişen hastaların %18,2'si T hücreli ALL, %54,5'i B hücreli ALL, %27,3'ü AML tanılı hastalardan oluşmaktadır. İFE gelişen hastaların %9,1'ini standart risk grubunda, %27,3'ünü orta risk grubunda, %63,6'sını yüksek risk grubundaki hastalar oluşturmaktadır.



Tablo 7. Hastaların Demografik Özelliklerine Göre Profilaksi Başarı Durumlarının Karşılaştırılması

	Profilaksi Başarı Durumu				İstatistik Değeri	p
	Başarılı (n=100)		Başarısız (n=95)			
	X ± SS	Min- Max	X ± SS	Min- Max		
Yaş (Ay)	83,53 ± 58,49	2- 217	90,82 ± 60,93	3- 208	Z=-0,581	p=0,561
	n	%	n	%		
Cinsiyet						
Erkek (105)	56	53,3	49	46,7	X²=0,383	p=0,536
Kız (90)	44	48,9	46	51,1		
Tanı						
T Hücreli ALL (21)	13	61,9	8	38,1	X²=6,073	p=0,048*
B Hücreli ALL (145)	78	53,8	67	46,2		

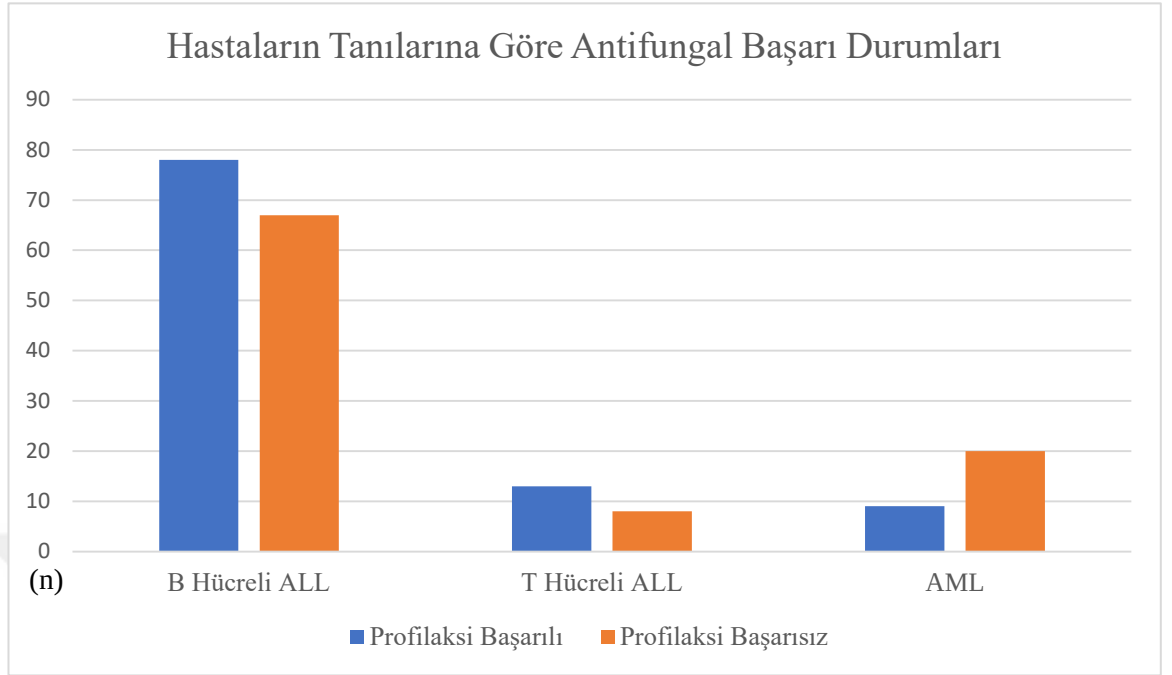
AML (29)	9	31	20	69		
Risk Grubu						
Standart Risk (52)	35	67,3	17	22,7		
Orta Risk (81)	40	49,3	41	50,7	$X^2=8,443$	p=0,015*
Yüksek Risk (62)	25	40,3	37	59,7		
Tanı Yılı						
2010 (10)	6	60	4	40		
2011 (20)	12	60	8	40		
2012 (17)	8	47	9	53		
2013 (19)	5	26,3	14	73,7		
2014 (14)	7	50	7	50		
2015 (14)	4	28,6	10	71,4		
2016 (15)	7	46,7	8	53,3	$X^2=22,209$	p=0,035*
2017 (18)	13	72,2	5	27,8		
2018 (13)	3	23	10	77		
2019 (16)	9	56,2	7	43,8		
2020 (13)	7	53,8	6	46,2		
2021 (19)	15	78,9	4	21,1		
2022 (7)	4	57,1	3	42,9		

Z: Mann Whitney U Testi, X^2 : Ki kare testi, * $p<0,05$

Araştırmada yer alan hastaların demografik özelliklerine göre profilaksi başarı durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 7).

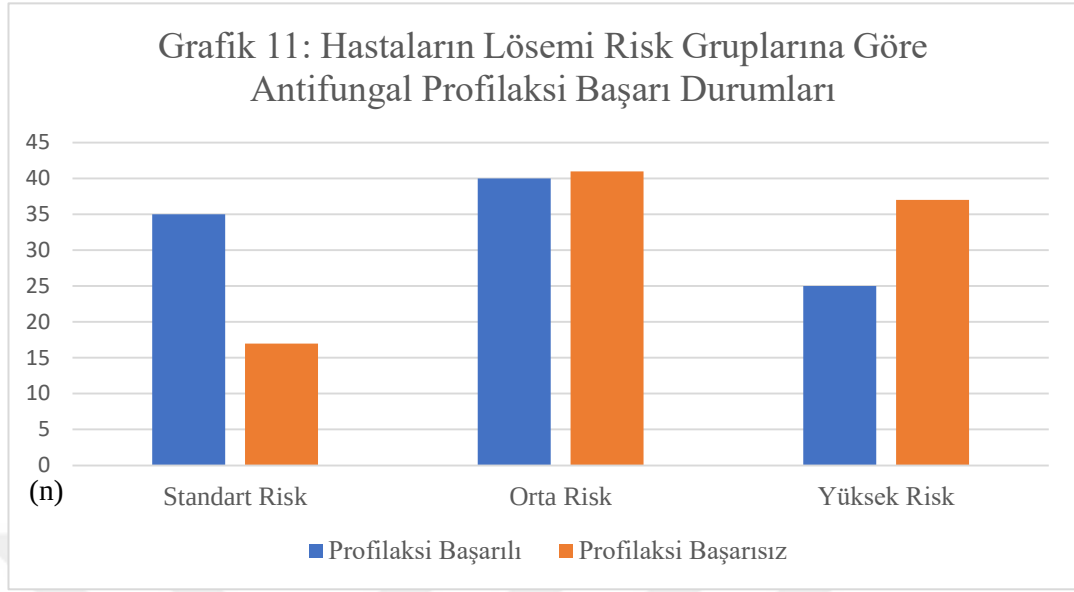
Hastaların yaş ve cinsiyetleriyle antifungal profilaksi başarısızlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. T hücre ALL tanılı hastaların %61,9’unda, B hücre ALL tanılı hastaların %53,7’sinde izlem süresi boyunca antifungal profilaksi başarılı kabul edilirken AML hastalarında bu oran %31’de kalmıştır (Grafik 10). AML tanılı hastalarda istatistiksel anlamlı şekilde ALL tanılı hastalara göre profilaksi başarısı daha düşük bulunmuştur ($X^2=6,073$, $p<0,05$).

Profilaksi başarısız kabul edilen hastaların %8,4’ünü T hücreli ALL, %70,5’ini B hücreli ALL, %20,1’ini de AML tanılı hastalar oluşturmaktadır.



Standart risk grubundaki hastalarda profilaksi başarıları %67,3, orta risk grubundaki hastalarda %49,3, yüksek risk grubundaki hastalarda ise %40,3 oranında saptanmıştır (Grafik 11) ($p < 0.05$). Hastaların risk gruplarına göre profilaksi başarı durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Standart risk grubunda profilaksi başarısızlığı orta ve yüksek risk grubuna göre daha az görülmekte, risk grubu arttıkça profilaksi başarısızlığı da artmaktadır ($X^2=8,443$, $p < 0,05$).

Profilaksi başarısızlığı görülen hastaların %17,9'unu standart risk grubundaki, %43,2'sini orta risk grubundaki, %38,9'unu da yüksek risk grubundaki hastalar oluşturmaktadır.



Belirlediğimiz kriterlere göre hastalarımızın 2010 ve 2011 yıllarında %60'ında, 2012 yılında %47'sinde, 2013'te %26,3'ünde, 2014'te %50'sinde, 2015'te %28,5'inde, 2016'da %46,6'sında, 2017'de %72,2'sinde, 2018'de %23'ünde, 2019'da %56,2'sinde, 2020'de %53,8'inde, 2021'de %78,9'unda, sadece ocak ayında tanı alan hastaları aldığımız 2022'de ise %57,1'inde antifungal profilaksi başarılı kabul edilmiştir. 2017 ve 2021 yıllarında profilaksi başarısı 2013, 2015 ve 2018' e göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır ($p < 0.05$). Oransal olarak profilaksi başarısının en düşük olduğu yıl 2018, en yüksek olduğu yıla 2021 çıkmıştır.

Tablo 8. Hastaların Risk Faktörlerine Göre Ampirik Antifungal Tedavi Kullanım Durumlarının Karşılaştırılması

Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımı	İstatistik	P
-------------------------------------	------------	---

	Evet(n=67)		Hayır(n=128)		Değeri	
	n	%	n	%		
Santral Venöz Kateter Kullanımı						
Evet (69)	23	33,3	46	66,7	X²=0,050	p=0,823
İHayır (126)	44	35	82	65		
Uzun Süreli Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı						
Evet (157)	61	38,9	96	61,1	X²=7,216	p=0,007*
Hayır (38)	6	15,8	32	84,2		
Nötropeni						
Var (186)	66	35,5	120	64,5	X²=2,261	p=0,133
Yok (9)	1	11,1	8	88,9		
Uzamış Nötropeni						
Var (152)	65	42,8	87	57,2	X²=21,587	p=0,000*
Yok (43)	2	4,7	41	95,3		
TPN Kullanımı						
Evet (12)	8	66,7	4	33,3	X²=5,918	p=0,015*
Hayır (183)	59	32,2	124	67,8		

X^2 : Ki kare testi, $*p<0,05$

Araştırmada yer alan hastaların risk faktörlerine göre ampirik antifungal tedavi kullanım durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 8).

Hastaların %80,5'i uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanmıştır. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi alan hastaların %38,8'inde ampirik antifungal tedavi kullanılırken, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi almayan hastalarda bu oran %15,7'de kalmıştır. Ampirik antifungal tedavi kullananların %91'inde uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmıştır.

Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan hastalara istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ampirik antifungal tedavi başlandığı saptanmıştır ($X^2=7,216$, $p<0,05$).

Hastaların %77,9'unda uzamış nötropeni bulunmaktaydı. Uzamış nötropenisi olan hastaların %42,7'sinde ampirik antifungal tedavi kullanım ihtiyacı olmuşken, uzamış nötropenisi olmayan hastalarda bu oran %4,6'da kalmıştır. Ampirik antifungal tedavi kullanılan hastaların %97'sinin uzamış nötropenisinin olduğu saptanmıştır.

Uzamış nötropenisi olan hastalara istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ampirik antifungal tedavi verildiği saptanmıştır ($X^2=21,587$, $p<0,05$).

Tüm hastaların %6,2'si TPN kullanmıştır. TPN kullanan hastaların %66,6'sında ampirik antifungal tedavi başlanmışken, TPN kullanılmayan hastalarda bu oran %32,2'de kalmıştır. TPN kullanımının ampirik antifungal tedavi kullanımını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı saptanmıştır ($X^2=5,918$, $p<0,05$). Ampirik tedavi kullanılan hastaların %11,9'unun TPN aldığı saptanmıştır.

Hastalarda takip edilen indüksiyon kemoterapisi döneminde santral venöz kateter kullanımı %35,4 oranında olmuştur. Santral venöz kateterli hastaların %33,3' ü ampirik antifungal tedavi almıştır. Ampirik antifungal tedavi alan hastaların %34,3'ünde santral venöz kateter kullanıldığı saptanmıştır. Çalışmamızda santral venöz kateter kullanımıyla ampirik antifungal tedavi başlanması arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,050$, $p>0,05$).

Tablo 9. Hastaların Risk Faktörlerine Göre İFE Gelişme Durumlarının Karşılaştırılması

	İFE Gelişimi	İstatistik	P
--	--------------	------------	---

	Var (n=11)		Yok (n=184)		Değeri	
	n	%	n	%		
Santral Venöz Kateter Kullanımı						
Evet (69)	3	4,3	66	95,6	X ² =0,336	p=0,562
Hayır (126)	8	6,3	118	93,6		
Uzun Süreli Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı						
Evet (157)	11	7	146	93	X ² =2,822	p=0,093
Hayır (38)	0	0	38	100		
Nötropeni						
Var (186)	11	5,9	175	94,1	X ² =0,564	p=0,453
Yok (9)	0	0	9	100		
Uzamış Nötropeni						
Var (152)	11	7,2	141	92,7	X ² =3,298	p=0,069
Yok (43)	0	0	43	100		
TPN Kullanımı						
Evet (12)	1	8,3	11	91,7	X ² =0,174	p=0,676
Hayır (183)	10	5,5	173	94,5		

X^2 : Ki kare testi

Araştırmada yer alan hastaların risk faktörlerine göre İFE gelişim durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 9). Santral venöz kateter kullanılan hastaların %4,3'ünde, santral venöz ketater kullanılmayan hastalarinsa %6,3'ünde İFE gelişimi saptanmıştır. Santral venöz kateter kullanımıyla İFE gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0,336$, $p>0,05$). İFE gelişen hastaların %27,2'sinde santral venöz kateter kullanıldığı saptanmıştır. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan 157 hastanın 11'inde İFE gelişimi gözlenmiştir (%7), uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmayan 38 hastada ise İFE gelişimi gözlenmemiştir. Oransal olarak gözlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2=2,822$, $p>0,05$). İFE gelişen hastaların tamamının uzun süreli geniş sprektrumlu antibiyotik kullanmakta olduğu saptanmıştır.

Uzamış nötropeni tespit edilen 152 hastanın 11'inde İFE gelişimi saptanmışken (%7,2), uzamış nötropenisi olmayan 43 hastada İFE gelişimi

gözlenmemiştir. Oransal olarak gözlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2=3,298$, $p>0,05$). İFE gelişen hastaların tamamında uzamış nötropeni saptanmıştır. TPN kullanan 12 hastanın birinde İFE gözlenmişken (%8,3), TPN kullanmayan 183 hastanın 10'unda İFE gelişimi gözlenmiştir (%5,4). Çalışmamızda TPN kullanımıyla İFE gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. ($X^2=0,174$, $p>0,05$) İFE gelişen hastaların sadece biri (%9,1) TPN kullanmaktaydı

Tablo 10. Hastaların Risk Faktörlerine Göre Profilaksi Başarı Durumlarının Karşılaştırılması

	Profilaksi Başarı Durumu				İstatistik Değeri	P
	Başarılı (n=100)		Başarısız (n=95)			
	n	%	n	%		
Santral Venöz Kateter Kullanımı						
Evet (69)	36	52,1	33	47,9	X²=0,034	p=0,854
Hayır (126)	64	50,8	62	49,2		
Uzun Süreli Geniş Spektrumlu Antibiyotik Kullanımı						
Evet (157)	77	49	80	51	X²=1,614	0,204
Hayır (38)	23	60,5	15	39,5		
Nötropeni						
Var (186)	96	51,6	90	48,4	X²=0,177	p=0,674
Yok (9)	4	44,4	5	55,6		
Uzamış Nötropeni						
Var (152)	71	46,7	81	53,3	X²=5,766	p=0,016*
Yok (43)	29	67,4	14	32,6		
TPN Kullanımı						
Evet (12)	3	25	9	75	X²=3,535	p=0,060
Hayır (183)	97	53	86	47		

X^2 : Ki kare testi, $*p<0,05$

Araştırmada yer alan hastaların risk faktörlerine göre profilaksi başarı durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 10). Çalışmamızın izlemi süresince santral venöz kateter kullanılan hastaların antifungal profilaksi başarı oranı %52,1 olurken,

kullanılmayan hastalarda bu oran %50,7 olmuştur. Çalışmamızda santral venöz kateter kullanımı ile antifungal profilaksi başarıları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($X^2=0.034$, $p>0,05$). Profilaksi başarısızlığı görülen hastaların %34,7'sinin santral venöz kateter kullandığı saptanmıştır.

Çalışmamızda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanılan hastalarda antifungal profilaksi başarı oranı %49 olmuşken, kullanılmayanlarda bu oran %60,5 olarak saptanmıştır. Oransal fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2=1,614$, $p>0,05$). Profilaksi başarısızlığı görülen hastaların %84,2'sinde uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanıldığı saptanmıştır.

Uzamış nötropeni saptanan hastalarda antifungal profilaksi başarı oranı %46,7 olarak bulunmuşken, uzamış nötropeni saptanmayan hastalarda bu oran %67,4 olarak saptanmıştır. Hastaların uzamış nötropeni bulunmasının antifungal profilaksi başarısının azalttığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($X^2=5,766$, $p<0,05$). Uzamış nötropeni antifungal profilaksi başarısızlığı için bir risk faktörüdür. Profilaksi başarısızlığı görülen hastaların %85,2'sinde uzamış nötropeni bulunduğu saptanmıştır.

TPN kullanan 12 hastanın sadece üçünde antifungal profilaksi başarılı bulunmuştur (%25). TPN kullanmayan hastalarda ise bu oran %53'tür. İki grup arasında oransal olarak fark olsa da istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($X^2=3,535$, $p>0,05$). Profilaksi başarısızlığı görülen hastaların %9,5'i TPN kullanmıştır.

Tablo 11. Hastaların Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımlarına Göre İFE Gelişim Durumlarının Karşılaştırılması

	Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımı				İstatistik Değeri	p
	Evet(n=67)		Hayır(n=128)			
	n	%	n	%		
İFE Gelişimi						
Var (11)	5	7,5	6	4,7	X²=0,636	p=0,425
Yok (184)	62	92,5	122	95,3		

X^2 : Ki kare testi

Araştırmada yer alan hastaların ampirik tedavi kullanımlarına göre İFE gelişim durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 11). Elde edilen sonuçlara göre, hastaların ampirik tedavi kullanımlarına göre İFE gelişim durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 12. Hastalara Uygulanan Antifungal Profilaksi Ajanlarına Göre Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımı, İFE Gelişim Durumları, Yan Etki Nedeniyle Antifungal Profilaksinin Kesilme Durumları ve Antifungal Profilaksi Başarı Durumlarının Karşılaştırılması

Profilaksi Ajanı														
	Flukonazol		Kaspofungin		L-AmB		Mikafungin		Posakonazol		Vorikonazol		İstatistik Değeri	p
	(n=123)		(n=5)		(n=53)		(n=7)		(n=6)		(n=1)			
	n	%									n	%		
Ampirik Antifungal Tedavi Kullanımı														
Evet (67)	49	39,8	1	20	16	30,1	0	0	1	16,7	0	0	X ² =7,523	p=0,185
Hayır (126)	74	60,2	4	80	37	69,9	7	100	5	83,3	1	100		
İFE Gelişimi														
Var (11)	8	6,5	0	0	2	3,8	0	0	1	16,7	0	0	X ² =2,667	p=0,751
Yok (184)	115	93,5	5	100	51	96,2	7	100	5	83,3	1	100		
Yan Etki Nedeniyle Antifungal Profilaksi Kesilmesi														
Evet (22)	16	13	0	0	2	3,8	4	57,1	0	0	0	0	X ² =20,07	p=0,001*
Hayır (173)	107	87	5	100	51	96,2	3	42,9	6	100	1	100		
Antifungal Profilaksi Başarısı														
Başarılı (100)	55	44,7	4	80	33	62,3	3	42,9	4	66,7	1	100	X ² =8,049	p=0,154
Başarısız (95)	68	55,3	1	20	20	37,7	4	57,1	2	33,3	0	0		
	123	100	5	100	53	100	7	100	6	100	1	100		

X²: Ki kare testi, *p<0,05

Araştırmada yer alan hastalara uygulanan profilaksi ajanlarına göre ampirik tedavi kullanımı, İFE gelişim durumları, yan etki nedeniyle profilaksi kesilme durumları ve profilaksi başarı durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 13).

Mikafungin kullanan yedi hastanın dördünde (%57,1) yan etki nedeniyle ilacın kesilmesi dikkat çekmektedir. Dört hastada da antifungal profilaksi ajanını kesme endikasyonu KCFT yüksekliği olmuştur. Flukonazol kullanan 123 hastanın 16'sında (%13) yan etki nedeniyle profilaksi ajanı kesilmiştir. Flukonazol grubunda da antifungal profilaksi ajanı kesimi nedeni tüm hastalarda KCFT yüksekliği olmuştur. Lipozomal amfoterisin B kullanılan 53 hastadan sadece ikisinde (%3,8)

yan etki kaynaklı antifungal profilaksi kesimi olmuştur. Bir hastada BFT yüksekliği bir hastadaysa anafilaksi nedeniyle L-AmB kesilmiştir. Kaspofungin kullanılan beş, posakonazol kullanılan altı, vorikonazol kullanılan bir hastanın hiçbirinde yan etki nedeniyle antifungal profilaksi kesilmemiştir.

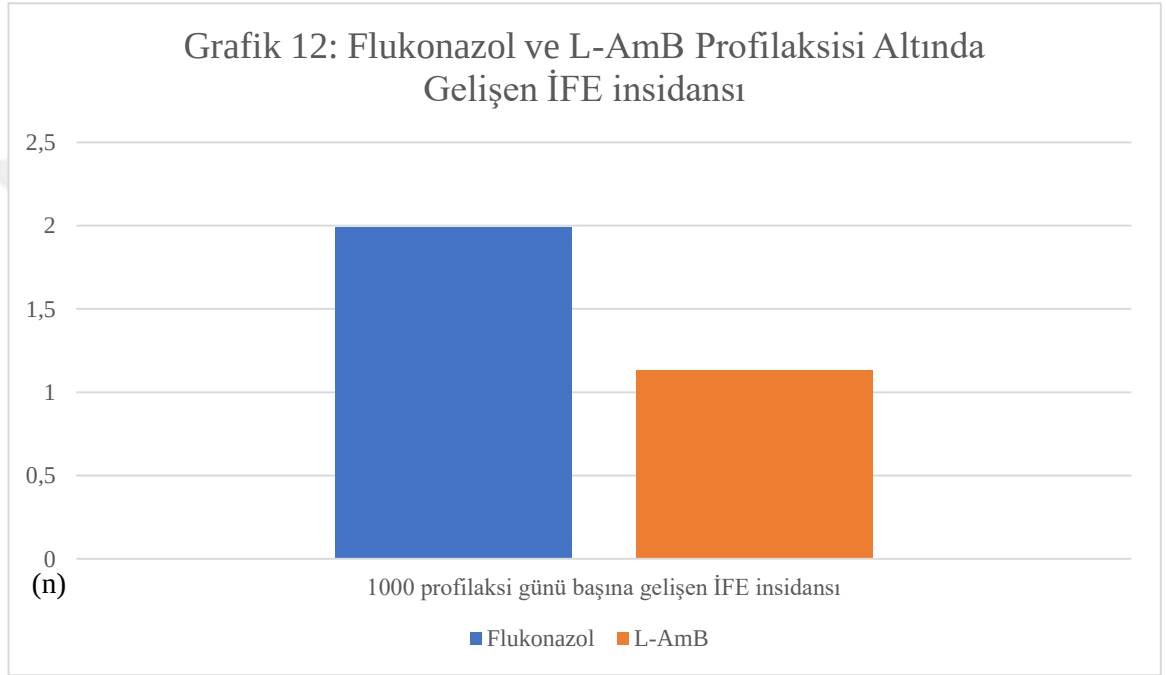
Çalışmamızda flukonazol ve mikafungin istatistiksel olarak anlamlı şekilde L-AmB'den daha fazla, antifungal profilaksinin yan etki nedeniyle kesilmesine neden olan ajanlardır ($p<0.05$).

Antifungal profilaksi ajanı olarak L-AmB kullanan grupta 53 hastadan ikisinde İFE gelişirken (%3,7) flukonazol kullanan 123 hastanın sekizinde İFE gelişmiştir (%6,5). Kaspofungin kullanan beş, mikafungin kullanan yedi, vorikonazol kullanan bir hastada İFE gelişimi görülmezken, antifungal profilaksi ajanı olarak posakonazol kullanan altı hastadan birinde İFE geliştiği gözlenmiştir ($p>0.05$). Antifungal profilaktik ajan seçimiyle İFE gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda en sık kullanılan ajanlardan flukonazol kullanılan 123 hastanın 55'inde profilaksi başarılı kabul edilmişken (%44,7), L-AmB kullanılan 53 hastanın 33'ünde profilaksi başarılı kabul edilmiştir (%62,2). Çalışmamızda daha az kullanılan ajanlardan kaspofungin kullanan beş hastadan dördü (%80), mikafungin kullanılan yedi hastadan üçü (%42,8), posakonazol kullanan altı hastadan dördünde (%66,6) antifungal profilaksi başarılı kabul edilmiştir. Antifungal profilaksi ajanları arasında antifungal profilaksi başarısı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Çalışmamızda antifungal profilaksi ajanı olarak flukonazol kullanılan 123 hastanın 49'una (%39,8) ampirik antifungal tedavi başlanmışken, L-AmB kullanılan 53 hastanın 16'sına başlanmıştır (%30,1). Kaspofungin kullanılan beş, posakonazol kullanılan altı hastadan birer hastaya ampirik antifungal tedavi başlanmışken, mikafungin kullanılan yedi ve vorikonazol kullanılan bir hastadan hiçbirine ampirik antifungal tedavi başlanmamıştır. Çalışmamızda antifungal profilaksi ajan seçimiyle hastalara ampirik antifungal tedavi başlanması arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0.05$).

Ampirik antifungal tedavi kullanılan 67 hastanın %73,1'inde flukonazol, %1,5'inde kaspofungin, %23,9'unda L- AmB, %1,5 posakonazol profilaksisi kullanılmıştır. İFE gelişen 11 hastanın %72,7'sinde flukonazol, %18,2'sinde L- AmB, %9'unda posakonazol profilaksisi kullanılmıştır. Profilaksi başarısızlığı görülen 95 hastanın ise %71,6'sında flukonazol, %1,1'inde kaspofungin, %21'inde L-AmB, %2,1'inde posakonazol, %4,2'sinde mikafungin profilaksisi kullanıldığı saptanmıştır.



Çalışmaya dahil olan hastalar arasındaki genel İFE insidansı 1000 antifungal profilaksi günü başına 1,82 olarak bulunmuştur. Flukonazol grubunda İFE görülme oranı 1000 profilaksi günü başına 1,99, L-AmB kullanan grupta ise 1,13 bulunmuştur (Grafik 12).

Araştırmada yer alan hastaların hiçbirinde İFE ilişkili mortalite saptanmamıştır. İnvaziv fungal enfeksiyon geçirdiği saptanan vakaların hiçbirinde refrakter veya persistan İFE gözlenmemiştir.

5.TARTIŞMA

Çocukluk çağı lösemisinde yoğun kemoterapi nedeniyle invaziv mantar enfeksiyonlarının insidansı artmış durumdadır. Etkili primer antifungal profilaksinin, İFE insidansını ve İFE ilişkili mortaliteyi azaltarak hasta sonuçlarının iyileşmesine yol açabileceği bilinmektedir.⁴ Yıllardır yapılan birçok çalışmaya rağmen hala hangi risk grubundaki hastalara primer antifungal profilaksi verileceği, ne zaman başlanacağı, hangi ajanın ne kadar süreyle verileceği konusunda kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda yıllardır akut lösemi tanısı alan hastalara indüksiyon kemoterapisinin başlamasını takiben primer antifungal profilaksi başlanmaktadır. Farklı dönemlerde farklı ajanlar tercih edilmiştir. Çalışmamızda indüksiyon kemoterapisi döneminde hastalar izlenmiş, demografik verilerle beraber İFE ve antifungal profilaksi açısından veriler ortaya konmuştur.

Çalışmamızda en sık kullanılan antifungal profilaktik ajan flukonazol, takiben L-AmB, en sık kullanılan ampirik antifungal ajan kaspofungin, takiben L-AmB olmuştur. Antifungal profilaksinin başarı oranı %51,3 olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda indüksiyon kemoterapisi döneminde İFE insidansı %5,6 olmuştur. Tüm İFE hastalarımızın tanısı invaziv aspergillozistir. AML tanılı hastalara ALL tanılı hastalardan, yüksek lösemi risk grubunda bulunan hastalara ise orta ve standart risk grubundaki hastalardan daha fazla ampirik antifungal tedavi verildiği saptanmıştır. Çalışmamızda AML tanısı, yüksek riskli lösemi grubu ve uzamış nötropeni, antifungal profilaksi başarısızlığı için risk faktörü, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, TPN kullanımı ve uzamış nötropeni ampirik antifungal tedavi kullanımı için risk faktörü olarak saptanmıştır. Çalışmamızda kullanılan antifungal profilaksi ajanları arasında İFE gelişimi, ampirik antifungal tedavi kullanımı ve profilaksi başarısı yönünden farklılık bulunamamıştır. Ampirik antifungal tedavi başlanması İFE gelişimini etkilememiştir. Mikafungin ve flukonazol kullanan hastalarda L-AmB kullanan hastalara göre daha fazla profilaksi

ajanının kesilmesine neden olan yan etki görülmüştür. Çalışmamızda İFE'ye atfedilebilir mortalite görülmemiştir.

Hastaların %10,8'inin T hücreli ALL, %74,4'ünün B hücreli ALL ve %14,9'unun AML tanısı aldığı belirlenmiştir, ALL tanılı hastaların oranı toplamda %85,2 olmuştur. Çalışmamızda ALL tanılı hastaların AML'den B hücreli ALL tanılı hastaların da T hücreli ALL'den fazla olması literatür ile uyusmaktadır.⁸ Tüfekçi ve ark. hastanemiz Çocuk Hematoloji kliniğinde 2001-2013 yılları arasında 174 akut lösemi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ALL hastalarının oranını %82,7 olarak bulunmuştur.¹⁴⁹ Bu iki çalışma özelinde lösemi hastalarının tanı dağılımlarının yıllara göre pek değişiklik göstermediği söylenebilir. Çalışmamızda da 2010 ile 2022 arasında yıllara göre tanılar ayrılmış, her yıl B hücreli ALL en çok tanı alan akut lösemi türü olmuştur.

Çalışmamızda 195 hastanın 67'sine (%34,4) ampirik antifungal tedavi uygulandığı belirlenmiş olup hastalara ampirik antifungal tedavi ajanı olarak en sık kaspofungin (%47,7) ve L-AmB (%35,8) kullanılmıştır. Kaspofungin ve L-AmB'nin ampirik antifungal tedavide en sık kullanılan ajanlar olması IDSA-2016 kılavuzlarına uymaktadır.^{61,76}

Çalışmamızda 195 hasta içinde 11 İFE vakası saptanmıştır. Bu vakaların üçü kanıtlanmış, üçü olası ve beşi de şüpheli İFE'dir. Üç kanıtlanmış İFE hastamızın üçünden de kan GM gönderilmiş sadece birinde pozitiflik saptanmıştır (%33,3). İFE tanısı alan hastalarımızdan sadece üçünden BAL GM tetkiki gönderilebilmiş olup üçü de pozitif gelmiştir. 11 İFE tanılı hastamızdan da kan tetkikinden GM çalışılmış kanda GM pozitifliği sadece üç hastada saptanmıştır (%27,2).

Kan GM'nin duyarlılığının BAL GM'ye göre düşük olması literatüre uymaktadır.⁶¹ Yine kan GM sonucu negatif gelen ve doku tanısıyla *Aspergillus* etkeni saptanan iki İFE hastamızın birinin L-AmB ve birinin kaspofungin profilaksisi almış olduğunun saptanması da IDSA 2016'nın küf etkin antifungal tedavi veya profilaksi alan hastalardan rutin GM tetkikinin kontrol amaçlı gönderilmemesi, yalancı negatif sonuçlar doğurabileceği önerisine uymaktadır.⁶¹

Hastaların 10'unda toraks BT ile saptanan akciğer tutulumu mevcuttur. Bir hastada ise enfeksiyon yeri maksiller sinüstür. Baytan ve ark. yaptığı, hematolojik bozukluğu olan çocuklarda (AML, ALL ve aplastik anemi tanılı hastalar) İFE'yi araştıran bir çalışmada 23 İFE vakası tespit edilmiş, bu 23 vakanın 10'u kanıtlanmış 13'ü olası İFE olarak bulunmuştur.¹⁵⁰ Bizim çalışmamızda olduğu gibi o çalışmada da en sık tutulum yeri akciğerler olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda sadece indüksiyon kemoterapisi döneminde hastalar izlenmiş, İFE insidansı %5,6 oranında bulunmuştur. Kaya ve ark. indüksiyon ve konsolidasyon dönemi boyunca izlenen 154 çocuk lösemi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada İFE genel insidansı %13,6 bulunmuştur. İndüksiyon dönemini baz aldığımızda ilgili çalışmada İFE insidansı %10,4'tür.¹⁵¹ Olivier- Gougenheim ve ark. çocuklarda konsolidasyon ve idame dönemindeki lösemi hastalarıyla beraber HKHN alıcılarını da dahil etmiş ve İFE insidansını %5,3 olarak saptamışlardır.¹⁵² Sezgin Evim ve ark. lösemili çocuklardaki çalışmasında ise İFE oranı %39,4, bunun %81,9'unu İA oluşturmaktadır.¹ İlgili çalışmada hastalar tüm tedavi dönemlerinde izlenmiştir. Kobayashi ve ark.'nın 2007-2016 yılları arasında takip edilen 276 hematolojik ve onkolojik çocuk malignite hastasında yaptıkları çalışmada İFE insidansı %10,5 olmuştur. Aynı grubun 1997-2006 yılları arasında AML, ALL, solid tümör ve HKHN alıcısı 334 çocuk hastada yaptıkları çalışmada İFE insidansı %6,9 olarak bulunmuştur. Çalışma grubu İFE insidansının yıllara göre artışını, ikinci çalışmanın daha yüksek bir yaş grubunda yapılması, daha eski bir hastanede hastaların izlenmesi ve ikinci çalışmada antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateşli hastalarda rutin olarak İPA taraması amacıyla BT çekilerek teşhis sıklığının artışı olarak açıklamaktadır.³⁵ Çalışmalardaki geniş İFE insidansı aralığı, hastaların izlem dönemleri, hastane koşulları, profilaksi kullanım durumları ve kullanılan İFE kriterlerindeki farklılıklarla açıklanabilir. Tüfekçi ve ark. hastanemiz Çocuk Hematoloji kliniğinde 2001-2013 yılları arasında 174 akut lösemi tanılı hastanın 25' inde İFE geliştiğini saptamıştır.¹⁴⁹ Gelişen İFE'lerin dokuzu indüksiyon kemoterapisi döneminde gelişmiştir. 2001- 2013 yılları arasını baz alan ve indüksiyon kemoterapisi döneminde %5,2 İFE insidansı bulunan bu çalışmayla, 2010-2022 arasını baz alan ve indüksiyon kemoterapisi döneminde %5,6 İFE insidansı bulunan çalışmamızda İFE insidansı arasında benzerlik dikkat çekmektedir. Bu iki çalışmayı

kıyaslayarak İFE' nin kliniğimizde yıllar içerisinde büyük bir değişikliğe uğramadığı sonucu çıkarılabilir. Kliniğimizde İFE insidansının literatüre benzer veya daha düşük olması her hastaya rutin olarak uyguladığımız İFE profilaksisi sayesinde olabilir.

Kaya ve ark. çocuk lösemi hastalarındaki çalışmasında 154 çocuğun 10'unda kandidemi görülürken çalışmamızda kandidemi vakası görülmemiştir. Santral venöz kateter takılması ve bakımı konusundaki hassasiyet, TPN kullanımından olabildiğince kaçınılması, lösemi tanısı alan her hastaya antifungal profilaksi başlanması bu durumun nedenleri olarak düşünülebilir.

Olivier- Gougenheim ve ark. lösemi tanısıyla kemoterapi alan veya HKHN alıcısı olan hastalarda yaptıkları çalışmalarında özellikle antifungal profilaksi alan grupta saptanan İFE'lerin %41'ini antifungal profilaksi ajanlarına dirençli olan fusarium ve mukormikoz enfeksiyonları oluşturmuştur.¹⁵² Çalışmamızda tüm hastalar antifungal profilaksi almakla beraber fusarium veya mukormikoz enfeksiyonuna rastlanmamıştır. Dvorak ve ark. 3 ay- 21 yaş arasındaki 560 HKHN alıcısında yaptığı çalışmada İFE etkenleri olarak iki hastada *Aspergillus*, bir hastada *Candida*, bir hastada *Rhizopus*, bir hastada ise türü saptanamayan mantar enfeksiyonu saptanmıştır.¹⁵³ Pagano ve ark. akut ve kronik lösemi, multiple myelom ve lenfoma tanıları olan 11,802 erişkin hastadan oluşan çalışmalarında İFE oranı %4,6 bulunmuş, hastalarda mayalardan ziyade küflerin neden olduğu İFE riski olduğu ve en sık patojen olarak *Aspergillus* gösterilmiştir.³⁷ Tüfekçi ve ark. 2001-2013 yılları arasında Çocuk Hematoloji kliniğinde lösemi tedavisi gören hastalarda 25 İFE saptamış, bu 25 hastanın 23'ünde saptanan veya şüpheli etken *Aspergillus* olmuştur.¹⁴⁹ Uzun süredir kliniğimizde lösemi hastalarında temel İFE etkeninin *Aspergillus* olması küf etkin profilaksi kullanma ihtiyacını doğurmaktadır.

Çalışmamızda İFE tanısı alan 11 hastanın tanı sonrası izlemleri de yapılmıştır. Hastaların yedisine (%63,6) vorikonazol veya vorikonazol içeren kombine tedavi verilmiştir. Bu durum İPA veya ekstrapulmoner aspergilloz tedavisinde büyük çoğunlukla vorikonazol öneren IDSA 2016 rehberiyle uyum göstermektedir.⁶¹ Hastalarımızda bu tedavilerle refrakter veya persistan İFE ve mortalite görülmemiştir.

Çalışmamızda lösemi hastalarında yıllara göre indüksiyon kemoterapisi döneminde antifungal profilaksi ajan kullanımında 2017 öncesi ve 2017 sonrası bariz farklılık saptanmıştır. 2017 öncesi flukonazol daha sık kullanılan antifungal profilaksi ajanı iken, 2017 ve sonrasında L-AmB en sık kullanılan antifungal profilaktik ajan olmuştur. Çalışmamızda İFE'den sorumlu etkenin *Aspergillus* olması 2017 ve sonrasında küf etkin antifungal profilaksi kullanımına geçişimizi mantıklı kılmaktadır. IDSA 2016 aspergillozis rehberi yüksek İA riskine sahip, uzun süreli nötropenideki hastalara posakonazol, vorikonazol veya mikafunginle profilaksi önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B pediatrik yaş grubunda antifungal profilaksi için kullanılan onaylı ilaçlardan değildir. IDSA 2016 Aspergilloz Tanı ve Yönetimi Uygulama Rehberinde AmB'nin aerosolize edilmiş formülasyonlarının uzamış nötropenisi olan veya akciğer nakli alıcılarında profilaksi amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir.⁶¹ ECİL-8 önerilerinde ise triazoller tolere edemeyen veya triazol kullanımının kontrendike olduğu hastalar için L-AmB'nin antifungal profilaksi amaçlı kullanılabileceği belirtilmiştir⁵. 2020 yılında Lehrnbecher ve ark. tarafından yayınlanan, kemoterapi alan ve kök hücre transplantasyonu yapılan çocuklar için sistemik antifungal profilaksi önerileri sunan rehberde AmB'nin sistemik antifungal profilaksi amacıyla kullanımı güçlü öneri olarak sunulmuştur.¹¹⁶ Erişkin grubunda ise L-AmB' nin en sık kullanılan antifungal profilaktik ajan olduğunu bildiren çalışmalar literatürde yer almaktadır. Tan N. Doan ve ark. tarafından 2008-2013 yılları arasında dört merkezde 98 ALL tanılı hastanın dâhil edildiği erişkin çalışmasında, en sık kullanılan profilaktik ajan L-AmB olmuştur.¹⁵⁴ Çalışmamız sonucunda kliniğimizde İFE ana etkeninin *Aspergillus* olarak saptanmasından dolayı küf etkin profilaksi kullanımı mantıklı görünmekte, çalışmamızda mikafunginle sık yan etki görülmesi, küf etkin azollerin vinka alkaloidlerle etkileşime girerek nörotoksisiteyi artırma riskinin bilinmesi nedeniyle L-AmB kullanımı etkinliğinin yanı sıra güvenli de görünmektedir.

Çalışmamızda T hücreli ALL tanılı hastaların %28,5'i, B hücreli ALL tanılı hastaların %29,6'sında ampirik antifungal tedavi ihtiyacı olmuş, AML tanılı hastalarda bu oran %62 olarak bulunmuştur ($p<0.05$). Ampirik antifungal tedavinin İFE riskinin ALL hastalarına göre daha çok olduğu AML hastalarında daha sık

kullanılması kılavuzların özellikle yüksek riskli hastalara İFE'nin önlenmesi için ampirik antifungal tedavi verilmesi önerisiyle uyuşmaktadır.

Standart risk grubundaki hastaların %19,2'sinde, orta risk grubundaki hastaların %33,3'ünde, yüksek risk grubundaki hastalarinsa %48,3'ünde ampirik tedavi ihtiyacı olmuş, hastaların lösemi risk gruplarına göre ampirik tedavi antifungal kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Yiğit ve ark. 2013-2016 yılları arasında ALL tanısıyla izlenen 85 çocuk hasta üzerinde yaptığı antifungal tedaviyi araştıran çalışmada standart risk grubundan ortaya, orta risk grubundan yüksek risk grubuna ilerledikçe çalışmamıza benzer şekilde ampirik antifungal tedavi kullanımının arttığı gösterilmiştir.¹⁵⁵

Çalışmamızda hastaların demografik özellikleriyle İFE gelişme arasındaki ilişki araştırılmış, cinsiyet ve yaşla İFE gelişimi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kobayashi ve ark.'nın 2007-2016 yılları arasında takip edilen 276 hematolojik ve onkolojik çocuk malignite hastasında İFE insidansını araştırdığı çalışmada dokuz yaş üzerinde İFE insidansının arttığı görülmüştür.³⁵ Supatharawanich ve ark. akut lösemi ve aplastik anemili çocuklarda, çalışmamıza benzer olarak cinsiyet, yaş ve tanıyla İFE gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.¹⁵⁶ Evim ve ark. lösemili çocuklarda İFE olmayan grupla, İFE'li grup arasında ortanca yaşlar arasında istatistiksel olarak fark bulunmuş, cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır.¹

B hücreli ALL tanılı hastaların %4,1'inde, T hücreli ALL tanılı hastaların %9,5'inde, AML tanılı hastaların %10,3'ünde İFE geliştiği saptanmıştır. Çalışmamızda oran olarak AML hastalarında İFE insidansı yüksek çıkmış ve lösemi risk grubu standarttan ortaya ortadan yükseğe gittikçe oran olarak İFE insidansı artmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. AML tanılı hastaların ALL tanılı hastalara göre İFE açısından daha yüksek insidans ve riske sahip olduğu gösterilmiştir.^{3,5,35,46} Evim ve ark. lösemili çocuklarda, en az bir kez İFE geçirme açısından AML ve ALL tanılı hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamışlardır, ancak bu çalışmaya alınan ALL hastalarının sadece %30' unun, AML tanılı hastalarinsa tamamının antifungal profilaksi almış olması bu durumun muhtemel nedenidir.¹

Çalışmamızda standart risk grubundaki hastalarda İFE gelişme oranı %1,9, orta risk grubunda %3,7, yüksek risk grubunda ise bu oran %11,2 olarak saptanmıştır. Oransal olarak saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yüksek risk grubundaki hastaların İFE açısından daha yüksek insidans ve riske sahip olduğu bildirilmektedir.^{3,5,35,46} Çalışmamızda İFE gelişimi açısından AML ve ALL hastaları arasında ve lösemi risk grubuna göre istatistiksel fark bulunamaması, kliniğimizin literatürün bir kısmına göre farklı olarak uyguladığı AML ve ALL tanısı alan her hastaya tanı ve risk grubuna bakmaksızın indüksiyon kemoterapisiyle beraber antifungal profilaksi başlanması ve İFE gelişen hasta sayısının az olmasıyla ilgili olabilir.

T hücre ALL tanılı hastaların %61,9'unda, B hücre ALL tanılı hastaların %53,7'sinde izlem süresi boyunca antifungal profilaksi başarılı kabul edilirken AML hastalarında bu oran %31'de kalmıştır ($p<0.05$). Standart risk grubundaki hastalarda profilaksi başarısı %67,3, orta risk grubundaki hastalarda %49,3, yüksek risk grubundaki hastalarda ise %40,3 oranında saptanmıştır ($p<0.05$). Çalışmamıza göre antifungal profilaksi başarısı hastaların tanı ve lösemi risk gruplarından etkilenmektedir. Literatür AML ve yüksek risk grubu hastaları hem İFE gelişimi hem ampirik antifungal tedavi başlanması açısından daha yüksek riskli kabul etmekte ve bu durum çalışmamızla uyum göstermektedir.^{5,35,155} Antifungal profilaksiyle ilgili çalışmalar profilaksi ajanı olarak kullanılan antifungal ajanlarla hastalarda İFE gelişimi, mortalite, yan etki gelişimi, ampirik antifungal kullanımını ayrı ayrı çalışmış, çalışmaların büyük çoğunluğunda "antifungal profilaksi başarısı-başarısızlığı" kavramlarına yer verilmemiştir. Cornely ve ark. AML ve MDS tanısıyla izlenen 13 yaşından büyük çocuk ve erişkinlerden oluşan 602 nötropenik hastada yaptıkları çalışmada antifungal profilaksi ajanı olarak posakonazol kullanan grupta flukonazol/itakonazol kullanan grup karşılaştırılmış ve "profilaksi klinik başarısızlığı" terimini kullanmıştır.¹²⁹ Çalışmada başarısızlık kriterleri olarak kanıtlanmış veya olası İFE gelişimi, şüpheli İFE nedeniyle dört günden fazla antifungal ajan kullanımı, tedaviyi bırakmaya neden olan yan etki gelişimi kabul edilmiştir. Bu kriterler ışığında posakonazol kullanan grupta antifungal profilaksi başarısızlığı flukonazol/itakonazol kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az görülmüştür. İlgili çalışmada posakonazol grubunda antifungal

profilaksi başarı oranı %64, flukonazol/itakonazol kullanılan grupta %54 bulunmuştur. Çalışmamızda %51,3 olarak saptanan antifungal profilaksi başarı oranı ilgili çalışmada %58,9 bulunmuştur.

Çalışmamızda santral venöz kateter kullanımının ampirik antifungal tedavi kullanımı, İFE gelişimi ve profilaksi başarısızlığı parametrelerinden hiçbirinin sıklığını artırmadığı görülmüştür. Santral kateter kullanımının İFE insidansını artırdığını belirten literatüre uygun gözükmeyen bu durum çalışmamızda saptanan tüm etkenlerin *Aspergillus* olması ve kandidemi vakasının görülmemesiyle açıklanabilir. Bilindiği üzere santral venöz kateter kullanımı başlıca *Candida* enfeksiyonlarının sıklığını artırmakta, İA açısından temel risk faktörlerini uzamış nötropeni, altta yatan akciğer hastalığı, kortikosteroid tedavisi, immünsüpresif tedavi ve greft versus host hastalığı oluşturmaktadır.¹⁵⁷

Çalışmamızda hastaların İFE açısından risk faktörleriyle İFE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmalar, çalışmamızdan farklı olarak santral venöz kateter kullanımı, TPN, uzamış nötropeni ve uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının İFE riskini artırdığını göstermektedir.^{35,37,71,90} Çalışmamızda İFE tanılı hastaların hepsinin İA tanısı alması nedeniyle asıl olarak kandidemi riskini artıran santral venöz kateter kullanımı ve TPN kullanımının çalışmamızda İFE insidansını artırmaması anlaşılabilmektedir. Kaya ve ark. ile Sezgin Evim ve ark. lösemili çocuklarda uzamış nötropenin İFE gelişimini artırdığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde göstermiştir.^{1,151} İlaça ve hastalığa bağlı nötropenin lösemi hastalarında İFE gelişim riskini bariz şekilde artırdığı bilinmekle beraber, nötropenik olmayan hastalarda antineoplastik ve immünsüpresif ajanların kullanımının da İFE gelişim riskini artırdığı gösterilmiştir.³⁰ Çalışmamızda saptanan toplam İFE sayısının düşük olması uzamış nötropeni ve İFE gelişimi açısından istatistiksel fark bulunamamasının muhtemel nedenidir.

Çalışmamızda TPN kullanımının ampirik antifungal profilaksi tedavi kullanımını artırdığı gösterilmiştir ($p<0.05$). TPN kullanımının çalışmamızda saptanan İA'dan ziyade İK riskini artırdığı bilindiğinden sonuç şaşırtıcı olsa da genel durumu kötü olan hastalara TPN başlanıyor olması bu sonucu açıklayabilir.

Araştırmamızda hastaların ampirik antifungal tedavi kullanımlarına göre İFE gelişim durumları karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu agresif uyguladığımız ampirik antifungal tedavi açısından soru işareti yaratmakla beraber preemptif stratejiye geçiş için tartışma yaratabilir. Bir yandan da agresif ampirik antifungal kullanımı stratejimiz hastalarımızda indüksiyon kemoterapisi döneminde İFE'ye atfedilebilir mortalite görmememizin nedenlerinden biri olabilir. Caselli ve ark. kemoterapi veya HKHN kaynaklı nötropenisi olan çocuklar üzerine yaptıkları çalışma sonucunda İFE açısından düşük riske sahip hastalarda ampirik antifungal tedavi kullanımının fayda sağlamayacağını belirtmiş, ampirik antifungal tedaviyi İFE riski yüksek hastalara önermiştir.¹¹² Cordonnier ve ark. kemoterapi alan veya HKHN alıcısı erişkin hastalarda ampirik ve preemptif antifungal tedavi alan hastaları karşılaştırdıkları çalışmada (13 hastanenin katıldığı çok merkezli bir çalışma olup her merkezin kendi protokolüne göre antifungal profilaksi verdiği belirtilmiştir), preemptif tedavinin maliyeti düşürdüğü saptanmakla beraber İFE insidansı ve mortalitede ampirik antifungal tedavi kullanılan grupta daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.¹⁵⁸ İlgili çalışmanın aksine Tan ve ark. 12 yaş ve üzeri çocuk ve erişkin akut lösemi, yüksek riskli MDS ve HKHN alıcılarında yapmış olduğu çalışmada preemptif yaklaşımla hastalara daha az antifungal tedavi verilmiş ve iki grup arasında mortalite açısından fark bulunamamıştır. Çalışma grubu preemptif yaklaşımı ısrarla önermektedir.¹⁵⁹ Santolaya ve ark. lösemi, lenfoma ve solid tümörlü 149 nötropenik çocuk hasta üzerinde yaptığı çalışmada preemptif antifungal tedavi İFE'yi önleme, mortalite ve yoğun bakıma yatış parametrelerinde ampirik antifungal tedavinin gerisinde kalmamış, preemptif grupta daha az antifungal ilaç kullanımı olmuştur.¹¹⁴ ECIL-8 önerilerinde de >96 saat ateşi olan nötropenik, yüksek İFE riskine sahip hastalarda ampirik antifungal tedavi önerilmiş, küf etkin antifungal profilaksi alan hastaların ampirik antifungal tedavi endikasyonu olması halinde farklı bir küf etkin ajanın kullanılmasının mantıklı olabileceği belirtilmiştir. ECIL-8 önerilerinde Santolaya ve ark. çalışması refere edilerek preemptif tedavi yaklaşımının ampirik yaklaşıma alternatif olarak kullanılabileceği belirtilmiş, ancak preemptif yaklaşımın özellikle GM tetkiki sonuçlarının hızla elde edilmesine ihtiyaç duyduğu vurgulanmıştır.⁵ Çalışmamızda indüksiyon kemoterapisi döneminde antifungal profilaksi alan hastalara yüksek oranda ampirik antifungal tedavi

başlanması, bunların çok azında İFE saptanması ve ampirik antifungal tedavi alan hastalarla almayanlar arasında İFE insidansının farkının olmaması fungal enfeksiyonlara karşı koruma probleminin hala çözülmediğini göstermektedir. Ampirik- preemtif antifungal tedavi yaklaşımı da aynı antifungal profilaksi ajanı seçimi gibi kliniklerin kendi hastane şartları ve İFE epidemiyolojilerine göre tayin etmesi gereken bir seçim olarak görünmektedir.

Antifungal profilaksi ajanı olarak L-AmB kullanan grupta 53 hastadan ikisinde İFE gelişirken (%3,7) flukonazol kullanan 123 hastanın sekizinde İFE gelişmiştir (%6,5). Kaspofungin kullanan beş, mikafungin kullanan yedi, vorikonazol kullanan bir hastada İFE gelişimi görülmezken, antifungal profilaksi ajanı olarak posakonazol kullanan altı hastadan birinde İFE geliştiği gözlenmiştir. Antifungal profilaksi ajan seçimiyle İFE gelişimi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Dvorak ve ark. pediatrik HKHN alıcılarında yaptığı çalışmada flukonazol, vorikonazol ve kaspofungin arasında İFE gelişimi açısından istatistiksel fark bulunmaması çalışmamızla paralellik göstermektedir.¹⁵³ Çalışmamızda tüm etkenlerin *Aspergillus* olması küf etkin profilaksinin daha başarılı olması sonucu beklentisi yaratmaktadır. Bu beklenti 1000 gün başına İFE insidansı ve İFE gelişiminde oran olarak karşılanmış, muhtemelen İFE vakalarımızın az olması nedeniyle istatistiksel anlam kazanamamıştır. Fisher ve ark. AML tanılı çocuk ve genç erişkinlerde kaspofungin ve flukonazol etkinliğini karşılaştırdığı çalışmada, kanıtlanmış veya olası invaziv mantar hastalığının beş aylık kümülatif insidansı kaspofungin grubunda %3,1, flukonazol grubunda %7,2 bulmuştur.¹⁶⁰ İlgili çalışmada İFE etkenlerinin 14'ünün küf, yedisinin maya olarak saptanması küf etkin kaspofunginin o klinikteki İFE'yi önlemede daha başarılı olmasını açıklayabilmektedir.

Çalışmamızda en sık kullanılan ajanlardan flukonazol kullanılan 123 hastanın %44,7'sinde, L-AmB kullanılan 53 hastanın %62,2'sinde profilaksi başarılı kabul edilmiştir (%62,2). Hastaların uygulanan profilaksi ajanlarına göre profilaksi başarı durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Aralarında istatistiksel fark çıkmasa da oransal olarak L-AmB kullanımının daha yüksek başarı yüzdesine sahip olması çalışmamızda saptanan tüm etkenlerin *Aspergillus* olması nedeniyle mantıklıdır. Çalışmamızda vorikonazol, posakonazol, kaspofungin ve

mikafungin profilaksisi kullanılan hastaların da profilaksi başarısı değerlendirilmiş olup %80 başarı oranına sahip kaspofunginin sadece beş, %66,7 profilaksi başarısında sahip posakonazolün sadece altı, %100 başarı oranına sahip vorikonazolün ise sadece bir hastada kullanılması bu ajanların istatistiksel olarak başarılı olmamasına neden olmuştur. Oransal olarak da bu yüksek yüzdeleri, örneklem büyüklüğü yetersiz olduğu için İFE profilaksi başarısı açısından bu ajanlar lehine bir parametre olarak kullanmak doğru olmayacaktır. Mikafungin kullanılan yedi hastanın dördünde KCFT yüksekliği nedeniyle profilaksi ajanının kesilmesinden dolayı mikafungin profilaksi başarısı oranı %42,9 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda antifungal profilaksi ajanı olarak flukonazol kullanılan 123 hastanın %39,8'ine, L-AmB kullanılan 53 hastanın %30,1'ine ampirik antifungal tedavi başlanmıştır. Kaspofungin kullanılan beş, posakonazol kullanılan altı hastadan birer hastaya, mikafungin kullanılan yedi ve vorikonazol kullanılan bir hastadan hiçbirine ampirik antifungal tedavi başlanmamıştır. Çalışmamızda antifungal profilaksi ajan seçimiyle hastalara ampirik antifungal tedavi başlanması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Fisher ve ark. AML tanısıyla izlenen çocuk ve genç erişkin hastalarda kaspofungin ve flukonazol profilaksilerini karşılaştırmış, iki ajan arasında ampirik antifungal tedavi başlanması açısından istatistiksel anlamlı ilişki bulmamıştır.¹⁶⁰ Van Burik ve ark. HKHN alıcısı erişkinlerde antifungal profilaksi olarak mikafungin ve flukonazolu kıyasladıkları çalışmada ise hem İFE gelişimi hem de ampirik antifungal tedavi kullanımında mikafunginin daha üstün olduğunu göstermiş, bu farkı oluşturan ana etkense mikafunginin İA oluşumunu engellerken, flukonazolün küf etkinliğinin olmaması olmuştur¹⁴³

Çalışmamızda antifungal profilaksi olarak mikafungin kullanan yedi hastanın dördünde KCFT'de yükseklik olması nedeniyle antifungal tedavi kesilmiştir. Çalışmamız antifungal profilaksi amacıyla mikafungin verilen 16 hastasının 13'ünde KCFT bozukluğu görülen, Bui ve ark.'nın HKHN alıcısı çocuklarda yaptıkları çalışmayla benzerlik göstermektedir.¹⁶¹ Van Burik ve ark. HKHN alıcısı erişkinlerde antifungal profilaksi olarak mikafungin ve flukonazolu kıyasladıkları çalışmada mikafungin kullanan hastaların sadece %4.2'sinde yan etki nedeniyle profilaksi

kesilmiş olmakla beraber yine bu çalışmada da mikafungin tedavisiyle görülen en sık yan etki KCFT yüksekliği olarak saptanmıştır.¹⁴³ Mikafunginin altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda dahi kullanılan bir ajan olması hatta kaspofunginin karaciğer patolojilerinde kullanılamaması halinde mikafungine geçilmesi bilgisiyle, çalışmamızda görülen yüksek yüzdeyle mikafunginin KCFT yüksekliği nedeniyle kesilmesi sonucu çelişmektedir. Lösemi tedavisi gören bir hastada karaciğer fonksiyon testlerini bozabilecek birçok farklı durum olmakla birlikte yine de çalışmamızda saptanan bu veri dikkat çekicidir. Yine çalışmamızda antifungal profilaksi ajanı olarak flukonazol tedavisi başlanan hastaların %12,1'inde, L-AmB başlanan hastaların %3,7'sinde izlem süresi dolmadan yan etki nedeniyle antifungal ajan kesilmiştir. Lehrnbecher ve ark. malignite tanılı veya HKHN alıcısı çocuk hastalarda yaptığı antifungal profilaksi çalışmasında çalışmamızın aksine AmB kullanan hastalarda yan etki nedenli profilaksi kesimini flukonazol grubuna göre daha yüksek bulmuştur.¹¹⁶ Ancak bu çalışmada amfoterisin grubunda hem konvansiyonel hem de lipid grubu amfoterisinlerin kullanıldığı, bizim çalışmamızda ise sadece L-AmB'nin kullanıldığı göz önünde bulundurulmalıdır. Lipozomal amfoterisin B'nin konvansiyonel AmB'ye göre daha az yan etkiye neden olduğu bilinmektedir.^{122,123}

Çalışmamızda antifungal profilaksi ajanı olarak en çok tercih edildiği ortaya çıkan iki ajan olan L-AmB ve flukonazol 1000 profilaksi günü başına görülen İFE insidansı açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmaya dahil olan hastalar arasındaki genel İFE insidansı 1000 antifungal profilaksi günü başına 1,82 olarak bulunmuştur. Flukonazol grubunda İFE görülme oranı 1000 profilaksi günü başına 1.99, L-AmB kullanan grupta 1.13 bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan İFE'lerin hepsinin *Aspergillus* kaynaklı olması bu durumu açıklamaktadır. Bui ve ark. da HKHN alıcısı çocuklarda yaptıkları çalışmada antifungal profilaksi olarak vorikonazol, L-AmB ve mikafungini kıyaslamış, 1000 profilaksi günü başına İFE insidansı parametresini kullanmıştır.¹⁶¹ İlgili çalışmada genel İFE insidansı 1000 profilaksi günü başına 2,08 olarak bulunurken, L-AmB grubunda 1000 profilaksi günü başına 2.67, mikafungin grubunda 2.08 ve vorikonazol grubunda 1000 profilaksi günü başına 1,17 olarak İFE insidansı sonuçları verilmiştir. Çalışmamızda vorikonazolün sadece bir, mikafunginin sadece yedi hastaya verilmesi nedeniyle bu parametre açısından

değerlendirilme yapılamamıştır. Mikafungin ve vorikonazolün hastalarımızda antifungal profilaksi ajanı olarak daha fazla kullanıldığı bir dönem olması halinde hem 1000 profilaksi günü başına İFE insidansı, hem de oransal ve istatistiksel olarak İFE gelişimi, yan etki gelişimi ve profilaksi başarısı açısından bu ajanları karşılaştırmak değerli sonuçlar verecektir.

Araştırmada İFE tanısı alan 11 hastamızın hiçbirinde mortalite görülmemiştir. İnvaziv fungal enfeksiyon çalışmaları mortalite konusunda çok geniş aralıkta oranlar sunmaktadır. Supatharawanich ve ark. yaptığı akut lösemi ve aplastik anemili çocuklarda İFE çalışmasında saptanan 53 İFE vakasında %10,7 vaka/ölüm oranı saptanmıştır.¹⁵⁶ Kaya ve ark. çocuk lösemi hastalarındaki çalışmasında bu oran %5, Baytan ve ark. AML, ALL ve aplastik anemili çocuk hastalarda yaptıkları çalışmada bu oran %30, Sezgin Evim ve ark. lösemili çocuklarda yaptıkları çalışmada %18, Pagano ve ark. hematolojik maligniteleri olan erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada %39 bulunmuştur.^{1,37,150,151} Tüfekçi ve ark. 2001-2013 yılları arasında yine hastanemiz Çocuk Hematoloji kliniğinde yaptıkları lösemili çocuklarda İFE çalışmasında da İFE'ye atfedilebilir mortalite görülmemiştir.¹⁴⁹ Antifungal profilaksi olarak ağırlıklı flukonazol kullanılan 2001-2013 arasındaki dönemde çalışmamıza göre benzer İFE oranıyla beraber mortalite sonuçlarının da aynı ve düşük olması gelişen İFE'lerin İA olduğu kliniğimiz için şaşırtıcıdır. Kliniğimizde 2017 sonrası küf etkin antifungal profilaksi daha çok kullanılmış, ilerleyen yıllarda yapılacak çalışmalar daha da yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda lösemi indüksiyon kemoterapisi sırasında İFE'ye bağlı mortalite görülmemiş olmasında kliniğimizde İFE algısının yüksek olması ve İFE şüphesinin hızlı oluşması, ampirik antifungal tedavi kullanımının agresif ve zamanında verilmesi, İFE tanısı alan hastaların yakın takibi etkili olmuş olabilir.

Sonuç olarak hastaneler arasında İFE insidansı ve İFE etkeni mikroorganizmaların dağılımı farklılık göstermektedir. Lokal epidemiyoloji profilaksi stratejisine rehberlik etmede hayati öneme sahiptir. Çalışmamızda İFE gelişen tüm hastalar İA tanısı aldığından biz ve benzer epidemiyolojiye sahip kliniklerde küf etkin profilaksi yaklaşımı mantıklı görünmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda 195 AML veya ALL tanılı çocuk hasta indüksiyon kemoterapisi aldıkları dönem boyunca izlenmiştir. Hastaların yaşları 2-217 ay arasında, ortalama yaş $87,08 \pm 59,65$ ay olarak bulunmuştur. Hastaların %53,8'ini erkekler, %46,2'sini kızlar oluşturmaktadır.

2. Hastaların %10,8'inin T hücreli ALL, %74,4'ünün B hücreli ALL ve %14,9'unun AML tanısı aldığı belirlenmiştir. Hastaların %26,7'sinin standart risk, %41,5'inin orta risk ve %31,8'inin yüksek risk grubunda yer aldığı saptanmıştır.

3. Hastaların %35,4'ünde santral venöz kateter kullanımı, %80,5'inde uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve %6,2'sinde ise TPN kullanımı mevcuttur. Hastaların %95,4'ünde nötropeni ve %77,9'unda uzamış nötropeni bulunduğu saptanmıştır.

4. Hastalara indüksiyon kemoterapisi dönemi boyunca profilaktik ajan olarak %63,1'ine flukonazol, %2,6'sına kaspofungin, %27,2'sine L-AmB, %3,6'sına mikafungin, %3,1'ine posakonazol ve %0,5'ine vorikonazol uygulanmıştır. Çalışmamızda en sık kullanılan antifungal profilaktik ajan flukonazol, takiben L-AmB'dir.

5. Hastalara izlemleri süresince 195 hastanın 67'sine (%34,4) ampirik antifungal tedavi başlanmış, ampirik antifungal tedavi kullanılanların %2,9'unda flukonazol, %47,7'sinde kaspofungin, %35,8'inde L-AmB, %10,4'ünde vorikonazol kullanıldığı saptanmıştır. Birer hastaya mikafungin ve posakonazol başlandığı belirlenmiştir. Çalışmamızda en sık kullanılan ampirik antifungal ajan kaspofungin, takiben L-AmB'dir.

6. 195 hastanın 11'inde İFE geliştiği saptanmıştır (%5,6). Vakaların üçünün kanıtlanmış, üçünün olası, beşinin şüpheli İFE olgusu olduğu saptanmıştır. İnvaziv fungal enfeksiyon gelişimi, ampirik antifungal tedavi başlanması, yan etki nedeniyle antifungal profilaksinin kesilmesi antifungal başarısızlık kriterleri olarak belirlenmiş, bu kriterlere göre antifungal profilaksinin başarı oranı %51,3 olarak belirlenmiştir.

7. Çalışmamızda antifungal profilaksi başarısızlık oranı %48,7 olarak belirlenmiştir. Antifungal profilaksi başarısız kabul edilen 95 hastanın %23,2'sinde başarısızlık nedeni profilaksi ajanının kesilmesinin gerektiği yan etki gelişimi, %65,3'ünde ampirik antifungal tedavi kullanımı, 11'inde (%11,5) İFE gelişimi olarak saptanmıştır (İFE gelişen sekiz hastanın beşi İFE gelişimi öncesi ampirik antifungal tedavi almış, bu hastaların başarısızlık nedeni İFE gelişimi olarak değerlendirilmiştir). Antifungal profilaksi başarısızlığında en sık neden ampirik antifungal tedavi başlanması olmuştur.

8. Flukonazol profilaksisi alan hastaların %55,3'ünde profilaksi başarısızlığı görülmüştür. Bu hastaların %11,8'inde İFE gelişimi, %23,5'inde antifungal profilaksiyi sonlandıracak yan etki gelişmesi ve %64,7'sinde ampirik antifungal tedavi kullanımı nedeniyle antifungal profilaksi başarısız sayılmıştır (İFE gelişen sekiz hastanın beşi İFE gelişimi öncesi ampirik antifungal tedavi almış, bu hastaların başarısızlık nedeni İFE gelişimi olarak değerlendirilmiştir).

9. Lipozomal amfoterisin B profilaksisi alan hastaların %37,7'inde profilaksi başarısızlığı görülmüştür. Bu hastaların %10'unda İFE gelişimi, %10'unda antifungal profilaksiyi sonlandıracak yan etki gelişmesi ve %80'inde ampirik antifungal tedavi kullanımı nedeniyle antifungal profilaksi başarısız sayılmıştır.

10. Kaspofugin kullanan hastaların birinde ampirik antifungal tedavi kullanımı, mikafungin kullanan hastaların dördünde antifungal profilaksiyi sonlandırmanın gerektiği yan etki gelişimi nedeniyle antifungal profilaksi başarısız sayılmıştır. Posakonazol kullanan iki hastada antifungal profilaksi başarısız bulunmuş olup, birisinde neden İFE gelişimiyken diğer hastada ampirik antifungal profilaksi kullanımı profilaksi başarısızlığına sebep olmuştur.

11. Tüm İFE hastalarımızın tanısı İA olmuştur.

12. Hastaların demografik özellikleriyle ampirik antifungal tedavi kullanımları arasındaki ilişki araştırılmış olup; hastaların yaş ve cinsiyetleriyle ampirik antifungal tedavi kullanımları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. AML tanılı hastaların ALL tanılı hastalara göre daha çok ampirik antifungal tedavi aldığı ortaya konmuştur. ($p<0.05$) AML tanısı almak ampirik antifungal tedavi alma açısından risk faktörüdür.

13. Standart risk grubundaki hastaların %19,2' sinde, orta risk grubundaki hastaların %33,3' ünde, yüksek risk grubundaki hastalarinsa %48,3' ünde ampirik antifungal tedavi ihtiyacı olmuş olup hastaların lösemi risk gruplarına göre ampirik antifungal tedavi kullanım durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0.05$) Lösemi yüksek risk grubuna dahil olmak ampirik antifungal tedavi kullanımı için risk faktörüdür.

14. Hastaların demografik özellikleriyle İFE gelişme arasındaki ilişki araştırılmış olup; hastaların yaş ve cinsiyet, lösemi tipi ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

15. Hastaların demografik özellikleriyle antifungal profilaksi başarısızlığı arasındaki ilişki araştırılmış olup; hastaların yaş ve cinsiyetleriyle antifungal profilaksi başarısızlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

16. AML tanılı hastalarda ALL tanılı hastalara göre antifungal profilaksi başarısı istatistiksel anlamlı şekilde daha az görülmüştür ($p<0.05$). AML tanısı almak antifungal profilaksi başarısızlığı için risk faktörüdür.

17. Standart risk grubundan orta risk, orta risk grubundan yüksek risk grubuna gidildikçe, antifungal profilaksi başarısı istatistiksel anlamlı şekilde düştüğü gözlenmiştir ($p<0.05$). Lösemi yüksek risk grubunda olmak antifungal profilaksi başarısızlığı için risk faktörüdür.

18. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ve ampirik antifungal tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Hastalarda uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ampirik antifungal tedavi kullanımı açısından risk faktörüdür.

19. TPN kullanımının ampirik antifungal tedavi kullanımını istatistiksel olarak anlamlı şekilde artırdığı saptanmıştır ($X^2=5,918$, $p<0,05$). TPN kullanımı ampirik antifungal profilaksi kullanımı açısından risk faktörüdür.

20. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı olan hastalara istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla ampirik antifungal tedavi başlandığı saptanmıştır ($p<0,05$). Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı ampirik antifungal tedavi başlanması açısından risk faktörüdür.

21. Santral venöz kateter kullanımı ve nötropeni ile ampirik antifungal tedavi kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

22. Santral venöz kateter kullanımıyla İFE gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

23. Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, uzun süreli nötropeni, TPN ve İFE gelişimi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

24. Santral venöz kateter varlığı, uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, TPN ve antifungal profilaksi başarısı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

25. Uzun süreli nötroponinin antifungal profilaksi başarısını azalttığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Uzun süreli nötroponi antifungal profilaksi başarısızlığı için bir risk faktörüdür.

26. Antifungal profilaksi ajanları arasında İFE gelişimi, antifungal başarı ve ampirik antifungal tedavi başlanması açısından istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır.

27. Çalışmaya dahil olan hastalar arasındaki genel İFE insidansı 1000 antifungal profilaksi başına 1,82 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda en çok kullanılan iki ajandan flukonazol grubunda İFE görülme oranı 1000 profilaksi günü başına 1,99, L-AmB kullanan grupta İFE oranı 1,13' de kalmıştır.

28. Hastaların izlemi sırasında, antifungal profilaksi ajanı kaynaklı olduğu düşünülen, tüm hastaların %0,5'inde anafilaksi, %10,8'inde KCFT yüksekliği ve %0,5'inde BFT yüksekliği görülmüştür. Hastalara uygulanan profilaksinin kesilmesine neden olan yan etki görülme oranı %10,8 olarak saptanmıştır.

29. Çalışmamızda antifungal profilaksi ajanı olarak flukonazol tedavisi başlanan hastaların %12,1'inde, L-AmB başlanan hastaların %3,7'sinde, mikafungin başlanan yedi hastanın dördünde (%57,1) yan etkiye bağlı antifungal profilaksi kesilmiştir. Kaspofungin kullanılan beş, posakonazol kullanılan altı, vorikonazol kullanılan bir hastada antifungal profilaksi ajanını kesmeye neden olan bir yan etki gözlenmemiştir. Mikafungin ve flukonazol profilaksisi alan hastalar ile L-AmB alan hastalar karşılaştırıldığında, KCFT yüksekliği nedeniyle antifungal profilaksinin kesilmesi, mikafungin ve flukonazol hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır.

30. Antifungal profilakside flukonazol dışında diğer azol grupları ve ekinokandinler daha az sıklıkta kullanıldı. Kaspofungin ve mikafungin karşılaştırıldığında antifungal profilaksi başarısızlığı oransal olarak mikafunginde daha yüksek bulundu ve başlıca neden KCFT yüksekliği idi.

31. Hastalarda ampirik antifungal tedavi kullanımı ile İFE gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

32. Araştırmada yer alan hastaların hiçbirinde İFE ilişkili mortalite saptanmamıştır. İnvaziv fungal enfeksiyon geçirdiği saptanan vakaların hiçbirinde refrakter veya persistan İFE gözlenmemiştir.

33. Çalışmamızda hastaların indüksiyon kemoterapisi döneminde başlıca saptanan İFE' nin İA olması nedeniyle hastalara indüksiyon kemoterapisi döneminde küf etkili antifungal profilaksi başlanması uygundur.



7. KAYNAKLAR

1. Sezgin Evim M, Tüfekçi Ö, Baytan B, et al. Invasive Fungal Infections in Children with Leukemia: The Clinical Features and Prognosis. *Turkish Journal of Hematology*. Published online November 18, 2021. doi:10.4274/tjh.galenos.2021.2021.0203
2. 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(4):225-232. doi:10.1111/myc.12303
3. Ruijters VJ, Oosterom N, Wolfs TFW, van den Heuvel-Eibrink MM, van Grotel M. Frequency and Determinants of Invasive Fungal Infections in Children With Solid and Hematologic Malignancies in a Nonallogeneic Stem Cell Transplantation Setting: A Narrative Review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2019;41(5):345-354. doi:10.1097/MPH.0000000000001468
4. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or Fluconazole for Prophylaxis in Severe Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(4):335-347. doi:10.1056/NEJMoa061098

5. Groll AH, Pana D, Lanternier F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e254-e269. doi:10.1016/S1470-2045(20)30723-3
6. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern Med J.* 2014;44(12b):1283-1297. doi:10.1111/imj.12595
7. YÜMLÜ K. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemileri. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2015;16(1). doi:10.18229/ktd.89419
8. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(2):83-103. doi:10.3322/caac.21219
9. Yan K, Xu X, Liu X, et al. Corrigendum: The Associations Between Maternal Factors During Pregnancy and the Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-Analysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(5):953-954. doi:10.1002/pbc.25962
10. Petridou ET, Georgakis MK, Erdmann F, et al. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia: results from studies of the Childhood Leukemia International Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2018;33(10):965-976. doi:10.1007/s10654-018-0402-z
11. Hjalgrim LL, Rostgaard K, Hjalgrim H, et al. Birth weight and risk for childhood leukemia in Denmark, Sweden, Norway, and Iceland. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(20):1549-1556. doi:10.1093/jnci/djh287
12. Lichtman MA. Obesity and the risk for a hematological malignancy: leukemia, lymphoma, or myeloma. *Oncologist.* 2010;15(10):1083-1101. doi:10.1634/theoncologist.2010-0206
13. Greaves M. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer.* 2018;18(8):471-484. doi:10.1038/s41568-018-0015-6
14. Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest.* 2005;23(1):60-75.
15. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1541-1552. doi:10.1056/NEJMra1400972
16. Karimi M, Mehrabani D, Yarmohammadi H, Jahromi FS. The prevalence of signs and symptoms of childhood leukemia and lymphoma in Fars Province,

- Southern Iran. *Cancer Detect Prev*. 2008;32(2):178-183. doi:10.1016/j.cdp.2008.06.001
17. Clarke RT, van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B, Thompson MJ. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2016;101(10):894-901. doi:10.1136/archdischild-2016-311251
 18. Hasanbegović E. [Clinical and hematologic features of pediatric leukemias]. *Med Arh*. 2006;60(6 Suppl 2):84-86.
 19. Jin MW, Xu SM, An Q. Central nervous disease in pediatric patients during acute lymphoblastic leukemia (ALL): a review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(18):6015-6019. doi:10.26355/eurev_201809_15937
 20. Weinkauff R, Estey EH, Starostik P, et al. Use of peripheral blood blasts vs bone marrow blasts for diagnosis of acute leukemia. *Am J Clin Pathol*. 1999;111(6):733-740. doi:10.1093/ajcp/111.6.733
 21. Liu YL, Liu HB, Wang WJ, Ma L, Wang XN, Liu HS. [Analysis of bone marrow and peripheral blood cytologic features in hyperleukocytic acute leukemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013;21(3):562-566. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2013.03.005
 22. Kaplan JA. Leukemia in Children. *Pediatr Rev*. 2019;40(7):319-331. doi:10.1542/pir.2018-0192
 23. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524-2539. doi:10.3324/haematol.2020.247031
 24. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e306-e316. doi:10.1016/S2352-3026(19)30050-X
 25. Marco F, Bureo E, Bermúdez A, Fernández-Fontecha E, Zubizarreta A. Treatment of acute leukemia in children: recent advances and future challenges. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2001;1(3):479-486. doi:10.1586/14737140.1.3.479
 26. O'Brien MM, Lacayo NJ. Acute Leukemia in Children. *Disease-a-Month*. 2008;54(4):202-225. doi:10.1016/j.disamonth.2007.12.003
 27. Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM 95. *Blood*. 2008;111(9):4477-4489. doi:10.1182/blood-2007-09-112920

28. Davies SM. Subsequent malignant neoplasms in survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(7):727-730. doi:10.1002/pbc.21113
29. Seth R, Singh A. Leukemias in Children. *Indian J Pediatr*. 2015;82(9):817-824. doi:10.1007/s12098-015-1695-5
30. Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib. *Blood*. 2018;131(17):1955-1959. doi:10.1182/blood-2017-11-818286
31. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: A 34-year experience. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1210-1219. doi:10.1086/313445
32. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics*. 2006;117(4):e711-6. doi:10.1542/peds.2005-1161
33. Castagnola E, Cesaro S, Giacchino M, et al. Fungal Infections in Children With Cancer. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006;25(7):634-639. doi:10.1097/01.inf.0000220256.69385.2e
34. Dvorak CC, Steinbach WJ, Brown JMY, Agarwal R. Risks and outcomes of invasive fungal infections in pediatric patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(7):621-629. doi:10.1038/sj.bmt.1705113
35. Kobayashi R, Hori D, Sano H, Suzuki D, Kishimoto K, Kobayashi K. Risk Factors for Invasive Fungal Infection in Children and Adolescents With Hematologic and Malignant Diseases. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018;37(12):1282-1285. doi:10.1097/INF.0000000000002010
36. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(9):1096-1113. doi:10.1016/j.cmi.2019.05.019
37. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. 2006;91(8):1068-1075.
38. Steinbach W. Pediatric Invasive Candidiasis: Epidemiology and Diagnosis in Children. *Journal of Fungi*. 2016;2(1):5. doi:10.3390/jof2010005
39. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-1456. doi:10.1056/NEJMra1315399

40. Francis JR, Villanueva P, Bryant P, Blyth CC. Mucormycosis in Children: Review and Recommendations for Management. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(2):159-164. doi:10.1093/jpids/pix107
41. Kontoyiannis DP, Lionakis MS, Lewis RE, et al. Zygomycosis in a Tertiary-Care Cancer Center in the Era of *Aspergillus*- Active Antifungal Therapy: A Case-Control Observational Study of 27 Recent Cases. *J Infect Dis.* 2005;191(8):1350-1360. doi:10.1086/428780
42. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* Infections in Immunocompromised Patients. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(4):695-704. doi:10.1128/CMR.00014-07
43. Tsay S v, Mu Y, Williams S, et al. Burden of Candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis.* 2020;71(9):e449-e453. doi:10.1093/cid/ciaa193
44. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, et al. Changes in Incidence and Antifungal Drug Resistance in Candidemia: Results From Population-Based Laboratory Surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clinical Infectious Diseases.* 2012;55(10):1352-1361. doi:10.1093/cid/cis697
45. Dahiya S, Chhillar AK, Sharma N, et al. *Candida auris* and Nosocomial Infection. *Curr Drug Targets.* 2020;21(4):365-373. doi:10.2174/1389450120666190924155631
46. Bartlett AW, Cann MP, Yeoh DK, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in immunocompromised children; an Australian national 10-year review. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(4):e27564. doi:10.1002/pbc.27564
47. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6(suppl_1):S3-S11. doi:10.1093/jpids/pix046
48. WALMSLEY S, DEVI S, KING S, SCHNEIDER R, RICHARDSON S, FORD-JONES L. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital. *Pediatr Infect Dis J.* 1993;12(8):673-682. doi:10.1097/00006454-199308000-00009
49. Hovi L, Saarinen-Pihkala U, Vettenranta K, Saxen H. Invasive fungal infections in pediatric bone marrow transplant recipients: single center experience of 10 years. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(9):999-1004. doi:10.1038/sj.bmt.1702654
50. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and Outcome of Mould Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clinical Infectious Diseases.* 2002;34(7):909-917. doi:10.1086/339202
51. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1286-94. doi:10.1542/peds.2007-2117

52. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1367-1376. doi:10.1093/cid/ciz1008
53. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection—Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses*. Published online July 19, 2019:myc.12960. doi:10.1111/myc.12960
54. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, et al. Defining Responses to Therapy and Study Outcomes in Clinical Trials of Invasive Fungal Diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer Consensus Criteria. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;47(5):674-683. doi:10.1086/590566
55. 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):313-322. doi:10.1093/jpids/piu074
56. Chacko A, Moss RB. Manifestations of pulmonary aspergillosis in pediatrics. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(3):389-394. doi:10.1097/MOP.0000000000000898
57. Eissa S, Khedr R, Romeih M, Halaby L, Elanany M, Madney Y. Clinical characteristics and outcome of invasive fungal sinusitis in children with hematological malignancies. *Med Mycol*. 2022;60(4). doi:10.1093/mmy/myac010
58. Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(5):381-393. doi:10.1016/j.ijid.2007.01.013
59. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med*. 2009;360(18):1870-1884. doi:10.1056/NEJMr0808853
60. Carlesse F, Marcos ACC, Seber A, et al. Renal Aspergillosis in a 6-Year-Old Male with Burkitt's Lymphoma. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(6):679-680. doi:10.1097/INF.0000000000000696
61. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2016;63(4):e1-e60. doi:10.1093/cid/ciw326
62. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(suppl_1):S22-S31. doi:10.1093/jpids/pix055

63. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18:1-8. doi:10.1111/1469-0691.12037
64. Kimura S ichi, Akahoshi Y, Nakano H, et al. False-positive Aspergillus galactomannan and its kinetics in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Journal of Infection*. 2015;70(5):520-540. doi:10.1016/j.jinf.2015.02.012
65. Liu WD, Lin SW, Shih MC, et al. False-positive Aspergillus galactomannan immunoassays associated with intravenous human immunoglobulin administration. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(11):1555.e9-1555.e14. doi:10.1016/j.cmi.2020.02.002
66. Mikulska M, Furfaro E, del Bono V, et al. Piperacillin/tazobactam (TazocinTM) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2012;67(7):1746-1748. doi:10.1093/jac/dks111
67. Tortorano AM, Esposto MC, Prigitano A, et al. Cross-Reactivity of *Fusarium* spp. in the Aspergillus Galactomannan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *J Clin Microbiol*. 2012;50(3):1051-1053. doi:10.1128/JCM.05946-11
68. Calitri C, Caviglia I, Cangemi G, et al. Performance of 1,3- β -D-glucan for diagnosing invasive fungal diseases in children. *Mycoses*. 2017;60(12):789-795. doi:10.1111/myc.12664
69. Benjamin DK, Ross K, McKinney RE, Benjamin DK, Auten R, Fisher RG. When to Suspect Fungal Infection in Neonates: A Clinical Comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* Fungemia With Coagulase-Negative Staphylococcal Bacteremia. *Pediatrics*. 2000;106(4):712-718. doi:10.1542/peds.106.4.712
70. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1761-1768. doi:10.1185/03007995.2010.487796
71. Mantadakis E, Pana ZD, Zaoutis T. Candidemia in children: Epidemiology, prevention and management. *Mycoses*. 2018;61(9):614-622. doi:10.1111/myc.12792
72. Jaworski R, Kansy A, Maruszewski B. Fungal endocarditis in children and antifungal prophylaxis. *Kardiol Pol*. 2020;78(1):91-91. doi:10.33963/KP.15155
73. Kelchtermans J, Grossar L, Eyskens B, et al. Clinical Characteristics of Infective Endocarditis in Children. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019;38(5):453-458. doi:10.1097/INF.0000000000002212

74. Rabinovici R, Szewczyk D, Ovadia P, Greenspan JR, Sivalingam JJ. Candida Pericarditis: Clinical Profile and Treatment. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(4):1200-1204. doi:10.1016/S0003-4975(97)00086-6
75. Dahl C, Fuursted K, Schröder H. A paediatric case of Candida pericarditis and eosophagus stricture during treatment for acute lymphatic leukaemia. *Acta Oncol (Madr).* 2007;46(6):859-861. doi:10.1080/02841860601052745
76. 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. *Clinical Infectious Diseases.* 2016;62(4):e1-e50. doi:10.1093/cid/civ933
77. Schnabel RM, Linssen CF, Guion N, van Mook WN, Bergmans DC. Candida Pneumonia in Intensive Care Unit? *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1). doi:10.1093/ofid/ofu026
78. Kassner E, Kauffman S, Yoon J, Semiglia M, Kozinn P, Goldberg P. Pulmonary candidiasis in infants: clinical, radiologic, and pathologic features. *American Journal of Roentgenology.* 1981;137(4):707-716. doi:10.2214/ajr.137.4.707
79. Yilmaz E. Disseminated Pulmonary Candidiasis Complicating Hyperimmunoglobulin E (Job's) Syndrome. *J Thorac Imaging.* 2004;19(1):48-51. doi:10.1097/00005382-200401000-00010
80. Alsuhaibani M, Aldosari E, Rahim KA, Alzabli S, Alshahrani D. Fungal peritonitis in children on peritoneal dialysis at a tertiary care Centre. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):400. doi:10.1186/s12882-020-02014-1
81. Munshi R, Sethna CB, Richardson T, et al. Fungal peritonitis in the Standardizing Care to Improve Outcomes in Pediatric End Stage Renal Disease (SCOPE) Collaborative. *Pediatric Nephrology.* 2018;33(5):873-880. doi:10.1007/s00467-017-3872-4
82. Fierro JL, Prasad PA, Fisher BT, et al. Ocular Manifestations Of Candidemia In Children. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2013;32(1):84-86. doi:10.1097/INF.0b013e31826f547c
83. Sutcu M, Salman N, Akturk H, et al. Epidemiologic and microbiologic evaluation of nosocomial infections associated with Candida spp in children: A multicenter study from Istanbul, Turkey. *Am J Infect Control.* 2016;44(10):1139-1143. doi:10.1016/j.ajic.2016.03.056
84. Abdeljaleel OA, Alnadhari I, Mahmoud S, et al. Treatment of Renal Fungal Ball with Fluconazole Instillation Through a Nephrostomy Tube: Case Report and Literature Review. *American Journal of Case Reports.* 2018;19:1179-1183. doi:10.12659/AJCR.911113

85. Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, et al. Neonatal Candidiasis: Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Judgment. *Pediatrics*. 2010;126(4):e865-e873. doi:10.1542/peds.2009-3412
86. McCarthy MW, Kalasauskas D, Petraitis V, Petraitiene R, Walsh TJ. Fungal Infections of the Central Nervous System in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(3):e123-e133. doi:10.1093/jpids/pix059
87. Madney Y, Shalaby L, Elanany M, et al. Clinical features and outcome of hepatosplenic fungal infections in children with haematological malignancies. *Mycoses*. 2020;63(1):30-37. doi:10.1111/myc.13002
88. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, Stock F, Pizzo PA, Walsh TJ. Lysis—centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993;17(2):103-109. doi:10.1016/0732-8893(93)90020-8
89. Walsh T, Katragkou A, Chen T, Salvatore C, Roilides E. Invasive Candidiasis in Infants and Children: Recent Advances in Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Fungi*. 2019;5(1):11. doi:10.3390/jof5010011
90. Steinbach W. Pediatric Invasive Candidiasis: Epidemiology and Diagnosis in Children. *Journal of Fungi*. 2016;2(1):5. doi:10.3390/jof2010005
91. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the “Missing 50%” of Invasive Candidiasis: How Nonculture Diagnostics Will Improve Understanding of Disease Spectrum and Transform Patient Care. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(9):1284-1292. doi:10.1093/cid/cit006
92. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):490-526. doi:10.1128/CMR.00091-13
93. ARISOY ES, ARISOY AE, DUNNE WM. Clinical significance of fungi isolated from cerebrospinal fluid in children. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(2):128-133. doi:10.1097/00006454-199402000-00010
94. Hamula CL, Hughes K, Fisher BT, Zaoutis TE, Singh IR, Velegraki A. T2Candida Provides Rapid and Accurate Species Identification in Pediatric Cases of Candidemia. *Am J Clin Pathol*. 2016;145(6):858-861. doi:10.1093/ajcp/aqw063
95. Neely LA, Audeh M, Phung NA, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med*. 2013;5(182):182ra54. doi:10.1126/scitranslmed.3005377
96. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, et al. Performance of Candida Real-time Polymerase Chain Reaction, -D-Glucan Assay, and Blood Cultures in

the Diagnosis of Invasive Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(9):1240-1248. doi:10.1093/cid/cis200

97. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of Galactomannan Enzyme Immunoassay and (1,3) β -D-Glucan in Diagnosis of Invasive Fungal Infections: Low Sensitivity for *Aspergillus fumigatus* Infection in Hematologic Malignancy Patients. *J Clin Microbiol*. 2009;47(1):129-133. doi:10.1128/JCM.00506-08
98. Steinbach WJ. Blood-based Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Immunocompromised/Oncology Patients. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(9):1020-1022. doi:10.1097/INF.0000000000000797
99. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2006;43(1):25-31. doi:10.1086/504810
100. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008–2009). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010;68(3):278-283. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2010.06.015
101. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic Variations in Species Distribution and Echinocandin and Azole Antifungal Resistance Rates among *Candida* Bloodstream Infection Isolates: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol*. 2011;49(1):396-399. doi:10.1128/JCM.01398-10
102. Ben-Ami R, Olshtain-Pops K, Krieger M, et al. Antibiotic Exposure as a Risk Factor for Fluconazole-Resistant *Candida* Bloodstream Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2518-2523. doi:10.1128/AAC.05947-11
103. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, et al. *Candida* spp. with Acquired Echinocandin Resistance, France, 2004–2010. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(1):86-90. doi:10.3201/eid1801.110556
104. Eschenauer GA, Carver PL, Lin SW, et al. Fluconazole versus an echinocandin for *Candida glabrata* fungaemia: a retrospective cohort study. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;68(4):922-926. doi:10.1093/jac/dks482
105. Blyth CC, Chen SCA, Slavin MA, et al. Not Just Little Adults: Candidemia Epidemiology, Molecular Characterization, and Antifungal Susceptibility in Neonatal and Pediatric Patients. *Pediatrics*. 2009;123(5):1360-1368. doi:10.1542/peds.2008-2055
106. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US

- metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120452. doi:10.1371/journal.pone.0120452
107. 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):e327-e340. doi:10.1016/S1470-2045(14)70017-8
 108. Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing Rates of Invasive Candidiasis in Pediatric Hospitals Across the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(1):74-77. doi:10.1093/cid/cit679
 109. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(5):634-653. doi:10.1086/432579
 110. Abu El-Naaj I, Leiser Y, Wolff A, Peled M. The surgical management of rhinocerebral mucormycosis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2013;41(4):291-295. doi:10.1016/j.jcms.2012.03.019
 111. Biddeci G, Donà D, Geranio G, et al. Systemic Fusariosis: A Rare Complication in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Journal of Fungi*. 2020;6(4):212. doi:10.3390/jof6040212
 112. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br J Haematol*. 2012;158(2):249-255. doi:10.1111/j.1365-2141.2012.09156.x
 113. Groll AH, Pana D, Lanternier F, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e254-e269. doi:10.1016/S1470-2045(20)30723-3
 114. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2018;73(10):2860-2866. doi:10.1093/jac/dky244
 115. Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2012;106(10):1626-1637. doi:10.1038/bjc.2012.147

116. Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Clinical Practice Guideline for Systemic Antifungal Prophylaxis in Pediatric Patients With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(27):3205-3216. doi:10.1200/JCO.20.00158
117. Liu MJ, Huang WR, Yu L. [Secondary antifungal prophylaxis in hematological malignancy patients with previous invasive fungal disease]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2015;23(2):596-600. doi:10.7534/j.issn.1009-2137.2015.02.059
118. Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica*. 2010;95(10):1762-1768. doi:10.3324/haematol.2009.020073
119. Lemke A, Kiderlen AF, Kayser O. Amphotericin B. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2005;68(2):151-162. doi:10.1007/s00253-005-1955-9
120. Hamill RJ. Amphotericin B Formulations: A Comparative Review of Efficacy and Toxicity. *Drugs*. 2013;73(9):919-934. doi:10.1007/s40265-013-0069-4
121. Groll AH, Giri N, Petraitis V, et al. Comparative Efficacy and Distribution of Lipid Formulations of Amphotericin B in Experimental *Candida albicans* Infection of the Central Nervous System. *J Infect Dis*. 2000;182(1):274-282. doi:10.1086/315643
122. Mistro S, Maciel I d. M, de Menezes RG, Maia ZP, Schooley RT, Badaro R. Does Lipid Emulsion Reduce Amphotericin B Nephrotoxicity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(12):1774-1777. doi:10.1093/cid/cis290
123. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal Amphotericin B for Empirical Therapy in Patients with Persistent Fever and Neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 1999;340(10):764-771. doi:10.1056/NEJM199903113401004
124. Niwa T, Imagawa Y, Yamazaki H. Drug Interactions between Nine Antifungal Agents and Drugs Metabolized by Human Cytochromes P450. *Curr Drug Metab*. 2015;15(7):651-679. doi:10.2174/1389200215666141125121511
125. Wildfeuer A, Laufen H, Schmalreck AF, Yeates RA, Zimmermann T. Fluconazole: comparison of pharmacokinetics, therapy and *in vitro* susceptibility. *Mycoses*. 1997;40(7-8):259-265. doi:10.1111/j.1439-0507.1997.tb00230.x
126. Debruyne D, Ryckelynck JP. Clinical Pharmacokinetics of Fluconazole. *Clin Pharmacokinet*. 1993;24(1):10-27. doi:10.2165/00003088-199324010-00002

127. Ünal Yüksekönül A, Ertuğrul İ, Karagöz T. Fluconazole-associated QT interval prolongation and Torsades de Pointes in a paediatric patient. *Cardiol Young*. 2021;31(12):2035-2037. doi:10.1017/S1047951121001992
128. Poluzzi E, Raschi E, Motola D, Moretti U, de Ponti F. Antimicrobials and the Risk of Torsades de Pointes. *Drug Saf*. 2010;33(4):303-314. doi:10.2165/11531850-000000000-00000
129. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(4):348-359. doi:10.1056/NEJMoa061094
130. Maertens J, Boogaerts M. The place for itraconazole in treatment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005;56(suppl_1):i33-i38. doi:10.1093/jac/dki222
131. Schwartz S. Improved outcome in central nervous system aspergillosis, using voriconazole treatment. *Blood*. 2005;106(8):2641-2645. doi:10.1182/blood-2005-02-0733
132. Kim SH, Yim DS, Choi SM, et al. Voriconazole-related severe adverse events: clinical application of therapeutic drug monitoring in Korean patients. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(11):e753-e758. doi:10.1016/j.ijid.2011.06.004
133. Amanati A, Lotfi M, Manen R van, et al. Potential voriconazole associated posterior reversible leukoencephalopathy in children with malignancies: Report of two cases. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2021;27(2):498-504. doi:10.1177/1078155220941590
134. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant*. 2016;30(11):1377-1386. doi:10.1111/ctr.12834
135. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, et al. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and fluconazole against 4,169 clinical isolates of *Candida* spp. and *Cryptococcus neoformans* collected during 2001 and 2002 in the ARTEMIS global antifungal surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2004;48(3):201-205. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2003.09.008
136. Vicenzi EB, Cesaro S. Posaconazole in immunocompromised pediatric patients. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(7):543-553. doi:10.1080/14787210.2018.1490177
137. Ullmann AJ, Cornely OA, Burchardt A, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Posaconazole in Patients with Persistent Febrile Neutropenia or Refractory Invasive Fungal Infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50(2):658-666. doi:10.1128/AAC.50.2.658-666.2006

138. Clark N, Grim S, Lynch J. Posaconazole: Use in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(05):767-785. doi:10.1055/s-0035-1562902
139. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(8):1110-1122. doi:10.1093/cid/cis021
140. Efficacy and safety of caspofungin in children: systematic review and meta-analysis. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114(04). doi:10.5546/aap.2016.eng.305
141. Kyriakidis I, Tragiannidis A, Munchen S, Groll AH. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin Drug Saf*. Published online December 16, 2016:1-17. doi:10.1080/14740338.2017.1270264
142. Wiederhold NP, Lewis JS. The echinocandin micafungin: a review of the pharmacology, spectrum of activity, clinical efficacy and safety. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(8):1155-1166. doi:10.1517/14656566.8.8.1155
143. van Burik JAH, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al. Micafungin versus Fluconazole for Prophylaxis against Invasive Fungal Infections during Neutropenia in Patients Undergoing Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(10):1407-1416. doi:10.1086/422312
144. Chang YC, Lamichhane AK, Cai H, Walter PJ, Bennett JE, Kwon-Chung KJ. Moderate levels of 5-fluorocytosine cause the emergence of high frequency resistance in cryptococci. *Nat Commun*. 2021;12(1):3418. doi:10.1038/s41467-021-23745-1
145. Francis P, Walsh TJ. Evolving Role of Flucytosine in Immunocompromised Patients: New Insights into Safety, Pharmacokinetics, and Antifungal Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 1992;15(6):1003-1018. doi:10.1093/clind/15.6.1003
146. de Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(12):1813-1821. doi:10.1086/588660
147. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, et al. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(1):51-53. doi:10.1128/AAC.37.1.51
148. Filioti J, Spiroglou K, Roilides E. Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1272-1283. doi:10.1007/s00134-007-0672-5

149. Tüfekçi Ö, Yılmaz Bengo Ş, Demir Yenigülbüz F, et al. Management of Invasive Fungal Infections in Pediatric Acute Leukemia and the Appropriate Time for Restarting Chemotherapy. *Turkish Journal of Hematology*. 2015;32(4):329-337. doi:10.4274/tjh.2014.0035
150. Baytan B, Güneş AM, Çelebi S, Günay Ü. Invasive fungal diseases in children with hematologic disorders. *Turk J Haematol*. 2009;26(4):190-196.
151. Kaya Z, Gursel T, Kocak U, Aral YZ, Kalkanci A, Albayrak M. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(4):470-475. doi:10.1002/pbc.21868
152. Olivier-Gougenheim L, Rama N, Dupont D, et al. Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Children: Novel Insight Following a National Study. *J Pediatr*. 2021;236:204-210. doi:10.1016/j.jpeds.2021.05.016
153. Dvorak CC, Fisher BT, Esbenshade AJ, et al. A Randomized Trial of Caspofungin vs Triazoles Prophylaxis for Invasive Fungal Disease in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021;10(4):417-425. doi:10.1093/jpids/piaa119
154. Doan TN, Kirkpatrick CMJ, Walker P, et al. Primary antifungal prophylaxis in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre audit. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;71(2):497-505. doi:10.1093/jac/dkv343
155. Yigit M, Arman Bilir Ö, Kanik Yüksek S, Kaçar D, Özbek NY, Yaralı HN. Antifungal Therapy in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-center Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(3):e653-e657. doi:10.1097/MPH.0000000000002297
156. Supatharawanich S, Narkbunnam N, Vathana N, et al. INVASIVE FUNGAL INFECTION IN CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA AND SEVERE APLASTIC ANEMIA. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021039. doi:10.4084/MJHID.2021.039
157. Jantunen E, Ruutu P, Niskanen L, et al. Incidence and risk factors for invasive fungal infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(8):801-808. doi:10.1038/sj.bmt.1700737
158. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(8):1042-1051. doi:10.1086/597395
159. Tan BH, Low JGH, Chlebicka NL, et al. Galactomannan-guided preemptive vs. empirical antifungals in the persistently febrile neutropenic patient: a

prospective randomized study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2011;15(5):e350-e356. doi:10.1016/j.ijid.2011.01.011

160. Fisher BT, Zaoutis T, Dvorak CC, et al. Effect of Caspofungin vs Fluconazole Prophylaxis on Invasive Fungal Disease Among Children and Young Adults With Acute Myeloid Leukemia. *JAMA*. 2019;322(17):1673. doi:10.1001/jama.2019.15702
161. Bui A, Nguyen V, Hsu C, Hyde B, Simms-Waldrup T. Invasive Fungal Infections While on Voriconazole, Liposomal Amphotericin B, or Micafungin for Antifungal Prophylaxis in Pediatric Stem Cell Transplant Patients. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2019;24(3):220-226. doi:10.5863/1551-6776-24.3.220



8. EKLER

Ek- 1: Etik Kurul Onayı:

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr.Nurşen BELET
Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	gonek@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	6996-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Lösemili Çocuklarda Primer Antifungal Profilaksi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Nurşen BELET Çocuk Enfeksiyon B.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ		Karar No:2022/09-22	Tarih:09.03.2022		
		Prof.Dr.Nurşen BELET'in sorumlusu olduğu "Lösemili Çocuklarda Primer Antifungal Profilaksi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.			
ÇALIŞMA ESASI		ETİK KURUL BİLGİLERİ Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
ETİK KURUL ÜYELERİ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Emel Çalıkoğlu (Başkan Yardımcısı)	Preventif Onkoloji	Onkoloji Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	Katılamadı
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoglu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Aliye Akcalı	Periodontoloji	Diş Hekimliği Fakültesi	Kadın	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐ H ☒	Katılamadı
Dr.Öğr.Üyesi Özlenen Şimşek Papur	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐ H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç Yüksel	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐ H ☒	

Ek 2: Veri Toplama Formu

LÖSEMİLİ ÇOCUKLARDA PRİMER ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ KULLANIMININ RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

VERİ TOPLAMA FORMU

Hasta No:

Yaş:

Cinsiyet:

Tanı:

Lösemi risk grubu:

Tanı yaşı:

İzlem süresi:

İnvaziv fungal enfeksiyon risk faktörleri:

Santral venöz katater kullanımı:

Uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı:

Nötropeni ve uzamış nötropeni varlığı:

Total parenteral nutrisyon kullanımı:

Primer profilaksi amaçlı kullanılan antifungal ajan:

Kullanılan antifungal ajanın veriliş yolu:

Kullanılan antifungal ajanın dozu:

Kullanılan antifungal ajanın kullanım süresi:

Hastaya ampirik antifungal tedavi başlandı mı?

Başlandıysa antifungal profilaksinin kaçınıcı gününde başlandı?

Başlandıysa hangi ajan tercih edildi:

Hastaya preemtif tedavi başlandı mı?

Başlandıysa antifungal profilaksinin kaçınıcı gününde başlandı?

Başlandıysa hangi ajan tercih edildi

Hastada invaziv fungal enfeksiyon gelişti mi?

-Kanıtlanmış -Olası -Şüpheli

İnvaziv fungal enfeksiyon antifungal profilaksinin kaçınıcı gününde gelişti?

İnvaziv fungal enfeksiyon için hangi tedavi başlandı:

İnvaziv fungal enfeksiyon gelişen olguda görüntüleme bulguları:

İnvaziv fungal enfeksiyon gelişen olguda kültür bulguları:

İnvaziv fungal enfeksiyon gelişen olguda doku tanısı bulguları:

İnvaziv fungal enfeksiyon gelişen olguda galaktomannan düzeyi:

Kan GM: BAL GM: Doku GM: BOS GM:

İnvaziv fungal enfeksiyon tanısı alan hasta izlemde persiste, refrakter veya relaps İFE olarak değerlendirildi mi?

İnvaziv Enfeksiyon Gelişen Hastalarda Mortalite

30 günlük:

90 günlük:

Antifungal Profilaksi Ajanı Nedenli Yan Etki Gelişti mi?

Antifungal Profilaksi Ajanı Kesildi mi?

Nedeni:

