



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA İNVAZİF MANTAR ENFEKSİYONLARI:
KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ VE PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Azer KARAMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2024**



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLARDA İNVAZİF MANTAR ENFEKSİYONLARI:
KLİNİK ÖZELLİKLER, TEDAVİ VE PROGNOZUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Azer KARAMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ

ANKARA

2024

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Ali Bülent Cengiz danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Azer KARAMAN

TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimde tüm samimiyeti ve içtenliğiyle her daim yanımda olan, bilgisini ve becerisini benden esirgemeyen, akademik anlamda her daim bana öncülük eden, en zor zamanlarında dahi bana zaman ayıran, her daim ve her koşulda kendime örnek alacağım tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ali Bülent Cengiz'e;

Tez sürecim boyunca her daim yanımda hissettiğim, desteklerini benden esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda çalışan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Yasemin Özsüreççi ve Doç. Dr. Kübra Aykaç'a; süreç boyunca sıkça yardımlarına başvurduğum Uzm. Dr. Perihan Tunçbilek ve Uzm. Dr. Sare İlbay'a; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine; uzmanlık eğitimim boyunca daima yanımda olan, iyi ve kötü birçok anı paylaştığım ve her zaman desteklerini hissettiğim tüm uzman, asistan, hemşire, biyolog ve klinik personeli arkadaşlarıma;

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak her daim yanımda olan, tez sürecimde sıkça ihmal ettiğim, moral ve motivasyon kaynaklarım değerli eşim Sibel Karaman'a ve sevgili kızım Vera'ya sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

KARAMAN Azer, Çocuklarda invazif mantar enfeksiyonları: Klinik özellikler, tedavi ve prognozun değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. İnvazif mantar hastalığı (İMH), bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Hastalarda önemli klinik etkileri bulunmasına rağmen, ülkemizde çocuklarda invazif mantar enfeksiyonları ilgili çalışma çok azdır. Zaman içinde invazif mantar hastalığına bağlı mortalite oranının ve neden olan mantarların ve türlerinin belirlenmesi merkezlerin kendi verilerini oluşturması ve sürveyans çalışmalarının sürdürülmesi açısından çok önemlidir. Bu çalışmada 12 yıllık sürede merkezimizde izlenen çocuk hastalarda invazif mantar hastalığının klinik özelliklerinin, radyolojik özelliklerinin, risk faktörlerinin, prognozlarının ortaya konması ve mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ek olarak, mantar (maya ve küf) türlerinin dağılımı, antifungal direnci bulunan mantar suşları ve kullanılan antifungal ilaçların belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu doğrultuda, 2010-2022 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde invazif mantar hastalığı tanısı ile takip edilmiş, 1 ay-18 yaş aralığındaki çocuk hastaların demografik, laboratuvar, hastalık ve tedavi seyirlerine ilişkin özellikleri retrospektif olarak analiz edildi. İnvazif mantar hastalığına sahip toplam 254 çocuk hastaya ulaşıldı. Hastalar, Avrupa Kanser/İnvazif Fungal Enfeksiyonlar Araştırma ve Tedavi Ortak Grubu ve Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikozlar Çalışma Grubu ve Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikozlar Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu tarafından yayınlanan 2019 güncellemesinde belirtilmiş “kesin”, “muhtemel” ve “olası” invazif mantar hastalığı sınıflaması kullanılarak gruplandırıldı. İki yüz elli dört hastanın 167 tanesi (%65,7) maya mantarı enfeksiyonu, 87 tanesi (%34,3) küf mantarı enfeksiyonu tanısı almıştı. Yüz yetmiş hastanın (%66,9) tanı kategorisi kesin, 61 hastanın (%24) olası, 23 hastanın (%9,1) muhtemeldi. Yüz altmış altı hasta (%65,3) kandida, 79 hasta (%31,1) aspergillus, 6 hasta (%2,4) mucorales, 2 hasta (%0,8) fusarium, 1 hasta (%0,4) malassezia enfeksiyonu tanısı almıştı. Altta yatan en sık hastalık maya grubunda genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6), küf grubunda ALL (%23)'ydi. Tanı anında küf hasta grubunda nötropeni görülme oranı (%58,6) ve CRP değeri (11,72±11,79 mg/dl) daha yüksekti (p<0,05). Kesin aspergillus enfeksiyonu olan hastalarda galaktomannanın sensitivitesi %33,3 (13/39) olarak saptandı. Toraks BT bulgusu pozitif olan 67 hastadan 61 (%91) hastada en az bir nodül görülmüştü. Kraniyal MRG'de invazif fungal enfeksiyon tutulumu saptanan hastalarda en sık radyolojik bulgu hemorajik infarkt (%40) paterniydi. İki yüz elli dört hastadan 39'unda 40 aspergillus tespit edilmişti. En sık tespit edilen *Aspergillus fumigatus* (%47,5)'tu. Yüz altmış üç hastada 169 kandida izole edilmişti. En sık tespit edilen *C. albicans* (%45) tı. Maya hasta grubunda flukonazol (%38,2), kaspofungin (%56,9) kullanım oranları daha yüksek, küf hasta grubunda amfoterisin-B (%85,1), vorikonazol (%59,8), mikafungin (%3,4), kombine kullanım (%65,5) oranı daha yüksekti (p<0,05). Elli altı (%22) hastanın tedavisi ölüm nedeni ile, 2 (%0,8) hastanın tedavisi diğer nedenlerle tamamlanamamıştı. Mortalite oranımız maya grubunda %15,6, küf grubunda %34,5'ti. Küf grubu hastalarda tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanlarda tanı anında CRP değeri daha yüksekti (p<0,05). 15 hastada 18 antifungal ajana direnç saptandı. En sık direnç saptanan antifungal ajan flukonazol (%61,1)'dü. Tanı öncesi son 28 günde maya grubunda üriner kateter (%12,0), invazif mekanik ventilasyon (%26,9), cerrahi girişim (%26,3), yoğun bakım yatışı (%31,7), bakteriyel enfeksiyon (%46,7), santral kateter (%82,0) varlığı, küf hasta grubunda immünsupresif tedavi (%69) alma ve nötropeni (%56,3) görülme oranı anlamlı olarak daha yüksekti (p<0,05). Tüm grupta 7 günlük sağ kalım oranı %95,7, 30 günlük sağ kalım oranı %83,1'di. Küf ve maya grubunda tanı anında sepsis bulunmayanlarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (p<0,05). Maya grubunda invazif mekanik ventilasyon uygulanmayan, santral kateteri olmayan ve kinolon kullanımı bulunmayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (p<0,05). Küf grubunda kinolon kullanımı bulunmayan ve immünsupresif tedavi almayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (p<0,05). Maya grubunda otuzuncu gün hayatta olmayanlarda tanı öncesi hastanede yatış süresi daha yüksekti (42,35 gün) (p<0,05).

Anahtar kelime: İnvazif mantar enfeksiyonları, maya, küf, çocuk

ABSTRACT

Azer Karaman, Evaluation of clinical characteristics, treatment, and prognosis in invasive fungal infections in children. Specialist Thesis, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, 2024. Invasive fungal diseases is one of leading causes of morbidity and mortality in immunocompromised children. Despite its clinical significance, very few studies have been conducted on invasive fungal infections in children in our country. It is crucial to determine the mortality rate associated with invasive fungal diseases, the fungi and species causing it, as centers generate their own data and continue surveillance studies. This study aims to determine the clinical characteristics, radiological features, risk factors, prognosis, and factors influencing mortality in children observed in our center over a 12-year period. Furthermore, determining distribution of fungal species (yeast or mold), antifungal-resistance species and identification of antifungal drugs used were aimed. For this purpose, demographic, laboratory, disease and treatment course characteristics of pediatric patients with invasive fungal disease (aged 1 month to 18 years), who were followed up at Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital between years 2010 and 2022 were retrospectively analyzed. A total of 254 pediatric patients with invasive fungal disease were identified. Patients were categorized based on classification of invasive fungal diseases as "proven", "probable" and "possible", according to the criteria specified by the European Confederation of Medical Mycology and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium of the European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group, as well as the 2019 update from the National Allergy and Infectious Diseases Institute Fungal Diseases Working Group. Among 254 patients, 167 patients (65.7%) were diagnosed with invasive yeast infection, while 87 patients (34.3%) had invasive mold infection. 170 patients (66.9%) were categorized as "proven", 61 patients (24%) as "probable" and 23 patients (9.1%) as "possible". 166 patients (65.3%) had candida, 79 patients (31.1%) had aspergillus, 6 patients (2.4%) had mucorales, 2 patients (0.8%) had fusarium, and 1 patient (0.4%) had malassezia infection. The most common underlying disease in the yeast group was genitourinary system anomaly or disease (15.6%), while in the mold group, it was acute lymphoblastic leukemia (23%). At diagnosis, neutropenia (58.6%) was more prevalent and the CRP value was higher (11.72 ± 11.79 mg/dl, $p < 0.05$) in patients with invasive mold infection. The sensitivity of galactomannan in patients with confirmed aspergillus infection was determined to be 33.3% (13/39). Among 67 patients with a positive thoracic CT scan, nodules were observed in at least one in 61 patients (91%). In patients with radiologically proven central nervous system involvement of disease with cranial MRI, most common radiological finding was hemorrhagic infarction (40%). Forty different species of Aspergillus species were detected in 39 patients (15.3%); with Aspergillus fumigatus being the most commonly identified (47.5%). 169 different species of candida were isolated from 163 patients; C. albicans was the most prevalent among them (45%). In the yeast patient group, fluconazole (38.2%) and caspofungin (56.9%) were preferred, whereas in the mold patient group, amphotericin-B (85.1%), voriconazole (59.8%), micafungin (3.4%), and combined usage (65.5%) rates were higher ($p < 0.05$). The treatment of 56 patients (22%) was discontinued due to death, and the treatment of 2 patients (0.8%) was not completed due to other reasons. Mortality rate was 15.6% in the yeast group and 34.5% in the mold group. Among patients with invasive mold disease, those in whom treatment could not be completed due to death, had a higher CRP value at diagnosis ($p < 0.05$). Resistance to 18 antifungal agents was found in 15 patients. The highest prevalence of antifungal resistance was observed with fluconazole (61.1%), compared to other antifungal agents. In the 28 days prior to diagnosis, higher incidences of central catheter presence (82.0%), urinary catheter presence (12.0%), past invasive mechanical ventilation (26.9%), past surgery (26.3%), admission to the intensive care unit (31.7%) and bacterial infection (46.7%) were observed in the yeast group. Conversely, patients with invasive mold infection showed significantly greater recent use of immunosuppressive therapy (69%) and a higher incidence of neutropenia (56.3%) ($p < 0.05$). The 7-day survival rate for the entire group was 95.7%, while the 30-day survival rate was 83.1%. The survival rate after 30 days was higher in patients who were not septic at the time of diagnosis, both in the mold and yeast groups ($p < 0.05$). In the yeast group, patients without a history of mechanical ventilation or quinolone treatment or central catheter presence had significantly higher survival rates after 30 days ($p < 0.05$). In the mold group, patients without a history of immunosuppressive or quinolone treatment had significantly higher survival rates after 30 days ($p < 0.05$). Among yeast group, patients who did not survive into 30th day had a significantly longer pre-diagnosis hospitalization (42.35 days; $p < 0.05$).

Keywords: Invasive fungal diseases, yeast, mold, children

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. İnvazif Mantar Hastalığının Genel Özellikleri, Risk Faktörleri ve Epidemiyolojisi	2
2.2. Çocuklarda İnvazif Kandida Enfeksiyonları	3
2.2.1. Mikroorganizma	3
2.2.2. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Klinik Tipler	4
2.2.3. Patogenez	5
2.2.4. İnvazif Kandida Enfeksiyonunun Klinik Tipleri	6
2.2.5. Tanı ve Tanı Testleri	13
2.3. Çocuklarda İnvazif Aspergillus Enfeksiyonları	19
2.3.1. Mikroorganizma ve Patogenez	19
2.3.2. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Klinik Tipler	20
2.3.3. İnvazif Aspergillus Enfeksiyonunun Klinik Tipleri	21
2.3.4. Tanı ve Tanı Testleri	31
2.4. Çocuklarda Mukormikoz (Zigomikoz)	38
2.4.1. Mikrobiyoloji	38
2.4.2. Epidemiyoloji	38
2.4.3. Risk Faktörleri	39
2.4.4. Klinik Bulgular	39
2.4.5. Tanı	40
2.5. Fusarium Enfeksiyonları	42

2.5.1. Mikroorganizma, Epidemiyoloji ve Risk faktörleri	42
2.5.2. Klinik	43
2.5.3. Tanı	44
2.6. İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisi	45
2.6.1. İnvazif Kandidiyaz Tedavisi	45
2.6.2. İnvazif Aspergillus Tedavisi	50
2.6.3. Mukormikoz Enfeksiyonlarında Tedavi	54
2.6.4. İnvazif Fusarium Enfeksiyonlarında Tedavi	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM	56
3.1. Çalışma Planı	56
3.2. Tanımlar ve Çalışma Değişkenleri	56
3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri	60
3.4. Dışlama Kriterleri	62
3.5. İstatistiksel Yöntemler	63
4. BULGULAR	64
4.1. Demografik Bilgiler ve Ölçümlerin Betimsel İstatistikleri	64
4.2. Tanı Gruplamalarının Dağılımı	66
4.3. Tanıların Dağılımı	67
4.4. Altta Yatan Hastalık Bilgilerinin Dağılımı	70
4.5. Klinik ve Laboratuvar Bilgilerinin Dağılımı	73
4.6. Profilaksi Bilgilerinin Dağılımı	74
4.7. Radyolojik Bulgular	76
4.7.1. Toraks BT Bilgileri	76
4.7.2. Toraks MRG/Paranasal MRG/Abdominal MRG/Paranasal BT/Abdominal BT/ Kraniyal BT Bilgileri	78
4.7.3. Kraniyal MRG Bilgileri	79
4.7.4. Abdominal Ultrasonografi Bilgileri	80
4.7.5. Ekokardiyografi Bilgilerinin Dağılımı	81
4.8. Tutulum Bölgelerinin Dağılımı	81
4.9. Fungal Ajanların Dağılımı	83
4.10. Fungal Ajanların İzole Edilme Yerleri	86
4.11. Tedavi Bilgilerinin Dağılımı	88

4.12. Duyarlı Olduğu Antifungal Kullanma ve Başlanma Zamanı	94
4.13. Tedavi Sonucu Bilgilerinin Dağılımı	96
4.14. İlaç Direnci Bilgilerinin Dağılımı	101
4.15. Antifungal Tedavi ile Birlikte Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı	103
4.16. Risk Faktörlerinin Dağılımı	104
4.17. Sağkalım Bilgileri	108
5. TARTIşMA	115
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	135
7. KAYNAKLAR	144
8. EKLER	
EK 1. Veri Toplama Formu	
EK 2. Etik Kurul Kararı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

A.	: Aspergillus
ABPA	: Alerjik Bronkopulmoner Aspergilloz
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	: Akut Myeloid Lösemi
BAL	: Bronkoalveoler lavaj
BDG	: (1-3)- β - D -glukan
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C.	: Candida
CDC	: Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
CRP	: C- Reaktif Protein
DTA	: Derin Trakeal Aspirasyon
ECIL-8	: Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı-8
EKO	: Ekokardiyografi
EORTC/MSG	: Avrupa Kanseri/İnvazif Fungal Enfeksiyonlar Araştırma ve Tedavi Ortak (Kooperatif) Grubu ve Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikozyt Çalışma Grubu
EORTC/MSGERC	: Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikozyt Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu
ESCMID/EFISG	: Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği/Avrupa Mantar Enfeksiyonu Çalışma Grubu
EUCAST	: Avrupa Antimikrobial Duyarlılık Testleri Komitesi
EVD	: Ekstraventriküler Drenaj
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
FP	: Fungal Peritonit
GM	: Galaktomannan
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HD	: Hemodiyaliz
HKHN	: Hematopoietik Kök Hücre Nakli

HSK	: Hepatosplenik Kandidiyaz
IDSA	: Amerika Birleşik Devletleri Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
İA	: İnvazif Aspergilloz
İAE	: İnvazif Aspergillus Enfeksiyonu
İFS	: İnvazif Fungal Sinüzit
İFS	: İnvazif Fungal Sinüzit
İK	: İnvaziv Kandidiyaz
İKE	: İnvazif Kandida Enfeksiyonu
İME	: İnvazif Mantar Enfeksiyonları
İMH	: İnvazif Mantar Hastalığı
İMV	: İnvazif Mekanik Ventilasyon
İPA	: İnvazif Pulmoner Aspergillus
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KEE	: Kandida Enfektif Endokarditi
KGH	: Kronik Granülomatöz Hastalık
Kob	: Koloni Oluşturan Birim
MNS	: Mutlak Nötrofil Sayısı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	: Periton Diyalizi
SSS	: Santral sinir Sistemi
SSSK	: Santral sinir Sistemi Kandidiyazı
TPN	: Total Parenteral Nutrisyon
USG	: Ultrasonografi
VP	: Ventrikülo Peritoneal

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
4.1.	Hasta gruplamalarının dağılımı.	67
4.2.	Aspergillus grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları.	82
4.3.	Mucorales grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları.	82
4.4.	Kandida grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları.	83
4.5.	Tespit edilen aspergillus türleri ve hasta sayısı.	84
4.6.	Kandida türleri ve tespit edilen hasta sayısı bilgileri.	85
4.7.	Tespit edilen hasta sayısı ve mucorales, malassezia, fusarium bilgileri.	86
4.8.	Kullanılan ilaç ve kullanan hasta sayısı bilgileri.	89
4.9.	Sağkalım bilgilerinin dağılımı	108

TABLOLAR

4.1.	Cinsiyet dağılımı.	64
4.2.	Cinsiyet ve invazif mantar enfeksiyonu ilişkisi.	64
4.3.	Tanı yaşı, tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre.	65
4.4.	Tanı yaşı, tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre açısından mantar gruplarının karşılaştırılması.	65
4.5.	Tanı öncesi hastanede yatış dağılımı.	66
4.6.	Tanı öncesi hastanede yatış süresi.	66
4.7.	Mantar gruplarına göre tanı öncesi hastanede yatış süresi.	66
4.8.	Hasta gruplamalarının dağılımı.	67
4.9.	Maya grubu tanı dağılımı.	68
4.10.	Küf grubu tanı dağılımı.	69
4.11.	Altta Yatan Hastalık Bilgilerinin Dağılımı.	71
4.12.	Altta yatan hastalık ve mantar grubu ilişkisi.	72
4.13.	Ateş, nötropeni ve sepsis bilgilerinin dağılımı.	73
4.14.	Ateş, sepsis, nötropeni ve mantar ilişkisi.	73
4.15.	CRP değerleri.	74
4.16.	CRP ve mantar grupları karşılaştırması.	74
4.17.	Galaktomannan pozitiflik dağılımı.	74
4.18.	Profilaksi bilgilerinin dağılımı.	75
4.19.	Profilaksi ve mantar ilişkisi.	76
4.20.	Tek radyolojik patern saptanan hastaların toraks BT bilgilerinin dağılımı.	77
4.21.	Birden fazla radyolojik patern saptanan hastaların toraks BT bilgilerinin dağılımı.	78
4.22.	Toraks MRG/Paranasal MRG/Abdominal MRG/Paranasal BT/Abdominal BT/ Kraniyal BT Bilgilerinin Dağılımı.	79
4.23.	Tanı kategorisi ve kraniyal MRG bilgilerinin dağılımı.	80
4.24.	Tanı kategorileri ve ultrasonografi bulguları.	80
4.25.	Tanı kategorisi ve EKO bilgileri.	81
4.26.	Maya grubunda tanı dağılımı, hasta sayısı ve izole edilen yer bilgileri.	87
4.27.	Küf grubunda tanı dağılımı, hasta sayısı ve mantarın izole edildiği yer bilgileri.	88
4.28.	Kullanılan ilaç ve kullanan hasta sayısı bilgileri.	89

4.29.	Kullanılan ilaç ve kullanan hasta sayısı bilgileri ile mantar grubu ilişkisi.	90
4.30.	Tedavi süresi, kombine tedavi süresi ve antifungal kullanım süreleri.	91
4.31.	Tedavi süresi, kombine tedavi süresi ve antifungal kullanım sürelerinin mantar gruplarına göre karşılaştırılması.	92
4.32.	Tedavi sürelerinin kandida alt gruplarına göre karşılaştırılması.	92
4.33.	Kandida grubunda az sayıda saptanan tanıların tedavi süreleri ve tedavi sonuçları.	93
4.34.	Tedavi sürelerinin küf alt gruplarına göre karşılaştırılması.	93
4.35.	İstatistiğe dahil edilmeyen bazı hastaların tedavi süreleri ve tedavi sonuçları.	94
4.36.	Duyarlı olduğu antifungal kullanma ve başlanma zamanı.	95
4.37.	Duyarlı olduğu antifungal kullanma ve başlanma zamanı ile mantar ilişkisi.	96
4.38.	Tedavi sonucu bilgilerinin dağılımı.	96
4.39.	Tedavi sonucu bilgilerinin dağılımı ve mantar ilişkisi.	97
4.40.	Maya alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi.	98
4.41.	Küf alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi.	99
4.42.	Aspergillus alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi.	100
4.43.	Nötropeni ve tedavi sonucu ilişkisi.	100
4.44.	Profilaksi ile tedavi sonucu ilişkisi.	101
4.45.	CRP'nin tedavi sonucuna göre karşılaştırılması.	101
4.46.	İlaç direnci bilgilerinin dağılımı.	102
4.47.	Fungal etken ve direnç saptanan ilaç bilgileri.	102
4.48.	Antifungal tedavi ile birlikte kullanılan antibiyotiklerin dağılımı.	103
4.49.	Antifungal tedavi ile birlikte kullanılan antibiyotikler ve mantar ilişkisi.	104
4.50.	Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan immünsupresif tedaviler.	105
4.51.	Tanı öncesi son 28 gün içerisindeki risk faktörleri.	105
4.52.	Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan antibiyotikler.	105
4.53.	Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan immünsupresif tedaviler ve mantar ilişkisi.	106
4.54.	Tanı öncesi son 28 gün içerisindeki risk faktörleri ve mantar ilişkisi.	107
4.55.	Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan antibiyotikler ve mantar ilişkisi.	108
4.56.	Sağkalım bilgilerinin dağılımı	108
4.57.	Sağkalım ve mantar ilişkisi.	109
4.58.	Sağkalım ve ateş, sepsis, nötropeni ilişkisi.	110

4.59.	Sağkalım ve üreme veya histopatolojide veya biyopside gösterme ile antifungal başlanma ilişkisi.	111
4.60.	Mayalar grubunda sağkalım ve risk faktörleri ilişkisi.	111
4.61.	Küf grubunda sağkalım ve risk faktörleri ilişkisi.	112
4.62.	Sağkalım ve tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan antibiyotikler arasındaki ilişki.	113
4.63.	Sağkalım ve tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan immüsupresif tedaviler arasındaki ilişki.	114
4.64.	Sağkalım ve tanı öncesi hastanede yatış süresi arasındaki ilişki.	114

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnvazif mantar enfeksiyonları özellikle bağışıklığı baskılanmış ve hastanede yatan çocuklar ve yetişkinlerde önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Son yıllarda, immünsupresif ilaçların kullanımının yaygınlaşması ve immün yetmezliği olan hastaların daha uzun süre yaşatılması ile ilgili uygulamalar nedeniyle risk altındaki pediatrik hastalarda önemli bir artış olmuştur. İnvazif mantar hastalıklarının erken teşhisi ve tedavisi daha iyi sonuçlar ile ilişkilidir.

Bu çalışmada hastanemizde invazif mantar enfeksiyonu tanısı alan hastaların risk faktörlerinin, klinik özelliklerinin, tedavi ve prognozlarının, antifungal ilaç dirençlerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi klinik tecrübenin geliştirilmesi, muhtemel iyileştirme çözümlerinin tespiti ve uygulanabilmesi için gerekli yöntemlerin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnvazif Mantar Hastalığının Genel Özellikleri, Risk Faktörleri ve Epidemiyolojisi

İnvazif mantar hastalığı (İMİH), bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Son yıllarda immünespresif ilaçların kullanımının yaygınlaşması ve immün yetmezliğe sahip hastalarda yaşam oranlarının artması nedeniyle risk altındaki pediatrik hastalarda önemli bir artış olmuştur (1,2). İMİH'nin ortaya çıkmasına organ nakli, kronik akciğer hastalıkları gibi kronik bozukluklar, immünespresif tedaviler, sık hastaneye yatış ve invazif müdahalelerin sayısındaki artış, HIV salgını dahil olmak üzere birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Bağışıklığı normal olan kişilerde İMİH'ye yatkınlık oluşturan faktörlerin etkisiyle İMİH gelişebilmektedir. Farklı bölgelerdeki çalışmalar İMİH'nin insidansının 100.000'de 14,1 ile 27,2 vaka arasında değiştiğini ve hem yüksek morbidite hem de mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Her yıl 2.000.000'dan fazla insanın hayatı tehdit eden mantar enfeksiyonlarından etkilendiği ve bununda muazzam bir küresel hastalık yükü yarattığı bildirilmektedir (3). Bin dokuz yüz seksenlerin başlarından bu yana mantarlar, özellikle bağışıklık sistemi zayıf olanlar ve altta yatan ciddi hastalık nedeniyle hastaneye yatırılanlar arasında insan hastalıklarının ana nedenleri olarak ortaya çıkmıştır (4).

İnvazif mantar enfeksiyonları (İME'ler), çocukluk yaş grubunda özellikle hematolojik maligniteleri olanlar, bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar, hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) ve solid organ nakli alıcısı olanlarda, uzun süreli tedavi gerektiren immün sistemi baskılanmışlarda giderek daha fazla tanınan çeşitli maya veya küf mantarları ile gelişen enfeksiyonlardır (5). Son elli yıl içinde birincil ve ikincil bağışıklık yetersizliği olan çocukların sayısında artış olması nedeniyle çocuklarda invazif mantar enfeksiyonlarının arttığı görülmektedir. İmmün sistemi immatür olan prematüre yenidoğanların yaşatılması için uygulanan tedavi ve destek hizmetleri, kanserli çocuklardaki daha yoğun kemoterapi rejimleri, kemik iliği ve solid organ nakli endikasyonlarının artması, immün yetmezlikli çocukların daha uzun sürelerle yaşatılması mantar enfeksiyonlarına duyarlı çocukların oranını artırmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda bir invazif mantar

enfeksiyonu yüksek morbidite ve mortalite ile sonuçlanabileceğinden mümkün olan en erken zamanda tanı konulması ve uygun antifungal tedaviye başlanması zorunludur (6).

İnvazif mantar hastalığında en sık izole edilen ajanlar kandida türleri ve aspergillus türleridir (7). Maya mantarları grubunda sınıflandırılan kandida türleri, kandidemi ve invazif kandidiyazisin diğer formlarına yol açarlar ve çocuk hastalar arasında invazif mantar hastalığının önde gelen nedeni olmaya devam etmektedirler (2,8). Kandida ve aspergillus çocuklarda invazif mantar enfeksiyonlarından sorumlu en yaygın ajanlardır. Yüksek mortalite ve morbidite oranının yanı sıra yüksek sağlık hizmeti maliyetleriyle de ilişkilidirler. Çocuklarda invazif kandida enfeksiyonu (İKE) invazif aspergillus enfeksiyonu (İAE)'nden beş kat daha sık görülür. Kandida çocuklarda sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında rol oynayan üçüncü en yaygın ajandır. İAE hematolojik maligniteler ve solid tümörlerle daha sık ilişkilidir (9). Aspergillus türleri ve "Mucorales" ailesinden (örneğin *Mucor* türleri ve *Rhizopus* türleri) organizmalar invazif küf hastalığının önde gelen nedenleridir (2,10). *Zygomycetes*, *Fusarium*, *Acremonium* ve *Scedosporium* türleri gibi diğer filamentöz mantarlar; *Trichosporon* türleri, *Malassezia* türleri ve dematiaceous gibi maya benzeri mantarlar da invazif enfeksiyonlara neden olabilmektedir (7).

2.2. Çocuklarda İnvazif Kandida Enfeksiyonları

2.2.1. Mikroorganizma

Kandida cinsi; tek hücreli, tomurcuklanarak çoğalan, gerçek/yalancı hifler oluşturabilen maya morfolojisinde mantarlardan oluşur. Kandida cinsindeki mayalar; mantarlar evreninin, Deuteromycota (fungi imperfecti) bölümünde, Blastomycetes sınıfında, Criptococcoceae ailesi içinde sınıflandırılmaktadır. Kandida cinsi kendi içinde yaklaşık 200 civarında türü barındırmaktadır (11,12). Kandida türleri 4-6 µm boyutlarında, ince duvarlı, tomurcuklanarak üreyen oval veya yuvarlağımsı hücrelerdir. Organizmada genellikle tek hücreli olarak bulunurlar ancak bazı durumlarda yalancı hif (psödohif) oluştururlar. Bunlar arasında; blastokonidyum ve yalancı hif yanında gerçek hifler de oluşturarak dimorfik özellik gösteren tür olan *Candida albicans*, insanlardan en sık izole edilen kandida türüdür (12).

2.2.2. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Klinik Tipler

Kandida insanlarda sıklıkla mukozal ve sistemik enfeksiyonlara neden olan diploid bir mantardır. Organizma hem insanlarda hem de hayvanlarda normal bir flora elemanı olarak bulunur ancak fırsatçı hale gelerek ölümcül enfeksiyonlara neden olabilir. Kandida türleri birçok farklı anatomik bölgeye kolonize olabilir. Kommensal mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların çoğunluğu endojen kolonizasyondan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte hastane çalışanları, hastane atmosferi ve kateterler gibi biyofilmle kontamine olmuş invazif cihazlar yoluyla bulaşan enfeksiyonlar gibi ekzojen kontaminasyon da meydana gelebilir. Kandidanın neden olduğu enfeksiyonlar yüzeysel ve sistemik (derin ve yaygın) enfeksiyon olarak sınıflandırılabilir. Kandida ağız boşluğunu, cildi, tırnakları, vajen mukozasını, yemek borusu mukozasını enfekte ettiğinde enfeksiyon yüzeysel tip olarak sınıflandırılır. İnvazif kandidiyaz kandidemi, menenjit ve endokardit gibi son derece ciddi durumlarla karakterize edilen bir enfeksiyondur (13–16).

İnsan hastalığına neden olan en az 15 farklı kandida türü vardır ancak invazif hastalıkların %90'dan fazlasına en sıklıkla beş patojen; *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. krusei* neden olur (17). İnvazif kandidiyaz; kandidemi (kateter ilişkili kandidemi dahil), derin yerleşimli doku kandidiyazisi, kandidemi ve derin yerleşimli kandidiyazis birlikteliği olmak üzere 3 antiteyi içerir. Kandidemi en az bir kan kültüründe kandida türlerinin izole edilmesi olarak tanımlanır. Kandidemi (kateter ilişkili kandidemi dahil olmak üzere) genel olarak yoğun bakım ünitelerinde kanıtlanmış invazif kandidiyazisin en sık görülen formudur. Derin yerleşimli kandidiyazis intraabdominal kandidiyazis, osteomyelit, septik artrit, mediastinit, endoftalmit, endokardit, üriner sistem enfeksiyonları ve menenjiti (santral sinir sistemi enfeksiyonu) içerir. Steril koşullar altında alınan kan kültürleri veya diğer numuneler, uzun süredir invazif kandidiyazis için tanısal altın standartlar olarak kabul edilmektedir (17,18).

İnvazif kandidiyaz (İK), yenidoğanlarda ve çocuklarda önemli bir ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (4,19). Yenidoğanlarda prematüritelik ve yoğun bakım ünitesine kabulün yanı sıra çocuklarda nötropeni, bazı konjenital immün yetmezlikler, kanser kemoterapisi, hematopoietik kök hücre transplantasyonu, kısa bağırsak sendromu ve hematolojik malignite gibi çeşitli faktörler pediatrik kandidemi için

benzersiz risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (7,8,19,20). Yoğun bakım hastalarında en sık saptanan fungal hastalık invazif kandidiyazistir. Bu durum yoğun bakım ünitelerinde santral venöz kateterlerin sık kullanılmasına bağlanmaktadır (18,21). Kandidemili çocuklarda kaba ölüm oranları %10 ila %26 arasında değişmekte olup, çocuklarda atfedilebilir kandidemi ölüm oranının %10 olduğu tahmin edilmektedir. Disseminasyonun kandidemili çocukların %8,3 ila %17'sinde meydana geldiği tahmin edilmektedir. Kandidaya bağlı organ tutulumu en sık akciğerlerde (%45,2-58), karaciğerde (%23), böbrekte (%16), beyinde (%12), kalpte (%8-22,3), dalakta (%8) ve gözde (%3,2-8) olmaktadır. Kandida ciddi klinik sonuçlara yol açtığı gibi, çocuklarda uzun süreli hastane yatışlarına ve buna bağlı parasal harcamalarda da önemli artışa neden olmaktadır (12,22).

2.2.3. Patogenez

Kandida enfeksiyonlarında patogenez adezyon, kolonizasyon ve invazyon aşamalarından ibarettir. Orofarinks, gastrointestinal sistem ve genitoüriner sistemdeki hücrelerde bulunan karbonhidratlar ve proteinler mayanın dokuya adezyonunu kolaylaştırır. Adezyon sonrasında konakta saprofitik bir süreç olan kolonizasyon başlar. Konak savunması bozulduğunda, kolonize olan mayalar gastrointestinal sistemden endojen olarak yayılıp dissemine hastalık sürecini başlatabilmektedir (12,23–25). Kandida enfeksiyonlarında patogenezden sorumlu bir diğer önemli virülans faktörü bazı kandida türleri (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. glabrata*) tarafından oluşturulan ‘slime’ benzeri yapılardır. Bu ‘slime’ tabaka içerisinde çoğalarak, ikincil kalın bir film tabakası oluşturabilen kandida türleri bu ‘slime’ faktör aracılığı ile yabancı cisimlere tutunmaktadır. Bu durum onların sürekli bir enfeksiyon odağı şeklinde davranabilme özelliğini açıkladığı gibi vücudun savunma sistemlerinden ve antifungal tedavinin etkilerinden kurtulma mekanizmasını açıklamaktadır. Biyofilm oluşumunun santral venöz kateter, üriner kateter, kardiyovasküler cihaz ve protez implant gibi tıbbi cihazların varlığı durumunda meydana gelen enfeksiyonlarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (12,25,26).

2.2.4. İnvazif Kandida Enfeksiyonunun Klinik Tipleri

Kandidemi

Kandidemi, klinik olarak spesifik olmayan ateş ve halsizlik belirtilerinden sepsis, septik şok ve çoklu organ disfonksiyonu sendromu belirti ve bulgularına kadar değişiklik gösterebilen bir klinik tablonun varlığı ve en az bir kan kültüründe bir kandida türünün izole edilme durumudur. Bazı hastalarda (örneğin genel durumu düşük olanlar, üremik veya kortikosteroid tedavisi alanlar) klinik belirti ve bulgu olmadan da kandan bir kandida türünün izole edilmesi anlamlı kabul edilmelidir. Kandidiyaz, kandideminin de içinde bulunduğu tüm derin dokulardaki kandida enfeksiyonlarını açıklar (12,18). Bu derin doku enfeksiyonları karaciğer, dalak, beyin gibi organlarda gelişen kandida enfeksiyonlarıdır. Kandidiyaz immün sistemi normal kişilerde nadir görülen bir durumdur. Kandidiyaz gelişen bebeklerin büyük kısmı prematüre olup, çocuklarda genellikle altta yatan primer veya sekonder immün yetmezlik, hematolojik malignansi, transplantasyon öyküsü durumu vardır. Kandideminin bulgu ve semptomları nonspesifiktir (12,20,27,28).

İmmünkompromize pediatrik hastalarda sıklıkla antibiyotik tedavisi altında ateşin devam etmesi kandidemi tanısını düşündürmelidir. Kandidaların diğer organlara dağılarak (santral sinir sistemi, böbrekler, karaciğer) son organ hasarına neden olmasına bağlı olarak da farklı klinik bulgu ve semptomlar görülebilir. Kandideminin uzun süre devam etmesi artmış disseminasyon riski ile ilişkilidir ve disseminasyon için tek pozitif kültür yeterli olabilmektedir (12,27,29).

Kandidemi, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) hastanelerinde sağlık hizmetleriyle ilişkili en yaygın kan dolaşımı enfeksiyonlarından biridir ve genellikle sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun üçüncü veya dördüncü en yaygın nedeni olarak sıralanır (17). Bazı çalışmalarda kandida türleri sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık izole edilen patojen olarak tanımlanmıştır (30).

Santral Sinir Sistemi Kandidiyazı

Santral sinir sistemi Kandidiyazı (SSSK) çocuklarda nadiren görülür ve sinsi başlangıçlıdır, uzun süreli bir hastalık seyrine sahiptir ve klinik belirtiler özgül değildir (31). Kandida türleri, hem beyin parankiminde hem de meninklerde enfeksiyona

neden olabilir ve genellikle hematojen dissemine kandidiyazın komplikasyonu olarak ortaya çıkar (12). Kandidemi saptanan hastaların yaklaşık %15'inde menenjit saptanmaktadır (12,32). Pediatrik popülasyonda, altta yatan ciddi hastalığı veya beyin omurilik sıvısı (BOS) şanti olan yenidoğanlarda ve çocuklarda merkezi sinir sistemi kandidiyazı tanımlanmıştır. Yetişkinler ile karşılaştırıldığında, yenidoğanlarda ve bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda orantısız bir şekilde sık görülür. SSSK yüksek ölüm oranları ve nörogelişimsel anormallikler ile ilişkilendirilmiştir (33). Altta yatan serebral hastalığı (beyin tümörü, subaraknoid kanama, Chiari malformasyonu ve hidrosefali gibi) nedeniyle kraniyal operasyon geçiren olguların yaklaşık 3 hafta (7 gün-4 ay) sonra %6-17'sinde kandida menenjiti gelişebilir. Genellikle ventrikülo-peritoneal (VP) şant yerleştirilen veya ventrikülostomili hastalarda (%80) gelişmektedir (34).

Radyografik bulgular beyin parankiminin veya ventriküler sistemin tutulumunu ortaya çıkarabilir. Kraniyal ultrasonografi orta hat supratentoriyal, ventriküler, intraventriküler ve periventriküler morfoloji hakkında bilgi verebilir. İntraventriküler “mantar topları”, kalsifikasyonlar, hidrosefali ve ensefalitik değişiklikler de görülebilir. Apseler ekojenik çerçevesiz hipoekoik alanlar olarak görülebilir. İntraventriküler septasyonların, debrilerin varlığı ventrikülitini düşündürür. En sık görülen bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) bulguları, diğer enflamatuar süreçlerden ayırt edilemeyen, halka şeklinde kontrastlanan çoklu apseler veya nodüler kontrastlanan lezyonlardır (33).

Mantar enfeksiyonu tanısı için pozitif kültür hala altın standarttır, ancak mantar kültürünün genel pozitiflik oranı düşüktür (%21-71) (31). Kandida menenjiti saptanan hastalarda BOS'ta pleositoz saptanırken, hastaların yarısında lenfositik pleositoz vardır ve ortalama 600 hücre/mm³ görülür. Beyin omurilik sıvısı glukozunda azalma ve proteininde artış vakaların %60'ında saptanırken, Gram boyamada kandida vakaların yaklaşık %40'ında görülür (12). *C. albicans* menenjitlerin büyük kısmının nedeni iken (%90) *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. tropicalis*'ten kaynaklanan enfeksiyonlar da rapor edilmiştir (12,35,36).

Kardiyovasküler Sistem Kandidiyazı

Kandida türlerine bağlı intravasküler enfeksiyonlar özellikle enfeksiyöz endokardit ve implante edilebilir kalp cihazı enfeksiyonları %20 ila %90 arasında değişen mortalite oranlarıyla invazif kandidiyazın ciddi bir sorunudur. Kandida türleri kalbin tüm katmanlarını tutabilir ancak sıklıkla endokard tutulumu olur, nadir görülür, fakat mortalite ve morbiditesi yüksektir (12). Kandida enfektif endokarditi (KEE), önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili, kandideminin nadir görülen bir komplikasyonudur. Kandidemili hastalarda KEE insidansı %2-6'dır. Kandida türleri tüm enfektif endokardit vakalarının küçük bir yüzdesini oluşturur, KEE mortalite oranları %16 ile %80 arasında değişmektedir (37).

En sık rapor edilen ajan kandida albicans'tır ve belgelenen vakaların %63'ünü oluşturur. *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida dublinensis*, *Candida krusei* dahil diğer mantarlar da rapor edilmiştir. Risk faktörleri arasında santral venöz kateter varlığı, kemoterapi, konjenital kalp hastalığı, kalp hastalıkları için düzeltici veya palyatif cerrahi, parenteral hiperalimentasyon, çoklu geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi, kronik immünsupresyon, düşük doğum ağırlığına sahip prematüre bebek olmak, yenidoğanda kandidemi, transplantasyon sayılabilir(38,39). Olguların yaklaşık yarısı kalp cerrahisi sonrasında görülmektedir. Klinik belirtileri subakut bakteriyel endokardite benzer, ancak bakteriyel endokarditin aksine kan kültürleri steril olabilir. Sistemik kandidiyaz veya santral venöz kateteri olanlarda daha siktir (12).

Solunum Sistemi Kandidiyazı

Akciğerin kandida tarafından tutulumu tipik olarak hematojen yayılıma sekonderdir. Primer kandida pnömonisi, orofaringeal materyalin aspirasyonundan sonra ortaya çıkan nadir bir durumdur ancak kandida türleri ile pnömonik infiltrasyon arasındaki bağlantıyı kanıtlamak, kandidaların özellikle yoğun bakım ünitesindeki hastalarda solunum yolunda sıklıkla kolonize oldukları göz önüne alındığında zordur (33,40). Pediatrik hastalarda bu antitenin radyografik görünümüne ilişkin yayınlanmış sınırlı açıklamalar mevcut olmasına rağmen, yaygın kandidiyazı olan yetişkinlerde radyografik göğüs görüntüleme çalışmalarından elde edilen raporlar sıklıkla miliyer

nodüler düzende çok sayıda küçük nodül varlığını ortaya çıkarmaktadır (33,41). Histolojik olarak kanıtlanmış pulmoner kandidiyazı olan 17 yetişkin hematopoietik kök hücre nakli alıcısını içeren bir rapor, en sık görülen radyografik bulgu olarak çoklu nodüllerin olduğunu ortaya çıkarmıştır (33,42). Başlangıçta nodüler ve yaygın infiltrasyon görünümü olabilir. Bu görünümü konjestif kalp yetmezliği ve Pneumocystis pnömonisinden ayırmak oldukça güçtür. Daha nadir olarak kandida pnömonisi geçici infiltrasyon, nekrotizan pnömoni, pulmoner miçetoma veya ampiyeme neden olabilir (12,43,44). Radyolojik bulguları nonspesifiktir. Kesin tanı akciğer dokusunda fungal invazyonun gösterilmesi ile konulur. Solunum yollarında kandida kolonizasyonu sık olduğundan tanı sadece radyolojik bulgular, balgam ya da derin trakeal aspirasyon (DTA) kültüründe üreme olması ile konulamaz (12,17,44).

Oküler Kandidiyaz

Kandidanın göze hematojen yayılımı oküler hastalık ve görme kaybıyla sonuçlanabilir. Kandidemili hastalardaki oküler lezyonlar arasında koryoretinit ve endoftalmi yer alır. Amerika Birleşik Devletleri Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA)'nin uygulama kılavuzlarına göre kandidemili tüm hastalarda oküler tutulum açısından değerlendirme amacıyla dilate oftalmolojik muayene yapılmalıdır (45,46). Prematüre, düşük doğum ağırlıklı bebeklerde bildirilen oküler kandidiyaz insidansı %0 ila %40 arasında değişmektedir. Kandidemi nedeniyle dilate retina muayenesi yapılan 254 pediatrik hastanın incelendiği bir çalışmada 8'inde (%3,2) tutulum saptanmış, iki hastada retina dekolmanı, bir hastada ise glob rüptürüne yol açan oküler hastalık tanısı konulmuştur (46). Sistemik antifungal tedavi koryoretinal enfeksiyonlar için genellikle yeterlidir. Ancak, lens enfeksiyonları ve avasküler bir yapı mevcutsa cerrahi tedavi gerektirebilir (12,47).

Kandida Artriti, Osteoartriti, Kostokondriti ve Miyoziti

Septik artrit nedenleri arasında fungal artrit nadir olarak ortaya çıkar ve en sık Kandida türlerinden kaynaklanır (48). Kandida artriti genellikle dissemine hastalığın bir komplikasyonu olarak karşımıza çıkar. Travma, cerrahi sonrası, steroidlerin intraartiküler enjeksiyonu sonrası, romatoid artrit ve AIDS hastalarında görülebilir. En sık diz eklemi tutulmaktadır ve masif doku kaybına neden olmaktadır. Dissemine

hastalık dışında gelişen artritlerde non-albikan kandidalar daha sık görülmektedir. Ayrıca artrit süpüratif artrit şeklinde başlayıp osteomyelite neden olabilir (49). Yenidoğanlar ve intravasküler kateteri bulunan hastalar gibi riskli konakçılarda invazif kandida enfeksiyonlarıyla artan sıklıkta karşılaşılsa da kandida türlerinin neden olduğu osteomyelit nispeten nadir bir enfeksiyondur. Bununla birlikte, kandidemi ve invazif kandidiyazise zemin hazırlayan faktörlerin ortaya çıkışının artmasıyla birlikte, kandida osteomyeliti tanısı daha sık konulmaktadır. Fungal osteomyelit, kateter ilişkili fungemi, kandida türleriyle kontamine olmuş yasa dışı ilaçların kullanımı ve uzun süreli nötropenin bir komplikasyonudur. Albicans dışındaki türlerin neden olduğu enfeksiyonlar giderek yaygınlaşsa da, *Candida albicans* hala en sık enfeksiyona neden olan organizmadır (50). Kan kültürü genellikle negatif iken, tanı etkilenen bölgeden alınan aspirasyon ya da biyopsilerde etkenin gösterilmesi ile konur. Çocuklarda uzun kemikler daha sık etkilenirken, erişkinlerde aksiyel iskelet enfeksiyonları daha sıktır. Klinik olarak lokalize şişlik şeklindedir. Bildirilen bebek vakaların çoğu 14 haftadan küçüktür. Bu hastalarda lezyonlar tipik olarak alt ekstremitede görülürken, etkilenen dokuda osteoliz ve kortikal kemik dokusu kaybı vardır (22).

Peritoneal Kandidiyaz

Kandida peritonitinin en sık nedeni periton diyalizidir. Diğer nedenler gastrointestinal cerrahi öyküsü, intestinal perforasyon ve anastomoz kaçağıdır. Fungal peritonit (FP) nispeten nadir fakat çok ciddi bir hastalıktır. Çoğu çalışmada, yetişkinlerde periton diyalizi (PD) komplikasyonu olarak gelişen tüm peritonit ataklarının %3 ila %6'sını oluşturur. Çoğu merkezde *C. albicans* hâlâ tek patojen olarak baskındır; ancak diğer dört önemli kandida türü (*C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei*) giderek daha fazla FP'nin nedenleri haline gelmektedir. Bazı araştırmacılar halihazırda *C. parapsilosis* vakalarının sayısının *C. albicans* vakalarından daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Klinik ve laboratuvar bulguları bakteriyel peritonitle sıklıkla benzer olduğundan kandida peritoniti tanısını koymak zordur. Abdominal distansiyon, ateş, kusma görülebilir ancak hastaların bir kısmında hiçbir klinik bulgu yoktur. Tanısı periton sıvısının mikrobiyolojik incelemesinde kandidanın saptanması ve kültürde mikroorganizmanın üretilmesi ile konulur. PD kateterinde biyofilm oluşumu patogeneizde önemlidir ve bu nedenle

kateterin çıkarılması genellikle enfeksiyon kaynağının kontrolünde önemli bir bileşendir. PD kateterinin erken çıkarılması ile yetişkinlerde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (12,22,51).

Üriner Sistem Kandidiyazı

Kandida türlerinin idrar yolunu enfekte etmesinin iki mekanizması vardır: enfeksiyonlar alt idrar yolunda başlayıp üst idrar yoluna çıkabilir veya hematojen yayılım yoluyla böbreklerde enfeksiyon gelişebilir (52). Hastalığın spektrumu asemptomatik kandidürden klinik sepsise kadar değişmektedir. Çeşitli raporlar, mayalara bağlı idrar yolu enfeksiyonu (İYE) sıklığının son yıllarda arttığını göstermiştir. Üriner kateterizasyon (ameliyat sonrası basit idrar sondaları ve diğer drenaj cihazları dahil), idrar yolu anomalileri, yakın zamanda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, diyabet, maligniteler, immüsupresyon, antifungal ajanlarla profilaksi ve yoğun bakım ünitesinde kalışlar başlıca risk faktörleridir. Çok merkezli bir çalışmaya göre, hastanede yatan hastalardaki pozitif idrar kültürlerinin %12'sini mantar patojenleri oluşturmaktadır. Hastalığa en sık *C. albicans* neden olur. Ancak son yıllarda *C. albicans* dışı türlerde de bir artış gözlenmiştir. *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii* ve *C. krusei* kandidüriye neden olan *C. albicans* dışı türlerdir (53,54).

Böbrek enfeksiyonlarının klinik özellikleri, hastalığın kandidemiye mi yoksa asendan mesane enfeksiyonuna mı sekonder ortaya çıktığına bağlıdır. Kandidemi ile ilişkili böbrek enfeksiyonu genellikle iki taraflıdır ve korteks ve medullada çok sayıda mikroapse oluşur. Asendan mesane enfeksiyonuna sekonder böbrek parankiminin invazyonu, korteks korunarak renal pelvis ve medullayı tutma eğilimindedir. Böbrek genellikle etkilenen tek organdır ve enfeksiyon tek taraflı olma eğilimindedir. Amfizematöz piyelonefritte olduğu gibi mantar topları ve perinefrik apseler de meydana gelebilir; ikinci komplikasyon nadiren ortaya çıkar. Amfizematöz piyelonefrit, toplayıcı sistemdeki veya böbrek parankimindeki havanın görüntülenmesiyle karakterize edilir. Prematüre yenidoğanlarda böbrek enfeksiyonu ciddi belirtilerle ilişkili olabilir; bu konakçılardaki polimorfonükleer lökositler mayayı normal şekilde fagosite edemeyebilirler. Yetişkinlerde böbrek fonksiyonu nadiren bozulur. Ancak yenidoğanlarda mantar topu oluşumuna daha yüksek bir eğilim var

gibi görünmektedir ve bunun sonucunda tıkanma ve ciddi böbrek yetmezliği ortaya çıkmaktadır. Yalnızca izole kandidüri bulunduğunda idrar örneğinin kontaminasyonu, mesane kolonizasyonu, lokal mesane enfeksiyonu ve böbrek parankimini içeren üst sistem hastalığı arasında ayırım yapmak zor olabilir. Maya sayısı veya piyüri varlığı gibi idrar özellikleri mantar kolonizasyonunu mantar enfeksiyonundan ayırt ettirmez. Nadiren bulunmasına rağmen, periyodik asit-Schiff veya gümüş boyaları ile boyanmış idrar sitoloji örneklerinde mantar döküntülerinin tanımlanması böbrek tutulumunun tanısıdır. Özellikle diyabetiklerde kalıcı kandidüri, böbrek tutulumunu değerlendirmek için böbreklerin ultrasonografi veya BT ile radyolojik olarak görüntülenmesini gerektirir. Abdominal BT taramaları veya ultrasonografi hidronefroz, mantar topları veya perinefritik apseleri gösterebilir. Sistemik belirti veya semptomları olan kandidürili hastalar, görüntüleme ve kan kültürleri ile yaygın enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir. Bilinen yaygın kandidiyazı olan hastalarda, böbrek fonksiyonu bozulmadıkça veya yan ağrısı gelişmedikçe, böbrek tutulumu bulgusunun spesifik bir tedavi anlamı yoktur (55–60).

Dissemine Kandidiyaz

İnvazif (dissemine ya da sistemik) kandidiyaz, normalde steril olan herhangi bir vücut bölgesinde bir veya daha fazla sayıda kandida türünün kültür veya histolojik düzeyde saptanması, kandidanın endokard, meninks, göz veya diğer iç organlara invazyonunun gösterilmesidir. Ancak bu kapsam içerisine orofarinks ve özofagus kandidiyazı girmez (12,22). Kandidemi ve altta yatan dissemine kandidiyazın saptanması bazı durumlarda klinisyenler için oldukça zordur. Özellikle dissemine hastalığı bulunan fakat kan kültüründe üreme olmayan hastalarda tanı daha büyük sorun yaratmaktadır. Balgam, idrar, gaita ve ciltten kandida izolasyonu tanı için yeterli değildir. Çünkü bu bölgelerde enfeksiyona neden olmadan da kandida kolonizasyonuna bağlı, mikroorganizma tespiti olabilir (12,61). Dissemine hastalıkta klinik bulgular çok çeşitli olabilmektedir. Etkilenen hasta popülasyonu genellikle kanser hastaları, komplike cerrahi müdahale geçirenler, yanık hastaları, organ transplantasyonu yapılanlar ve düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlardır. Kanser hastaları içinde ise en sık akut lösemili hastalarda görülür. Postoperatif grupta ise organ transplantasyonu yapılanlar, kalp veya gastrointestinal sistem cerrahisi

geçirenlerde risk daha yüksektir. Dissemine kandidiyaz akut veya kronik şekilde görülür. Akut enfeksiyon ani başlangıçlı olup ateş, fungemi ve organ tutulumu vardır. Kronik enfeksiyon genellikle lösemi hastalarında nötropeni düzeldikten sonra gelişen hepatosplenik kandidiyaz (HSK) şeklindedir. HSK kandidiyaz çok nadir görülen bir hastalıktır ancak kronik dissemine kandidiyazın en sık görülen şeklidir. Tipik olarak, 10 günden fazla süredir mutlak nötrofil sayısı (MNS)'nin $500/\mu\text{L}$ 'nin altında olmasıyla tanımlanan uzun süreli nötropenisi olan hastalarda ortaya çıkar. HSK sıklıkla önceden belgelenmiş kandidemi olmaksızın ortaya çıkar. Klinik bulgularla beraber BT, MRG veya ultrasonografi ile karaciğer ve/veya dalakta küçük, periferik yerleşimli, hedef tahtasına benzeyen (öküz gözü) lezyonların saptanması ile tanısı konabilen bir durumdur. Kan kültürleri çoğu kez tanısal değildir ve hastaların %20'sinden daha azında pozitif saptanır. Biyopsi ile histopatolojik tanımlama veya kültürde üremenin gösterilmesi tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir (12,62–64).

2.2.5. Tamı ve Tamı Testleri

Avrupa Kanseri/İnvazif Fungal Enfeksiyonlar Araştırma ve Tedavi Ortak (Kooperatif) Grubu ve Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikozyt Çalışma Grubu (EORTC/MSG) Konsensus Grubu'nun 2008 yılında yayımlanmış revize edilmiş invazif mantar hastalığı tanımlarına göre (65) :

Kanıtlanmış (proven) invazif mantar enfeksiyonu (mayalar için) aşağıdaki kriterlerden az birinin sağlanmasıyla konulur:

A-) Mikroskopik inceleme (steril materyal): Normalde steril olan bir bölgeden (müköz membranlar haricinde) iğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde maya hücrelerinin görülmesi (örneğin *Cryptococcus* türleri kapsüllü tomurcuklanan mayalar olarak görülür veya kandida türleri psödohifler veya gerçek hifler gösterirler) (65).

B-) Kültür (steril örnek): Normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak bir enfeksiyon hastalığı süreci ile uyumlu anormalliği olan bir bölgeden steril bir işlemle elde edilen bir örneğin (24 saatten daha kısa süre önce [yeni] yerleştirilmiş bir dren dahil olmak üzere) kültüründe bir mayanın elde edilmesi (65).

C-) Kan kültürü: Kan kültüründe bir mayanın (örneğin *Cryptococcus* veya kandida türlerinin) veya maya benzeri mantarın (örneğin *Trichosporon* türlerinin) izole edilmesi (65).

D-) Serolojik tetkikler (Beyin omurilik sıvısı): BOS'da kriptokok antijeni varlığı dissemine kriptokokozisi gösterir (65).

Kanıtlanmış invazif hastalık kategorisi, hastanın bağışıklığının baskılanmış olup olmadığına bakılmaksızın herhangi bir hasta için geçerli olabilir(65,66).

Kuvvetle olası veya muhtemel (probable) invazif mantar enfeksiyonu (mayalar için): En az bir konakçı faktörünün, klinik bir özelliğin ve mikolojik kanıtın varlığını gerektirir ve yalnızca bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için kullanılır (65,66).

Konakçı faktörler: Yakın dönemde nötropeni öyküsü (fungal hastalığın başlangıcıyla geçici olarak ilişkili 10 günden uzun süreyle mm^3 'deki nötrofil sayısının 500'ün altında olması), allojenik kök hücre transplantasyonu, uzun süreli kortikosteroid kullanımı (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikozylar Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu [EORTC/MSGERC]'nin 2019 güncellemesinde "son 60 gün" içinde ifadesi eklenmiştir) (66), son 90 gün içinde T hücrelerini suprese eden tedaviler, kalıtsal ağır immün yetmezlik (EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde hematolojik malignite ve solid organ transplantasyonu da eklenmiştir) (66).

Klinik özellikler (66): Son 2 hafta içinde yaşanan kandidemi atağından sonra aşağıdaki iki durumdan en az birinin olması:

Karaciğer veya dalakta (boğa gözü lezyonları) veya beyinde küçük, hedef benzeri apseler veya meningeal genişleme

Oftalmolojik muayenede ilerleyici retina eksudaları veya vitreal opasiteler

Mikolojik kanıt

Diğer etiyolojilerin dışlanması şartıyla en az 2 ardışık serum örneğinde β -D-glukan (Fungitell) ≥ 80 ng/L (pg/mL) tespit edilmesi.

Pozitif T2Candida (kanda *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* ve *C. glabrata*'yı saptar).

Olası (possible) invazif mantar enfeksiyonu: Uygun konak faktörlerinin ve invazif mantar hastalığı ile uyumlu yeterli klinik kanıtın olduğu ancak mikolojik desteğin olmadığı durumu içerir (65).

Kuvvetle olası (probable) ve olası (possible) kategoriler yalnızca bağışıklığı baskılanmış hastalar için önerilmiştir. Bu kuvvetle olası ve olası sınıflandırmaları endemik mikozlar için uygun değildir (65,66).

Çocuklarda invazif mantar hastalığının zamanında tanısı yeterli numune hacmi elde etmede karşılaşılan zorluklar, belirli tanısal prosedürleri gerçekleştirmek için anestezi ihtiyacı ve mantar biyobelirteçleri ve moleküler tespit yöntemlerinin kullanılabilirliği ile ilgili yeterli olmayan klinik veriler nedeniyle gerçek bir zorluktur (67). Mantarın doku istilasına ilişkin kültür ve/veya histopatolojik kanıt, bir İMH'yi teşhis etmek için altın standarttır ve kanıtlanmış hastalık olarak sınıflandırılır (65).

Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği/Avrupa Mantar Enfeksiyonu Çalışma Grubu (ESCMID/EFISG) kılavuzunda, kandidayı tespit etmede tek seansta önerilen kan kültürü sayısı 3 olup, toplam hacmi hastanın yaşına göre değişmekle birlikte, yetişkinler için 40-60 mL, 2 kg'ın altındaki çocuklar için 2-4 mL, 2-12 kg arasındaki çocuklar için 6 mL, 12-36 kg arasındaki çocuklar için 20 mL'dir. Kan kültürü almanın zamanlaması ve yeri birbiri ardına ve farklı yerlerden olmalı ve damarın delinmesi tercih edilen teknik olmalıdır. Kandidemiden şüphelenildiğinde önerilen sıklık gündüzdür ve kültür en az 5 gün üreme açısından takip edilmelidir. Bu tavsiyelere uyulduğunda kan kültürünün kandidayı tespit etme duyarlılığı %50-75 olmasına rağmen nötropenik hastalarda ve antifungal tedavi görenlerde daha düşük duyarlılık oranları rapor edilmiştir (68). Kandida türleri için negatif kültür, immün yetmezlikli olgularda invazif enfeksiyonu ekarte ettirmez. Bazı durumlarda kan kültürünün duyarlılığı %50'den düşüktür. Kandida türlerinin üremesi için özel mantar besiyerlerine ihtiyaç yoktur. Germ tüp oluşumu gösterilerek *C. albicans* için olası tür tanımlaması ve moleküler floresan in situ hibridizasyon testiyle *C. albicans* ve nonalbicans kandida ayrımı yapılabilir. Otomatik kan kültür sistemleri veya kullanılan bir lizis santrifüj yöntemi etkenin gösterilmesi sürecini hızlandırmaktadır. Peptid nükleik asit floresan in situ hibridizasyon problemleri Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve Sanayi Dairesi (FDA) tarafından onaylanmış ve pozitif kan

kültür şişelerinden kandida türlerinin hızlı tespiti için çoklu polimeraz zincir reaksiyon testleri (PCR) geliştirilmiştir (12).

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu ateş, üşüme/titre ve hipotansiyon bulgularından en azından biri olan ve başka enfeksiyon odağı saptanamayan kateterli bir hastada, kateter parçasından (yarı veya tam kantitatif kültürle) veya kateter örneğinden ve periferik venden alınan kandan benzer biyotip ve direnç paternine sahip bakteri ya da mantar üremesi durumudur. Periferik kanda üreme olmadığında, kateter kanında kandida türleri için 25 koloni oluşturan birim/mL (kob/mL) üreme olması veya kan dolaşımı enfeksiyonu bulguları olan; ancak laboratuvar doğrulanması yapılamayan bir hastada, enfeksiyona neden olduğu düşünülen kateterin çıkarılmasından sonra düzelme olması anlamlıdır (69).

Mantar duvarı polisakkariti olan (1-3)- β -D-glukan (BDG) kriptokoklar, zygomyces ve Blastomyces dermatidis hariç çoğu mantarda bulunur (70). Bu yöntem kandida türlerini diğer mantarlardan ayırt etmede işe yaramaz (12). EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde "BDG tespitinin uygun klinik ortamda muhtemel İMH tanısı için uygun olduğu düşünülmektedir" ibaresi eklenmiştir. Uygun klinik durum olarak, nütropeni ile birlikte olan ve olmayan hematolojik maligniteler, HKHN sonrası nütropenisi olan hastalar, tekrarlayan anastomoz sızıntıları, üst gastrointestinal sistem perforasyonları ile gastrointestinal cerrahi geçirmiş invazif kandidiyazis için daha yüksek risk altında olan (>%10) yoğun bakım ünitesindeki bazı hastalar belirtilmiştir. Muhtemel tanı kategorisi için diğer etiyolojilerin dışlanması şartıyla en az 2 ardışık serum örneğinde β -D-glukan ≥ 80 ng/L (pg/mL) tespit edilmesi mikolojik kanıt olarak kabul edilmiştir. Bu testin yalnızca serum numuneleri üzerinde kullanılması gerektiği konusunda mutabakata varılmıştır (66).

T2Candida, kandidemi tanısı için 2014 yılında FDA tarafından onaylanmış kültür bazlı olmayan bir yöntemdir. Tam kan numuneleri K2EDTA tüplerinde toplanır ve tam otomatik T2Dx cihazına yerleştirilir. T2Dx kandida hücrelerini mekanik boncuk atma yöntemi ile parçaladıktan sonra termostabil bir DNA polimeraz ve kandida ribozomal DNA operonu için primerler kullanarak DNA'larını çoğaltır. Amplifiye edilmiş kandida DNA ürünü, süper manyetik parçacıkların amplikon kaynaklı aglomerasyonu ve T2 Manyetik Rezonans ölçümü kullanılarak tespit edilir. Sonuçların bütünlüğünü izlemek için her numuneye bir dahili kontrol

uygulanır. Ortaya çıkan ürün çoğu merkezde kandidemilerin %95'inden fazlasını oluşturan 5 yaygın kandida türünün (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ve *C. glabrata*) tanımlanması için pozitif veya negatif olarak rapor edilir. T2Candida Paneli 1 kob/mL tam kan kadar düşük bir tespit limitine sahiptir ve ortalama geri dönüş süresi 5 saatten azdır (71). EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde muhtemel tanı kategorisi için pozitif T2Candida mikolojik kanıt olarak kabul edilmiştir (66). T2Candida testinin bazı çalışmalarda %100 duyarlılığa ve %96-100 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (71).

Görüntüleme yöntemleri HSK tanısında çok önemlidir. Dalak ve karaciğerin etkilendiği, nötropenik hastaları etkileyen, invazif mantar hastalığının bu formu özellikle risk altında olan çocukları etkileyen, derin yerleşimli kandidiyazın farklı bir fenotipidir. MRG hem BT'den hem de ultrasonografiden üstün gibi görünmektedir ancak nötropeni sırasında enflamatuvar yanıtın olmaması nedeniyle ilk görüntüleme sonuçları sıklıkla negatiftir. Tanısal doğruluğu artırmak için nötrofil sayısı normale geldikten sonra tekrar görüntüleme önerilmektedir (67).

HSK'nın en sık görülen ultrasonografik paterni, karaciğer lenfomasından, lösemik infiltrasyonlardan ve metastazlardan ayırt edilmesi zor olan yaygın hipoekojenik küçük lezyonlardır. Karaciğerdeki HSK lezyonlarının tipik ultrasonografi bulgusu, merkezi hiperekojenik çekirdeği çevreleyen periferik hipoekojenik haleye sahip "boğa gözü" veya hedef paternidir. Yedi yüz otuz bir vaka içeren otopsi serisinde, görüntüleme çalışmaları karaciğer İMH'sinin belirlenmesinde düşük hassasiyet (İMH'lerin %23'ü BT ile ve %13'ü ultrasonografi ile belirlenmiştir), ancak yüksek düzeyde özgüllük göstermiştir. HSK'lı 26 lösemi hastasında, nötropeninin iyileşmesinden sonraki ilk 3 hafta boyunca hastaların %90'undan fazlasında BT ile ve hastaların yarısından azında ultrasonografi ile karaciğer, dalak veya böbreklerde fokal değişiklikler tespit edilmiştir. BT ve MRG taramaları, HSK ile ilişkili lezyonların tanımlanmasında ultrasonografiden daha üstün görünmektedir. Ancak hem BT hem de MRG nötropeni düzelmeden lezyonları nadiren tespit eder. HSK'lı hastalarda lezyonların iyileşme paternleri hastalığın akut, subakut veya kronik evresine bağlı olarak farklılık gösterir. Akut evrede karaciğer tutulumu için en duyarlı BT evresi arteriyel baskın evredir (yani kontrast enjeksiyonundan 25-35 saniye sonra), burada hipoatenüe bir merkezi boğa gözünü çevreleyen hiperatenüe bir çerçeve

veya hiperatenüe bir lezyon görülebilir. Portal-venöz fazda (yani enjeksiyondan 60-80 saniye sonra), mikroapseler sıklıkla ≤ 1 cm boyutunda hipoatenüe lezyonlar olarak görülür. MRG, HSK ile ilişkili karaciğer lezyonlarının belirlenmesinde BT'den üstün görünmektedir; Uygun teknikler kullanıldığında duyarlılığı %100, özgüllüğü ise %96'dır. Akut HSK'lı bir hastada MRG'deki lezyonlar yuvarlaktır, çapı 1 cm'den küçüktür ve T2 ağırlıklı görüntülerde belirgin derecede hiperintendir. Tedavi sırasında veya sonrasında yapılan MRG taramaları genellikle ilk lezyonları çevreleyen koyu bir halkayı ve gadolinyumla zenginleştirilmiş görüntülerde kontrastlanmayan bir merkezi ortaya çıkarır. Bu merkezi alan histolojik incelemede görülen nekrotik çekirdeğe karşılık gelir. Başarılı bir antifungal tedaviden sonra, merkezi alanın kaybolmasıyla birlikte, düzensiz kenarlı ve çapı 1 ila 3 cm arasında değişen lezyonlar ortaya çıkar. MRG'deki iyileşmiş mantar lezyonları 3 aydan 1 yıla kadar değişen bir zaman diliminde ortaya çıkar. MRG kullanımının en büyük dezavantajı maliyet ve bulunabilirliktir. Bu bağlamda, kontrastlı bifazik BT veya ultrasonografi, HSK şüphesi olan hastalar için güvenilir görüntüleme yöntemleri olmaya devam etmektedir (33,72–74).

Renal kandidiyaziste ultrasonografide miçel birikintileri (fungus topu) değişken görünümlere sahip olabilir: hiperekoik, minimal ekoik veya hafif ekoik. BT taramasında miçel birikimi kontrast tutmaz. Mantar kolonilerinin katmanları arasında gaz bulunduğu rulo görünümüne sahiptir. Gaz olmadığında spesifik olmayan fakat hareketli bir katı kütle olarak görünür. Boşaltım fazındaki BT taramasında toplayıcı sistemdeki dolum defekti görülebilir. Bu aynı zamanda intravenöz üreterografi veya pyelografide de görülebilir. Böbrek parankimindeki lezyonlar herhangi bir spesifik özellik göstermez (75).

Nörokandidiyazın çeşitli radyografik özellikleri olabilir, ancak ana iki bulgu çoklu mikroapseler ve leptomenenjittir. BT bulguları sıklıkla belirsizdir ve spesifik olmayabilir. Bildirilen en yaygın özellik, leptomenenjitin yansıması olan sekonder hidrosefalidir ancak bu vakaların yalnızca %20'sinde görülen nadir bir bulgudur. Mikroapseler BT'de çok nadiren fark edilir. Mikroapseler nörokandidiyazın ayırt edici radyografik özelliğidir. MRG'de boyutları 3 mm'den küçüktür, çokludur ve en yaygın olarak gri-beyaz madde kavşağında, bazal gangliyonlarda ve/veya beyincikte bulunur. Bu mikroapseler diğer beyin apseleri ile

aynı MRG sinyal özelliklerine sahiptir; bunlar, DWI çarpıcı yüksek sinyal yoğunluğuna sahip klasik halka kontrastlı lezyonlardır. T2 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğunu gösterebilen ve GRE veya SWI görüntülerinde daha iyi anlaşılabilen küçük hemorajik bileşenler de yaygın olarak gözlenir. MRG gadolinyum sonrası görüntüler de spesifik olmayan leptomeningeal tutulumu ortaya çıkarabilir. Bu tutulum bakteriyel leptomeningeal tutulumdan ayırt edilemez ve ayrıca nadiren rapor edilir (76).

2.3. Çocuklarda İnvazif Aspergillus Enfeksiyonları

2.3.1. Mikroorganizma ve Patogenez

Aspergillus cinsi yaklaşık 250 tür içermektedir. İnsanlarda en sık hastalık yapan türü *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*)'tur. İkinci sıklıkta ise *A. flavus* görülmektedir. *A. nidulans*, *A. niger* ve *A. terreus* daha nadir görülen türlerdir. Kronik granülomatoz hastalıkta (KGH) normal popülasyondan farklı olarak ikinci sıklıkta *A. nidulans* görülmektedir (77,78).

Aspergillus, ortalama boyutu 2-3,5 µm olan, konidya ("conidia") adı verilen küçük sporlar üretir. Bunlar havada dağılır ve uzun süreler boyunca atmosferde kalır ve insanlar ve diğer memeliler tarafından her gün yüzlercesi solunum yoluna solunur (79). Konidyalardan hava yoluyla vücuda girer ve bazı tahminler, her gün yaklaşık 2000 konidyanın terminal hava yollarına ulaştığını göstermektedir. Çoğu bireyde *A. fumigatus* konidyalarının solunması zararsızdır. Terminal hava yollarına erişen konidyalardan, alveoler makrofajlar tarafından fagosit oksidaza bağımlı bir şekilde fagosite edilir ve öldürülür. Alveoler makrofajların ve dendritik hücrelerin *A. fumigatus* konidyalarını mediastinal lenf düğümlerine taşıyabildiğine dair kanıtlar vardır (80). İnvazif hastalığa direnç için makrofaj ve nötrofil aracılı konak savunmaları gereklidir. Konak savunmasının yetersiz olduğu durumlarda konidyalardan mantar hiflerine dönüşmekte ve invazif hastalığa neden olmaktadır. Bağışıklık sisteminde sorunu olan hastalarda aspergillus kan damarlarını invaze ederek enfarkt, nekroz ve hematojen yayılım oluşturma eğilimindedir. Etkilenen organların histopatolojik incelemesinde çok sayıda dallanan septalı hifler görülür. Aspergillus türlerinin ısıya dayanıklı olması insanlarda hastalık yapabilmesinde önemli bir faktördür. *A. fumigatus*'un 75°C'ye kadar olan sıcaklıklarda hayatta kalabildiği

bilinmektedir. Konidyalardan $2,5-3 \mu\text{m}$ olduğundan uzun süre havada kalıp inhalasyonla alveollere inebilmektedir. Bunun dışında aspergillus türlerinde konidyanın yüzey pigmentleri, toksinler, hemolizinler, melanin pigmenti ve diğer gen ürünleri gibi pek çok virülans faktörü olduğu düşünülmektedir (77).

2.3.2. Epidemiyoloji, Risk Faktörleri ve Klinik Tipler

Aspergillus cinsi küfün neden olduğu invazif mantar enfeksiyonları, özellikle malignitesi olanlar veya hematopoietik kök hücre nakli olan çocuklar başta olmak üzere, bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda önemli bir hastalık ve ölüm nedenidir. Son on yılda invazif aspergillus enfeksiyonlarının görülme sıklığında üç ila dört kat artış rapor edilmiştir; bunun daha invazif tedavi yöntemleri ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların hayatta kalma oranıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir. İki bin yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatırılan bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklar arasında İAE'nin yıllık insidansı 437/100.000 (%0,4) iken, hastaların neredeyse %75'inde altta yatan bir malignite saptanmıştır. Çocuklarda invazif fungal enfeksiyon için en önemli risk faktörleri uzamış (≥ 10 gün) ve derin (ANS $\leq 500/\text{mm}^3$) nötropeni, $\geq 0,3$ mg/kg/gün prednizon eşdeğeri dozda glukokortikoid kullanımı, mukozal doku hasarıdır. Özellikle akut myeloid lösemi (AML), yüksek riskli akut lenfoblastik lösemi (ALL), rekürren akut lösemi, yoğun bakımda kalma öyküsü, allojenik HKHN, graft versus host hastalığı (GVHH) olan hastalar esas risk grubunu oluşturur. AML, rekürren akut lösemi ve allojenik HKHN'de invazif fungal enfeksiyon insidansı %10'dan fazla iken non-Hodgkin lenfoma, olog HKHN, solid beyin tümörleri ve Hodgkin lenfomada %5'ten azdır. Aspergillus enfeksiyonları içinde en sık invazif pulmoner aspergilloz görülürken vakaların %40- 50'sine santral sinir sistemi tutulumu eşlik eder. Vakaların mortalitesi %20-50 arasında değişmekte, allojenik HKHN'de %80'i bulmaktadır (77,81). Yüz otuz dokuz pediatrik invazif aspergillus (İA) vakasının gözden geçirilmesinde, çocukların %80'inde akciğer hastalığı, %14'ünde deri, %13'ünde sinüs, %8'inde beyin enfeksiyonu ve %4'ünde trakeobronşit olduğu belirlenmiştir. Konakçının bağışıklık durumuna ve akciğer yapısına bağlı olarak aspergillus, alerjik bronkopulmoner aspergilloz (ABPA), alerjik sinüzit, invazif aspergilloz, kronik pulmoner aspergilloz gibi farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. Alerjik sinüzit ve ABPA, aspergillus

türlerinin kolonizasyonuna verilen alerjik yanıtlardır, bağışıklığı yeterli hastalarda ortaya çıkar. ABPA özellikle astımlı çocukları etkileyerek sık alevlenmelere ve/veya kistik fibröz alevlenmelerine neden olur. Aspergillus, akciğerden plevraya, göğüs duvarına ve kalbe veya sinüsten merkezi sinir sistemine yayılarak lokal olarak invazif olabilir. Bazı yazarlar pulmoner İA'lı çocukların merkezi sinir sistemi tutulumu açısından taranmasını önermektedir. Yaygın olmayan İA bölgeleri arasında göz, orta kulak ve mastoid, tiroid, kemik, karaciğer dahil gastrointestinal sistem, endokard ve perikard dahil kalp yer alır (78,82).

2.3.3. İnvazif Aspergillus Enfeksiyonunun Klinik Tipleri

İnvazif Pulmoner Aspergilloz

İnvazif pulmoner aspergilloz, bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir (2,83). Akciğer, bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda aspergillus türlerinin'nin enfeksiyonunun en sık görüldüğü primer bölgedir ve enfeksiyon her yerde bulunan hava kaynaklı konidyalardan solunmasını takiben ortaya çıkar. Doğuştan ve kazanılmış olarak bağışıklığın bozulması durumunda, germinasyonu anjiyoinvazyon, nekroz ve hematojen yayılım takip eder. Aspergillus fumigatus çocuklarda en sık izole edilen türdür ve bunu A. flavus, A. niger ve A. terreus izlemektedir (83,84). Ciddi derecede bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda %50'ye varan ölüm oranları rapor edilmiştir (85).

A. fumigatus'a bağlı akciğer enfeksiyonları iç ve dış ortamlarda m³ başına 1 ile 100 konidya arasında değişen konsantrasyonlarda bulunan, ancak belirli ortamlarda m³ başına 10⁸ konidyaya kadar ulaşabilen havadaki konidyalardan solunmasından kaynaklanır. Aspergillus türlerinin izolasyonu İnvazif veya alerjik hastalık kanıtı olmayan asemptomatik hastaların solunum yolu kültürlerinden alınan örneklerde yaygındır. Sağlıklı yetişkinlerin akciğer biyopsi örneklerinin %37'sinde aspergillus DNA'sı bulunur. Ayrıca, kültürle kanıtlanmış aspergillus kolonizasyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastaların %30'a kadarında meydana gelir (84).

İnvazif pulmoner aspergillus (İPA) açısından en yüksek risk altındaki çocuklar arasında HKHN olan veya hematolojik malignite için yoğun kemoterapi gören

çocuklar, özellikle de AML, yüksek riskli ALL veya relaps lösemi olan çocuklar yer alır. Uzun süreli nötropeni, yüksek doz steroide maruz kalma, GVHH ve artan yaş, bu bağlamda İMH için spesifik risk faktörleridir. Pediatrik solid organ (özellikle kalp ve akciğer) nakli alıcıları, özellikle KGH, hiperimmünoglobulin E sendromu ve ciddi konjenital nötropeni risk faktörleridir. Şiddetli aplastik anemi de İPA için bir risk faktörüdür (83).

Nötropenik bir hastada ilk semptom sıklıkla geniş spektrumlu antibiyotiklere cevap vermeyen direngen ateştir. Kuru öksürük, dispne, hemoptizi ve göğüs ağrısı görülebilecek diğer semptom ve bulgulardır. Çoğu hastada başlangıçta belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Yaygın tutulumda hipoksemi görülebilir. Omurga, göğüs duvarı, diyafragma ve mide gibi komşu yapılara invazyon gösterebilir. Hematojen yayılımla beyin, göz, kemikler ve diğer organlara disseminasyon olabilir. En ağır ve hayatı tehdit eden komplikasyon büyük pulmoner damarlardan birinin tutulumu sonucu oluşan akut akciğer kanamasıdır. KGH'lı çocuklarda pulmoner aspergillozun klinik bulguları diğer hasta gruplarından daha farklıdır. Başlangıç semptomu ateş olup solunum sistemi belirtileri daha az görülür (77).

Bilgisayarlı tomografi, İPA şüphesi olan çocuklarda tercih edilen tanısal görüntüleme yöntemidir. Çeşitli çalışmalar İPA'lı çocukların BT görüntüleme bulgularını belgelemiştir. Yetişkinlere benzer şekilde, en sık nodüler opasiteler tanımlanır (%59-100), bunu kama şekilli/segmental veya lobar konsolidasyon (%21-63) takip eder. Kavitasyon (%0-43) ve hava hilal işareti (%0-21) daha az görülür. Halo işaretinin prevalansı çeşitli serilerde %0 ile %100 arasında değişmektedir. Nodüler lezyonlar, pulmoner İPA'da sürekli olarak en sık görülen BT bulgusudur; bu nedenle, uyumlu bir klinik tabloya sahip bağışıklık sistemi baskılanmış bir çocukta bunların varlığı daha fazla araştırma yapılmasına ve önleyici antifungal tedavinin değerlendirilmesine yol açmalıdır. Bununla birlikte, özellikle nodüllerin, diğer enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan süreçler de dahil olmak üzere immün sistemi baskılanmış hastalarda geniş bir ayırıcı tanısı vardır, bu nedenle mikrobiyolojik doğrulama önemini korumaktadır (83).

Kesin tanı için histopatolojik olarak mantarın dokuda gösterilmesi veya doku kültüründe üretilmesi gerekir. Muhtemel tanısı için risk faktörleri olan hastada uygun klinik ve görüntüleme bulgularına ek olarak en az bir mikolojik kanıtın olması (Direkt

test [sitolojik inceleme, direkt mikroskopi veya kültür] ile balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, bronşial fırçalama veya sinüs aspirasyon örneğinde küf mantarını gösteren fungal elementlerin olması veya bu örneklerden birinde kültürde mantarın saptanması veya plazma, serum, bronkoalveolar lavaj sıvısında galaktomannan (GM) antijeninin saptanması) gerekir (65,66).

Serebral Aspergilloz

Santral sinir sistemi aspergillozu, mortalitesi %80'den fazla olan yaşamı tehdit eden bir hastalıktır (86). Bağışıklığı baskılanmış konakçılardaki SSS enfeksiyonlarının çoğu *Aspergillus fumigatus*'a bağlıyken, *A. flavus* bağışıklığı sağlam bireyler arasında baskın türdür. Nöroaspergilloz, yaygın enfeksiyon ortamında hematogen yayılım yoluyla veya lokalize invazif aspergillozlu hastalarda kulaktan, paranazal sinüslerden veya mastoidlerden doğrudan yayılım yoluyla ortaya çıkabilir. İnvazif akciğer enfeksiyonundan kaynaklanan hematogen yayılım bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda daha sık görülürken, sinüzit, mastoidit, kraniyal travma veya beyin cerrahisine ikincil olarak küfün beyne doğrudan nüfuz etmesinden kaynaklanan yayılım bağışıklığı yeterli olan konakçılarda daha sık görülür. *Aspergillus* türlerinin kan-beyin bariyerini aşmasını ve santral sinir sisteminde hasara yol açmasını sağlayan mekanizmalar bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Çalışmalar *Aspergillus* türlerinin yayılım sırasında fagositozu engelleyen ve konidyanın opsonizasyonunu azaltan mikotoksinler (aflatoksinler ve gliotoksinler dahil) ürettiğini göstermiştir. Mikotoksinler kan-beyin bariyerinin bütünlüğünü değiştirme ve nöronlara, astrositlere ve mikrogliaya zarar verme ve öldürme yeteneğine sahiptir. Derin immünsupresyonu olan hastalarda, beyindeki *Aspergillus* anjiyoinvazyonu serebral enfarktüs, kanama, mikotik anevrizma ve menenjit ile sonuçlanabilir. Bağışıklık durumu normal hastalarda granülomlar, beyin apseleri ve menenjit gelişebilir (87).

Aspergillus türleri SSS tutulumunun yerine göre klinik bulgulara neden olabilir. Spesifik olarak baziler menenjit, miyelit, sino-orbital hastalık, karotid arter invazyonu, epidural apseler, ölüm nedeninin herniasyon olduğu masif hemorajik nekroz, izole veyaintrakraniyal hastalık ve mikotik anevrizmalar *Aspergillus* türlerinden kaynaklanabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda SSS aspergillozunun primer makroskopik özelliğinin hemorajik nekroz olduğu vurgulanmıştır. Hastalar ateş, baş

ağrısı, uyuşukluk, zihinsel durum değişikliği, nöbetler, anormal yürüyüş, baş dönmesi veya fokal nörolojik bulgular gibi çeşitli belirti ve semptomlarla başvurabilirler. Genel olarak serebral aspergillozlu hastaların prognozu kötüdür. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hematolojik malignitesi olan hastalarda aspergilloz da dahil olmak üzere SSS invazif küf enfeksiyonlarının tanısından sonra ortalama 3,5 aylık sağ kalım olduğu gösterilmiştir (86,87).

Tanıda beyin görüntüleme önemlidir ancak nöroaspergilloza özgü radyolojik bulgular yoktur. Beynin kontrastlı bilgisayarlı tomografisi ve manyetik rezonans görüntülemesi, SSS tutulumu şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir (87). Mukozal kalınlaşma ve kemik erozyonu ile birlikte sinüslerden direkt yayılıma sekonder olarak intrakraniyal dural kontrastlanma meydana gelebilir. Apselerle uyumlu halka şeklinde lezyonlar nadir değildir. Sinüslerden doğrudan invazyona sekonder SSS aspergillozu olan hastalarda frontal veya temporal lobda tekli lezyonlar gelişirken, hematojen yayımlı hastalarda gri-beyaz cevher kavşağında tekli veya çoklu lezyonlar ortaya çıkabilir. Hemorajik transformasyon ve mikotik anevrizmaların eşlik ettiği veya etmediği serebral kortikal ve subkortikal enfarktüs, tipik olarak anjiyoinvazyonun sonucu olarak gelişir (88,89). Fokal lezyonların mikrobiyolojik ve patolojik tanısı için görüntü kılavuzluğunda stereotaktik beyin biyopsisinin verimi yüksektir (%80-90) ve mümkün olduğunda yapılmalıdır (87). Serebral aspergillustan şüphelenilen bir hastada plazma, serum veya BOS'ta galaktomannan saptanması tanıya yardımcı olabilir. (1,3)-beta-D glukanın herhangi bir invazif küf hastalığına ilişkin mikolojik kanıt sağladığı düşünülmemektedir (66). Tedavide yüksek doz vorikonazol ve mümkünse cerrahi önerilir. Progresif nörolojik defisiti olanlarda steroid verilebilir (77).

İnvazif Trakeobronşiyal Aspergilloz

Sıklıkla immünsuprese hastalarda gelişir. Akciğer nakli alıcılarında özellikle de nakil öncesi veya sonrası aspergillus kolonizasyonu olanlarda risk daha fazladır. İnfluenza sonrası da gelişebilir. Bronş duvarında ülser, plak, psödomembran olabilir. Tanı kültür, histopatoloji ve bronkoskopik bulgularla konulur. Tedavide küf etkili triazololler veya intravenöz lipit bazlı amfoterisin B kullanılır. Seçili hastalarda

bronkoskopik debridman ve immüsupresyonun azaltılması önerilir. Antifungal tedaviye en az 3 ay veya lezyon gerileyene kadar devam edilir (77).

İnvazif Aspergillus Sinüziti

İnvazif fungal sinüzit (İFS), erken teşhis edilmezse ve agresif bir şekilde tedavi edilmezse sıklıkla fulminan ve hatta ölümcül hastalığa dönüşen, burun ve paranazal sinüslerin ciddi bir enfeksiyonudur. İFS'nin tipik klinik tablosu ateş, yüz ağrısı, burun kanaması, burun tıkanıklığı, baş ağrısı ve yüz ödeminin bir kombinasyonunu içerir. Bağışıklık sistemi baskılanmış bir hastada yukarıdakilerden herhangi birinin akut başlangıcı durumunda İFS ile ilgili endişeler gündeme getirilmelidir. Teşhis, burun ve ağız boşluklarının nekrotik doku açısından endoskopik muayenesi ile başlar; bu, lokal damar sisteminin hif istilasına işaret eder. Birçok mantar türü İFS'ye neden olduğundan, bu lezyonların biyopsisi histopatolojik tanıyı ve tür tayinini doğrulamak için kullanılır. Ancak aspergillus ve zygomycete türleri en sık rastlanan türlerdir (90). İmmün sisteminde sorunu olan bireylerde inhale edilen aspergillus konidyalari nazal konkalarda yerleşip burada çoğalır ve sinüsleri invaze eder. Akut invazif aspergillus sinüziti HKHN yapılan çocuklarda daha sık görülür. A. flavus ve A. fumigatus en sık görülen etkenlerdir. Hifler mukoza ve kemikleri tutarak hemorajik enfarkta neden olurlar. Takiben orbita ve beyin gibi önemli komşu bölgelere yayılım görülür. Febril nötropenik bir hastada yeni ortaya çıkan baş ağrısı, burun kanaması, siyah renkli burun akıntısı gibi yakınmalar mutlaka dikkate alınmalıdır (77). Sinüs İA'nın yaygın radyografik bulguları mukozal kalınlaşma (%67), opaklaşma (%48) ve hava sıvı seviyeleridir (%24) (78). Beyin tomografisi özellikle kemik değişikliklerini değerlendirmede etkilidir. Mukozal kalınlaşma, sinüsün opaklaşması, kemik tahribatı, burun septumu ülserasyonu, sinüs çevresinin dışında yağ kordonu gibi bulguları içerir. Akut invazif fungal sinüzitin en yaygın bulgusu burun boşluğu mukozasının tek taraflı kalınlaşmasıdır ancak bu spesifik olmayan bir işarettir. Yumuşak doku yayılımını değerlendirmek için MRG tercih edilen yöntemdir. Sinüs içindeki bulgular değişkendir ve mukozal kalınlaşmadan sinüsün tamamen opaklaşmasına kadar değişir (91). Tedavide cerrahi ve sistemik vorikonazol veya lipit bazlı amfoterisin B önerilir. Tekrarlayan drenajlar gerekebilir (77).

Enfektif Endokardit

Aspergillus bağı endokardit genellikle çeşitli immüsupresyon durumları olan hastalarda ortaya çıkan, pediatrie nadir görülen bir enfeksiyondur (92). Aspergillus türleri hem doğal hem de prostetik kapak endokarditine neden olabilir. En sık aort ve mitral kapak etkilenir. Oluşturduğu vejetasyonlar büyüktür ve embolik komplikasyonlar açısından çok risklidir. Mortalite çok yüksektir. Perikardit nadir görülür. Hematojen yayılım, miyokardiyal apse rüptürü veya akciğerlerden direkt yayılım sonucu meydana gelebilir (77). Gelişimi için ana risk faktörü, vakalarda %67'ye varan oranda gözlenen konjenital kalp hastalıklarının varlığıdır. Diğer risk faktörleri arasında kapak protezlerinin kullanımı, hematolojik neoplazmlar, kemoterapi ve sitotoksik tedavi, uzun süreli kortikosteroid veya antibiyotik kullanımı ve solid organ veya kemik iliği nakilleri yer alır (92). Vakaların çoğunluğuna *A. fumigatus* (%54) neden olur, bunu *Aspergillus terreus* (%18), *Aspergillus niger* (%7) ve *Aspergillus flavus* (%7) izler (92,93). Başlangıç klinik belirtileri spesifik olmayabilir ve en sık gözlenenler arasında anormal kalp sesleri, ateş, plöretik ağrı, hemoptizi, siyanoz, dispne, anoreksi ve kilo kaybı yer alır. *Aspergillus* endokarditinin tanısı yüksek oranda şüphe gerektirir. Kan kültürleri neredeyse her zaman negatiftir. Mantar vejetasyonları sıklıkla büyüktür. Bazı yazarlar, transtorasik ve/veya transözofageal ekokardiyografinin çok spesifik olduğunu ve periferik embolizasyon riski yüksek olan geniş ve hareketli vejetasyonları tanımlayarak %70'in üzerinde bir duyarlılığa ulaştığını ileri sürmektedir. Galaktomannan antijen tespiti veya polimeraz zincir reaksiyonu gibi testlerin *aspergillus* bağı fungal endokarditin tanı sürecinde kullanımlarına dair yeterince kanıt yoktur. *Aspergillus* bağı endokardit tanısı yüksek oranda şüphe gerektirir ve temel olarak bu mantarın histopatolojik ve mikrobiyolojik olarak kanıtlanmasına dayanır. Endokarditin başarılı tedavisi, antifungal tedavi ve cerrahi debridman kombinasyonunu gerektirir. Neredeyse tüm *Aspergillus* endokardit vakalarının hayatta kalması için cerrahi debridman zorunludur. *Aspergillus* endokarditi de dahil olmak üzere çoğu invazif *aspergillus* enfeksiyonu için önerilen antifungal tedavi vorikonazoldür (92,93).

Kemik ve Eklem Enfeksiyonu

Aspergillus artriti, bağıışıklığı baskılanmış hastalarda hematojen yayılım sonucunda, bağıışıklığı baskılanmamış veya normal olan hastalarda ise travma, cerrahi işlem sonucunda direkt ekilim ile gelişebilir. Aspergillus türlerinin neden olduğu osteomyelit nadirdir. Vakaların çoğu spondilodiskit olarak ortaya çıkar. Bu enfeksiyonlar, özellikle çocuklarda, genellikle akciğer veya sinüs enfeksiyonundan veya ciltten lokal yayılım yoluyla ortaya çıkabilir (94,95). Bazı çalışmalarda KGH'li hastalar tüm pediatrik aspergillus osteomyelit vakalarının %73'ünü oluşturmuştur (94). Hastalarda ateş ve etkilenen bölgede ağrı ile hassasiyet vardır. Hastaların çoğunda çevre yumuşak doku tutulumu, plevral hastalık ve paraspinal apse görülür. Vertebra osteomyelitinde klinik ve radyolojik bulgular tüberkülozda görülenler ile hemen hemen aynıdır. Tedavide debridman ve sistemik vorikonazol önerilir. En az 8 hafta tedavi uygundur, gerekirse 6 aya kadar uzatılabilir (77).

Göz Enfeksiyonu

Endojen aspergillus endoftalmisi en sık olarak organ transplantasyonu yapılmış veya kapak replasmanı yapılmış immün sistemi baskılanmış hastalarda ve hematolojik maligniteleri olan bireylerde rapor edilmektedir. Aynı zamanda dissemine aspergillozun başlangıç bulgusu da olabilir. Aspergillus türlerine bağılı endoftalmide kan kültürleri, serolojik testler ve akciğer radyografisi negatif olabileceğinden tanı koymak zordur. *A. fumigatus* ve *A. flavus* fungal endoftalmi vakalarının çoğuna neden olur. Klinik olarak aspergillus endoftalmisi oküler ağrı ve bulanık görme semptomlarıyla kendini gösterir. Endoftalmiden sorumlu ajanı tanımlamak için, pars plana vitrektomi örneklerinin kültürleri ve Gram veya Giemsa boyalı yaymaların incelenmesi en iyi tanısal yaklaşımlardır çünkü aspergilloz klinik olarak derin retinit ve/veya koroidit ile kendini gösterir (96,97) Orbital selülit nadiren invazif sinüziti takiben orbital duvarların hasar görmesi ve enfeksiyonun retroorbital bölgeye yayılımı sonucu oluşan bir komplikasyondur. Diplopi, periorbital ödem, propitozis ve ağrı görülebilir. Fungal keratit ve episklerit nadir görülür ve genellikle sporların göze direkt inokülasyonu sonucu oluşur. Endoftalminin tedavisinde cerrahiyle beraber sistemik vorikonazol ve intravitreal amfoterisin B veya vorikonazol

önerilir. Keratit tedavisinde topikal oftalmik %5 natamisin veya topikal vorikonazol önerilir (77).

Cilt Enfeksiyonu

Kutanöz aspergilloz patojenin giriş mekanizmasına göre primer veya sekonder formda görülebilir. Birincil form, cilt bütünlüğünün kaybolduğu bölgelerde mantarın doğrudan inokülasyonu ile olur. İkincil form, hematojen yayılımdan kaynaklanır. Bununla birlikte, literatürde "komşuluk yoluyla" adı verilen üçüncü bir mekanizma tanımlanmaktadır; burada mantar, paranazal veya maksiller sinüsler gibi bitişik bir boşluktan deriye veya mukozalara ulaşabilir (98). Sistemik aspergilloz hastalarının %4 ila %11'inde ikincil cilt tutulumu geliştiği tahmin edilmektedir. Primer kutanöz aspergilloz nadir görülen bir klinik tablodur. Aspergillus enfeksiyonu uzun süreli nötropeni, immünsupresif ve kortikosteroid tedavisi, geniş spektrumlu antibiyotikler, altta yatan malignite, prematüre bebekler, AIDS ve intravenöz kateterli hastalarla ilişkilidir. Çocuklarda primer kutanöz aspergilloz üç durumda görülebilir. 1.) Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda, kateterizasyon bölgesindeki veya pansuman veya ölçüm aletiyle temas noktasındaki cilt lezyonlarına çoğunlukla *Aspergillus flavus* ve *A. fumigatus* neden olur. 2.) *Aspergillus fumigatus* ve *A. flavus* da kusurlu cilt bariyerleri ve olgunlaşmamış bağışıklık sistemleri nedeniyle sıklıkla yenidoğanlarda ve prematüre bebeklerde görülür. 3.) *Aspergillus terreus* ve *A. fumigatus*, bağışıklığı yeterli çocuklarda kateter giriş/travma bölgesinde lezyona neden olur (99). Sıklık sırasına göre en sık izole edilen patojenler *A. flavus* (%80), *A. fumigatus*, *A. niger* ve *A. nidulans*'tır ancak bağışıklığı yeterli bireylerde *A. terreus* vakaları da rapor edilmiştir. Sekonder veya invazif form en sık görülen klinik varyanttır. ABD istatistiklerine göre çoğu vaka, HKHN, solid organ nakli (özellikle akciğer) ve primer immün yetmezlik veya lösemili hastalarda meydana gelir. Deri lezyonları hemorajik lezyonlar ve nekrotik alanlara sahip eritemli-mor halka şeklinde plaklara dönüşen eritematöz papüller şeklindedir. Bazen sert ve ödemli nodüllere dönüşebilirler. Lezyonlar genellikle kaşıntılıdır ve bazen geniş doku tahribatına neden olur. Subkutan tutulum nedeniyle lezyonların primer kutanöz mukormikozis lezyonlarına benzer makroskobik bir görünüm kazanması yaygındır. Primer kutanöz aspergilloz vakaları için tercih edilen tedavi lipozomal amfoterisin B veya

itrakonazolün tek başına veya sinerjistik olarak kullanımınıdır. Sekonder veya invazif kütanöz aspergilloz durumunda birinci basamak tedavi olarak vorikonazol, posakonazol veya lipozomal amfoterisin B +/- itrakonazol kullanımı önerilmektedir (98).

Peritonit

Kronik ayaktan periton diyalizi olanlarda görülebilir. Tanıda periton sıvısında galaktomannan ve kültür konfirmasyonuna bakılır. Periton diyaliz kateteri olan hastalarda sistemik vorikonazolle beraber kateterin çekilmesi önerilir (77,100)

Özofageal, Gastrointestinal, Hepatik Aspergilloz

Gastrointestinal invazif aspergilloz genellikle dissemine enfeksiyonun bir parçası olarak, nadiren de izole organ enfeksiyonu olarak görülür. Aspergillus sporları sıklıkla kendiliğinden yutulur ancak gastrointestinal sistem aspergillus büyümesi için uygun değildir. Artan asit sekresyonu, mide mukoza bariyerinin bozulması, mukozal iskemi ve ülser, mide duvarını aspergillus enfeksiyonunun gelişmesine yatkın hale getirebilir (101). Bağırsak aspergillozu çoğunlukla dissemine aspergillozun bir parçası olarak ve nadiren primer enfeksiyon olarak ortaya çıkar. Aspergillus türlerinin neden olduğu gastrointestinal sistemin primer enfeksiyonu çoğunlukla hematolojik malignitesi olan yetişkin hastalarda rapor edilmiştir. Semptomlar ishal ve karın ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlardır. Tanı çoğunlukla laparotomi sonrası histopatoloji ve mantar kültürü ile doğrulanır. Etkilenen bölgeler arasında yemek borusu, mide, ince ve kalın bağırsaklar bulunur. Fischer ve arkadaşları ALL'li 2307 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada 30 hastada invazif aspergillus tanımlamışlardır. Bu otuz hastadan beşinde bağırsak tutulumu belgelenmiştir. Bu hastaların dördünde bağırsak semptomları mevcuttur ve üç hastaya eksploratif laparotomi uygulanmıştır. İA'nın gastrointestinal belirtileri çoğunlukla ergen hastalarda (10-16 yaş) ortaya çıkmıştır. Semptomlar karın hassasiyeti, karın ağrısı ve kabızlık gibi nonspesifik semptomlardır (102).

Yaygın olmayan İA bölgeleri arasında karaciğer de bulunmaktadır (78). Kronik granülomatöz hastalıkta aspergillusla bağlı karaciğer ve dalak tutulumu görülebilir. Aspergillus türlerine bağlı karaciğer ve dalak apseleri tipik olarak izole

olarak ortaya çıkmak yerine disemine enfeksiyon sırasında görülür (103). Tedavide cerrahi ve vorikonazol önerilir. Hepatik aspergillozda lipit yapıda amfoterisin B de kullanılabilir. Ekstrahepatik veya perihepatik biliyer obstrüksiyon veya medikal tedaviye dirençli lokalize lezyon varlığında cerrahi gerekir (77).

Renal Aspergilloz

Böbrek ve idrar yolu aspergillozu genital üriner sistemi etkileyen özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde önemli klinik zorluklar oluşturan nadir fakat potansiyel olarak ciddi bir mantar enfeksiyonudur. Genitoüriner sistemde böbrekler en sık etkilenen organlar olsa da, zaman zaman mesane, prostat, üreterler ve üretranın da tutulduğu vakalar bildirilmiştir. HIV'li kişilerin otopsi serilerinde ölümcül invazif aspergilloz vakalarının yaklaşık %15'inde böbrek tutulumu belgelenmiştir. İdrar yolundaki enfeksiyonlar, disemine aspergillozdan kaynaklanan hematogen yayılımdan veya intraabdominal kaynak gibi komşu organlardan yayılımdan kaynaklanabilir. İzole renal aspergilloz bağışıklığı yeterli olan bireylerde ortaya çıkabildiği gibi, izole renal aspergilloz için önemli risk faktörleri arasında genitoüriner girişimler, HIV/AIDS, solid organ transplantasyonu, hematolojik maligniteler, kemik iliği transplantasyonu ve diğer immünsupresyon formları yer alır (104). Çocuklar ile ilgili nadir vaka sunumları mevcuttur (105). Hematojen yayılım sonucu tek veya çok sayıda renal parankimal apse şeklinde görülebilir. Üreterde obstrüksiyon varsa lokal amfoterisin B deoksikolatla yıkama ve sonrasında dekompresyon gerekir. Parankimal hastalık tedavisinde vorikonazol önerilir. Büyük renal apselerde cerrahi gerekebilir (77).

Otitis Eksterna

Aspergillusu bağlı invazif otitis eksterna bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları etkileyen nadir, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden invazif bir mantar enfeksiyonudur. İnvazif süreç, ilerleyici kraniyal sinir felci ile birlikte kafa tabanı osteomyelitine yol açabilir ve geri dönüşü olmayan işitme kaybı ve nörolojik hasara neden olabilir (106). Tedavide vorikonazol ve cerrahi debridman önerilmektedir (77,106,107).

2.3.4. Tanı ve Tanı Testleri

Avrupa Kanser/İnvazif Fungal Enfeksiyonlar Araştırma ve Tedavi Ortak (Kooperatif) Grubu ve Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikozlar Çalışma Grubu (EORTC/MSG) Konsensus Grubu'nun 2008 yılında yayımlanmış revize edilmiş invazif mantar hastalığı tanımlarına göre (65)

Kanıtlanmış (proven) invazif mantar enfeksiyonu (küfler için) tanısı aşağıdaki kriterlerden az birinin sağlanmasıyla konulur (65):

- a) Mikroskopik inceleme (steril materyal): İğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen bir örneğin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde hif veya melanize maya benzeri formların görülmesi ve birlikte ilgili dokuda hasar gelişmiş olduğunun kanıtlarının olması.
- b) Kültür (steril örnek): Normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak bir enfeksiyon hastalığı süreci ile uyumlu olan anormal bir bölgeden steril bir işlemle elde edilen bir örneğin (bronkoalveoler lavaj sıvısı, bir kraniyal [paranasal veya mastoid] sinüs kavitesi örneği ve idrar hariç olmak üzere) kültüründe bir küf veya 'siyah maya'nın izole edilmesi (EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde bir hyalin veya pigmentli küfün saptanması olarak belirtilmektedir (66)).
- c) Kan kültürü: Uyumlu bir enfeksiyon hastalığı süreci bağlamında kan kültüründe bir küfün (örneğin Fusarium türlerinin) saptanması (65).
- d) Serolojik tetkikler: Küfler için uygulanamaz (65).
- e) Formalinle sabitlenmiş parafine gömülmüş dokuda küfler görüldüğünde DNA dizilimi ile birlikte mantar DNA'sının PCR ile amplifikasyonu (66).

EORTC/MSG 2008 güncellemesinde (65) küfler için dokuda mantar DNA'sının PCR amplifikasyonu kesin tanı testlerinde yok iken EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde eklenmiştir (66).

Kanıtlanmış invazif hastalık kategorisi, hastanın bağışıklığının baskılanmış olup olmadığına bakılmaksızın herhangi bir hasta için geçerli olabilir (65,66).

Kuvvetle olası veya muhtemel (probable) invazif mantar enfeksiyonu (küfler için): En az bir konakçı faktörünün, klinik bir özelliğin ve mikolojik kanıtın varlığını gerektirir ve yalnızca bağışıklık sistemi baskılanmış hastalar için kullanılır (65,66).

Konakçı faktörler: Yakın dönemde nötropeni öyküsü (fungal hastalığın başlangıcıyla geçici olarak ilişkili 10 günden uzun süreyle mm^3 'deki nötrofil sayısının 500'ün altında olması), allojenik kök hücre transplantasyonu, uzun süreli kortikosteroid kullanımı (EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde son 60 gün içinde ifadesi eklenmiştir (66).), son 90 gün içinde T hücrelerini suprese eden tedaviler, kalıtsal ağır immün yetmezlik (EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde hematolojik malignite ve solid organ transplantasyonu da eklenmiştir (66).)

Klinik özellikler(66):

Pulmoner aspergilloz: BT'de 4 paternden 1'inin varlığı: 1.) Halo işareti olan veya olmayan yoğun, iyi sınırlı lezyon(lar), 2.) hava hilal işareti, 3.) kavite, 4.) kama şeklinde ve segmental veya lobar konsolidasyon

Diğer akciğer küf hastalıkları: Pulmoner aspergillozda olduğu gibidir aynı zamanda ters halo işareti de içerir.

Trakeobronşit: Bronkoskopik incelemede görülen trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar.

Sinonazal hastalık: Akut lokalize ağrı (göze yayılan ağrı dahil), siyah eskarlı burun ülseri, orbita dahil olmak üzere paranazal sinüsten kemik bariyerler boyunca uzanma

Santral sinir sistemi enfeksiyonu: 2 işaretten 1'i: 1.) Görüntülemelerde fokal lezyonlar, 2.) MRG veya BT'de meningeal genişleme

Mikolojik kanıt (66):

Balgam, bronkoalveoler lavaj (BAL), bronş fırçalama örneği veya aspirattan kültür yoluyla elde edilen Aspergillus, Fusarium, Scedosporium türleri veya Mucorales gibi herhangi bir küfün elde edilmesi veya balgam, BAL, bronş fırçalama örneği veya aspiratta küf olduğunu gösteren mantar elemanlarının mikroskopik tespiti

Trakeobronşit: BAL kültürü veya bronş fırçalamasıyla Aspergillus saptanması, BAL veya bronş fırçalama örneğinde küf olduğunu gösteren mantar elemanlarının mikroskopik tespiti

Sinonazal hastalık: Sinüs aspirat örneklerinin kültüründe küf saptanması veya sinüs aspirat örneklerinde küf olduğunu gösteren mantar elemanlarının mikroskopik tespiti

Galaktomannan antijeni (yalnızca aspergillus için)

Plazma, serum, BAL veya BOS'ta tespit edilmesi.

Aşağıdakilerden herhangi biri:

*Tek serum veya plazma: $\geq 1,0$

*BAL sıvısı: $\geq 1,0$

*Tek serum veya plazma: $\geq 0,7$ ve BAL sıvısı $\geq 0,8$

*BOS: $\geq 1,0$

Aspergillus PCR

Aşağıdakilerden herhangi biri:

*Plazma, serum veya tam kanda 2 veya daha kez ardışık PCR testi pozitif

*BAL sıvısında 2 veya daha fazla kez PCR testi pozitif

*Plazma, serum veya tam kanda en az 1 PCR testi pozitif ve BAL sıvısında 1 PCR testi pozitif

EORTC/MSG 2008 güncellemesinde (65) Aspergillus için PCR amplifikasyonu muhtemel kategorisinde mikolojik kanıt testlerinde yok iken EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde plazma, serum, tam kan ve BAL'da tespiti muhtemel kategorisine mikolojik kanıt olarak eklenmiştir (66).

EORTC/MSG 2008 güncellemesinde (65) galaktomannan antijeni muhtemel kategorisinde mikolojik kanıt testlerinde yer almakla beraber eşik değer belirtilmemiştir. EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde plazma, serum, BOS ve BAL'da ayrı ayrı eşik değerlerler belirlenmiştir (66).

Olası (possible) invazif mantar enfeksiyonu: Uygun konak faktörlerinin ve invazif mantar hastalığı ile uyumlu yeterli klinik kanıtın olduğu ancak mikolojik desteğin olmadığı durumu içerir (65). Küfler için de bu kategori yalnızca bağışıklığı baskılanmış hastalar için önerilmiştir (65,66).

İA için standart tanı prosedürleri pediatrik ve yetişkin hastalar arasında farklı değildir. İA açısından yüksek risk taşıyan hastalardan alınan uygun örneklerden hem

mikroskopik tetkik hem de kültür istenmelidir (108). Her ne kadar steril bir bölgeden alınan kültür ve doku invazyonunun histopatolojik kanıtı İA tanısı için altın standart olmaya devam etse de, numune almak için invazif prosedürlere ihtiyaç vardır ve tanısal verim düşüktür (78). Histopatolojik veya sitopatolojik çalışmalara gönderilen doku ve hücreler, mantar yapılarının incelenmesini kolaylaştırmak için Grocott-Gomor metenamin gümüş boyası veya periyodik asit Schiff boyası kullanılarak boyanmalıdır. Mümkün olduğunca invazif mantar hastalığına bağlı odaklardan alınan örneklerin ıslak örnekleri bir floresan boyayla (örneğin kalkoflor veya körofor) boyanmalıdır. Mikroskopi hâlihazırda önemli bilgiler (örneğin septa varlığı, hif çapı, dallanma paterni) sunabilmesine rağmen aspergillus hifleri Fusarium, Scedosporium türleri ve daha birçok mantarla karıştırılabilecek kadar benzerlik gösterir (66,77,109).

Toplanan numunenin çoğu zaman kantitatif olarak yetersiz olması ve kültür incelemelerinin duyarlılığının düşük olması nedeniyle, histolojik numunelerde aspergillus DNA'sını tanımlamak için PCR teknikleri kullanılmaya başlanmıştır (66,82). Kan kültürlerinden aspergillus türlerinin elde edilmesi nadiren endovasküler hastalığa işaret eder ve neredeyse her zaman kontaminasyonu temsil eder. Vücutta enfeksiyon oluşturabileceği hemen her bölgeye ait örneklerin (kan, beyin-omurilik sıvısı, BAL sıvısı, endotrakeal aspirat, idrar, kemik iliği, iç organ biyopsileri ile cilt, tırnak ve mukozal yüzeyler, balgam gibi steril olmayan bölgelere ait örnekler) kültüründen üretilebilirler. BAL sıvısının yayma, kültür ve antijen tarama yöntemleri ile tetkik edilmesi sonucu kesin tanı şansı %50-70 kadardır. Çünkü bu sadece basit bir kolonizasyonun göstergesi de olabilir. Yine de uygun klinik tablo ve tekrarlayan pozitif BAL kültür sonuçları tanıya oldukça yaklaştırır. Önceden izolatlara rutin antifungal duyarlılık çalışılması önerilmezken, artık tüm aspergillusların tür düzeyinde tanımlanması ve antifungal direnç testlerine bakılması önerilmektedir. Çünkü *A. fumigatus* başta olmak üzere pek çok aspergillus türünde azol ve polien direnci bildirimleri devam etmektedir. En yaygın direnç cyp51A genindeki mutasyonlarla ilişkilidir ve PCR yöntemiyle direnç testi bakılabilmektedir (66,77).

Galaktomannan aspergillus türlerinin hücre duvarının önemli bir heteropolisakkaritidir . Enfeksiyonun seyri sırasında bu karbonhidrat antijeni dokuda, dolaşımda ve trakeobronşiyal ağaçta eksprese edilir. Serumdaki galaktomannan antijeninin saptanması için en yeni ve yaygın olarak kullanılan platform, EB-A2 sıçan

monoklonal antikorlarını kullanan bir enzim immünolojik testidir (EIA) (110). GM, İA'nın klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce serumda tespit edilebilir, ancak duyarlılığı ve özgüllüğü değişkendir. GM testinin duyarlılığı %30-100 aralığında değişirken özgüllüğünün %75'ten fazla olduğu rapor edilmiştir. İA'lı hastaların hem erken tanısında hem de takibinde, hastalığın seyrini ve antifungal tedaviye yanıtı değerlendirmek amacıyla prognostik bir belirteç olarak seri GM testi yapılması önerilmektedir. Her ne kadar GM testi, klinisyenlere İA'nın erken teşhisinde yardımcı olmak için sıklıkla kullanılsa da, GM testinin bir dezavantajı yanlış pozitif sonuç olasılığıdır. Yanlış pozitif sonuçlara neden olduğu bilinen faktörler: Fusarium, Penicillium, Cladosporium, Histoplasma, Blastomyces, Paracoccidioides, Cryptococcus, Nigrospora, Paecilomyces, Trichothecium türleri dahil olmak üzere bir dizi filamentöz mantarla çapraz reaktivitesi; piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanat veya siklofosamid ile tedavi ; bazı yiyecek, içecek, enteral beslenme ürünleri ve intravenöz solüsyonlarda (Plasma-Lyte) GM varlığıdır. Sitotoksik kemoterapi gören veya GVHH olanlarda, fungal GM'nin gıdadan gastrointestinal translokasyonu yanlış pozitif GM antijenemisini açıklayabilir. Yenidoğanlarda bağırsak mukozasının immatüritesi bifidobacterium lipoglikanlarının translokasyonuna yol açarak yanlış pozitif GM antijenemisine neden olabilir. Hematolojik malignite ve HKHN hastalarında sitotoksik kemoterapinin ilk 2 ila 4 haftasında daha fazla yanlış pozitif sonuçlar rapor edilmektedir (111). GM antijeni plazma, serum, BAL veya BOS'ta bakılabilir. BAL'da sensitivite ve spesifitesi daha yüksektir. GM antijeninin sıvılarda özellikle de BAL'da saptanması İA tanısında kültürden daha duyarlıdır. GM'nin eşik değeri erişkin ve çocuklarda benzerdir. GM sınırı serumda 0,5 ve BAL'da 1 alındığında küf etkili profilaksi almayan hematolojik hastalarda duyarlılığı yüksektir (77). EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinde bir kez bakılan serum, plazma, BOS veya BAL'da GM $\geq 1,0$ olması veya serum ya da plazmada $\geq 0,7$ iken eş zamanlı BAL'da $\geq 0,8$ olması durumunda mikolojik kanıt kabul edilmektedir (66). GM'nin seri (haftada 2 kez) taranması uzamış nötropenisi olanlarda ve allojenik HKHN alıcılarında önerilir. Nötropenik olmayan hastalarda, KGH'de ve küf etkin profilaksi alanlarda duyarlılığı düşüktür (100,112).

EORTC/MSG 2008 güncellemesinde (65) (1,3)-beta-D gluklan muhtemel kategorisinde mikolojik kanıt testlerinde yer alır iken EORTC/MSGERC'in 2019

güncellemesinde herhangi bir invazif küf hastalığına ilişkin mikolojik kanıt sağladığı düşünülmemiştir (66).

Bilgisayarlı tomografi İPA şüphesi olan çocuklarda tercih edilen tanısal görüntüleme yöntemidir. Düz radyografiyle karşılaştırıldığında BT daha duyarlıdır ve bulguları daha erken tespit edebilir (83). EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesi İA için spesifik BT görüntüleme değişikliklerini içermektedir. Bunlar arasında halo işareti olan veya olmayan yoğun, iyi sınırlı nodüller, hava hilal işareti, kavitasyon ve kama şeklinde ve segmental veya lobar konsolidasyon yer alır (66). Yetişkinlere benzer şekilde en sık nodüler opasiteler tanımlanır (%59-100), bunu kama şekilli/segmental veya lobar konsolidasyon (%21-63) takip eder. Kavitasyon (%0-43) ve hava hilal işareti (%0-21) daha az görülür. Halo işaretinin prevalansı serilerde %0 ile %100 arasında değişmektedir. Nodüler lezyonlar, pulmoner İPA'da sürekli olarak en sık görülen BT bulgusudur; bu nedenle, uyumlu bir klinik tabloya sahip bağışıklık sistemi baskılanmış bir çocukta bunların varlığı daha fazla araştırma yapılmasına ve önleyici antifungal tedavinin değerlendirilmesine yol açmalıdır. Bununla birlikte, özellikle nodüllerin, diğer enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan süreçler de dahil olmak üzere immün sistemi baskılanmış hastalarda geniş bir ayırıcı tanısı vardır, bu nedenle mikrobiyolojik doğrulama önemini korumaktadır. Nötropenik konakçılarda İPA'nın bir diğer önemli erken bulgusu, başlangıçta yetişkin vakaların %70'inden fazlasında mevcut olan halo işaretidir, ancak hastalığın ilerlemesiyle birlikte prevalans zaman içinde hızla azalır (83). Halo belirtisi, hastanın altta yatan bağışıklık durumuna bağlı olarak birçok nedenle görülebilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış vakalarda, özellikle de nötropenik hastalarda, en sık görülen neden invazif mantar enfeksiyonlarıdır ve rapor edilen en yaygın organizma aspergillustur. İmmün sistemi baskılanmış grupta özgüllük %91 civarında olmasına rağmen duyarlılık düşüktür. Halo işareti İPA hastalarında histopatolojik olarak pulmoner enfarktüs alanını çevreleyen alveoler kanamanın varlığına işaret eder. Mantarların küçük ve orta büyüklükteki damarlara girmesi sonucu oluşan akciğer enfarktüsü, nodüle karşılık gelen nekroza neden olur; etrafını saran kanama nedeniyle buzlu cam halesi oluşur. Bağışıklık sistemi baskılanmış yetişkinlerde ve çocuklarda invazif mantar hastalığının tanısı için halo işaretinin yüksek özgüllüğünün (> %90) olduğu bildirilmiştir (113). Yetişkin serilerinde vakaların yaklaşık %50'sinde kavitasyon ve %40'ında hava hilal oluşumu

görülür (114). Hava hilal işareti BT görüntüleme de görülebilir ve nekrotik akciğer dokusunun komşu akciğer parankiminden ayrılmasını temsil eder. Hava hilal işareti genellikle tedavinin başlangıcından ve nötropheninin iyileşmesinden 2 ila 3 hafta sonra ortaya çıkar (33). Yalnızca başlangıç tanısız BT'yi içeren pediatrik çalışmalarda, vakaların dörtte birinden azında kaviteasyon meydana gelir ve hava hilal işareti nadirdir (%0-3). Çocuklarda düşük prevalansı ve bu belirtilerin genel olarak düşük özgüllüğü göz önüne alındığında hava hilal işareti ve kaviteasyonun bireysel bulgular olarak kullanımını İPA şüphesi olan çocuklarda sınırlıdır. Pediatrik İPA'da tomurcuklanmış ağaç görüntüsü, buzlu cam opaklığı ve efüzyon dahil olmak üzere bir dizi başka bulgu tanımlanmıştır. Bu değişiklikler İPA'ya özgü olmadığından İPA'nın daha tipik bulgularının yokluğunda tanısız faydaları daha azdır. Uygulamada, İPA riski yüksek olan çocuklar için, uzun süreli ateş durumunda BT'de herhangi bir yeni değişiklik alanı, daha fazla mikrobiyolojik incelemenin düşünülmesini gerektirmelidir (83). MRG'de radyasyon maruziyetinin olmaması nedeniyle bu yöntem çocuklarda çekicidir, ancak İPA'da tanısız kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır. pozitron emisyon tomografisi (PET/BT) mantar enfeksiyonlarında hastalığın derecesini ortaya çıkarmada ve antifungal tedaviye yanıtı izlemede kullanılabilir. Ancak, bu konuda literatür sınırlıdır ve daha ileri çalışmalar gerekir (77,83). IDSA'nın 2016 güncellemesinde en az 2 haftalık tedaviden sonra İPA'nın tedaviye yanıtını değerlendirmek için göğüs BT taraması yapılması önerilmekte; hastanın klinik durumunun kötüleşmesi veya nodülün büyük bir damara yakın olması durumunda erken değerlendirme önerilmektedir (100).

Nöroaspergillozda beyin görüntüleme önemlidir ancak nöroaspergilloza özgü radyolojik bulgular yoktur. Beynin BT ve MRG'si SSS tutulumu şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir (87). Mukozal kalınlaşma ve kemik erozyonu ile birlikte sinüslerden direkt yayılıma sekonder olarak intrakraniyal dural kontrastlanma meydana gelebilir. Apselerle uyumlu halka şeklinde lezyonlar nadir değildir. Sinüslerden doğrudan invazyona sekonder SSS aspergillozu olan hastalarda frontal veya temporal lobda tekli lezyonlar gelişirken, hematojen yayımlı hastalarda gri-beyaz kavşakta tekli veya çoklu lezyonlar ortaya çıkabilir. Hemorajik transformasyon ve mikotik anevrizmaların eşlik ettiği veya etmediği serebral kortikal ve subkortikal enfarktüs, tipik olarak anjiyoinvazyonun sonucu olarak gelişir (88,89)

Sinüs İA'nın yaygın radyografik bulguları mukozal kalınlaşma (%67), opaklaşma (%48) ve hava sıvısı seviyeleridir (%24) (78). BT özellikle kemik değişikliklerini değerlendirmede etkilidir. Mukozal kalınlaşma, sinüsün opaklaşması, kemik tahribatı, burun septumu ülserasyonu, sinüs çevresinin dışında yağ kordonu gibi bulguları içerir. Akut invazif fungal sinüzitin en yaygın bulgusu burun boşluğu mukozasının tek taraflı kalınlaşmasıdır ancak bu spesifik olmayan bir işarettir. Yumuşak doku yayılımını değerlendirmek için MRG tercih edilen yöntemdir. Sinüs içindeki bulgular değişkendir ve mukozal kalınlaşmadan sinüsün tamamen opaklaşmasına kadar değişir (91) Fungal sinüziti olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda eşzamanlı akciğer enfeksiyonu görülme olasılığı yüksek olduğundan bu hastalarda BT ile akciğer görüntülemesi de yapılmalıdır (77).

2.4. Çocuklarda Mukormikoz (Zigomikoz)

2.4.1. Mikrobiyoloji

Mukormikoz, Mucorales takımına ait mantarların neden olduğu bir enfeksiyondur. Her yerde bulunan mantarlar toprakta ve organik kalıntılarda yaşar. İnsanlarda mukormikoz en sık olarak Mucorales takımının Mucoraceae familyasının türleri tarafından meydana getirilir ve yaygın olarak kullanılan zigomikoz teriminin yerini mukormikoz teriminin almasına neden olmuştur (115). Mucorales takımındaki Mucor, Rhizopus, Rhizomucor cinsi küf mantarları insanları enfekte eder. Aynı takımda bulunan Absidia Saksenaea ve Apophysomyces, insanlarda enfeksiyona daha az yol açan türlerdir. Aspergillustan farklı olarak mukor hifleri geniş olup septasız ve düzensizdir ve geniş açı ile dallanır (116).

2.4.2. Epidemiyoloji

Bir grup olarak ‘‘Mucoraceae’’, kandida ve aspergillus türlerinden sonra invazif mantar enfeksiyonunun üçüncü en yaygın nedenini temsil etmektedir (115). Epidemiyolojik çalışmalar mukormikoz insidansının arttığını öne sürmektedir (115,117). Mukormikoz aktivitesi olmayan ajanların antifungal profilaksidede kullanılması dahil olmak üzere birçok faktör bu artışa katkıda bulunabilir (115). Bu artış özellikle hematopoietik kök hücre nakli alıcılarında ve hematolojik malignitesi

olan hastalarda belirgindir (118). İmmün sistemi baskılanmış hastalarda vorikonazol kullanımı, mukormikoz için önemli bir bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, vorikonazolün yaygın kullanımından önce mukormikoz oranlarının arttığına dair kanıtlar mevcuttur; bu da immünespresif tedavilerin artan kullanımı gibi diğer faktörlerin de katkıda bulunduğunu göstermektedir. Gözlemlenen daha yüksek oranların, yalnızca enfeksiyon sayısındaki gerçek bir artıştan ziyade artan farkındalık ve daha agresif tanısal değerlendirme ile ilişkili olması da mümkündür (115).

2.4.3. Risk Faktörleri

Temel olarak hematolojik maligniteleri olanlar, HKHN veya solid organ transplantasyonu yapılanlar, diyabet ve ketoasidozu olan hastalar, prematüre yenidoğanlarda olduğu gibi bağışıklık sistemi baskılanmış hastaları etkiler (117). İmmün fonksiyon bozukluğu invazif hastalık için bir risk faktörü olmasına rağmen, immün yetmezlik ile ilişki invazif aspergillozda görülenden daha azdır. Mukormikozis klasik olarak herhangi bir primer immün yetmezlik formuyla ilişkili değildir. Aşırı demir yükü, deferoksamin tedavisi, intravenöz ilaç kullanımı ve böbrek yetmezliği, özellikle çocuklarda daha az sıklıkta görülse de, iyi bilinen risk faktörleridir. Yanıklar ve travmatik yaralar özellikle kutanöz mukormikoz ile ilişkilidir ve görünürde immün yetmezlik olmayan hastaların önemli bir kısmını oluşturur. Deri enfeksiyonu salgınlarının doğal afetlerden sonra da meydana geldiği bilinmektedir. Prematürite, yenidoğanlarda hastalık (özellikle gastrointestinal ve kutanöz mukormikozis) için önemli bir risk faktörüdür. Aspergillus aktif ajanlarının, özellikle de vorikonazolün, esas olarak hematolojik maligniteli hastalarda ve mukormikoz açısından yüksek risk taşıyan hematopoetik kök hücre nakli alıcılarında yaygın kullanımı, dünya çapında çeşitli kurumlarda mukormikoz insidansının artmasıyla bağlantılıdır (115,119).

2.4.4. Klinik Bulgular

İnvazif mukormikoz, damar invazyonu ve bunu takip eden tromboz sonucu doku nekrozunun hızlı gelişimi ile karakterizedir. Hastalık rinoorbitoserebral, pulmoner, kutanöz, gastrointestinal veya dissemine formlarda ortaya çıkabilir (115,119,120). Endokardit, osteomyelit, peritonit ve böbrek enfeksiyonu gibi daha

nadir görülen formlar da mevcuttur. İnvazif mukormikozisin en yaygın bildirilen bölgeleri sinüsler (%39), akciğerler (%24) ve cilt (%19) olmuştur (119). Hastalığın yayılması pediatrik vakaların %32 ila %38'inde ve neonatal vakaların yarısından fazlasında meydana gelir. Hastalığın dağılımını altta yatan risk faktörlerinden önemli ölçüde etkilenir. Diyabetli hastalarda en sık rinoorbitoserebral bulgular (%66) görülür, bunu pulmoner (%16) ve kutanöz (%10) hastalıklar takip eder; altta yatan bir hastalığı olmayan hastalarda ise en sık kutanöz bulgular (%50) görülür. Deferoksamin alan hastalarda en sık akciğer hastalığı (%28), ardından rinoserebral (%26) ve yaygın hastalık (%23) görülür; damar içi uyuşturucu kullanıcılarında sıralama serebral (%62) ve ardından deri (%11) hastalıklarıdır; organ nakli alıcılarında ise akciğer hastalığı (%37-53) ve rinoorbitoserebral hastalık (%31) şeklindedir (120). Rinoorbitoserebral sinüs hastalığı, diyabetli hastalarda en sık görülen formdur ve sıklıkla diyabetik ketoasidoz ile ilişkilidir. Ateş, baş ağrısı ve burun akıntısı ile ilerleyici sinüzit ve sonunda burun mukozasını, damağı, üstteki yüz derisini ve beyni kapsayan doku nekrozunun yayılması (siyah eskar olarak kendini gösterir) ile kendini gösterir. Maligniteli hastalarda akciğer hastalığı baskındır (115). Pulmoner mukormikozisin semptomları arasında antibiyotiklere dirençli ateş, öksürük, plöretik göğüs ağrısı ve dispne yer alır. Kan damarlarının istilası ölümcül hemoptiziye yol açabilir. Pulmoner mukormikoz ve aspergillozun klinik özellikleri birbirinden ayırt edilemez. Ters halo işareti pulmoner mukormikozun erken radyografik bulgusu olabilir. Kutanöz mukormikoz doğrudan spor aşılması veya yanıklar veya travmatik yaralar yoluyla edinilebilir. Deride eritem ve sertleşme tipik olarak siyah yara iziyle birlikte nekroza doğru ilerler (120). Yenidoğan döneminde gastrointestinal ve kutanöz hastalıklar ileri yaş gruplarına göre daha sık görülmektedir Yenidoğan gastrointestinal enfeksiyonu nekrotizan enterokolit olarak ortaya çıkabilir ve geç tanı ve yüksek vaka ölüm oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (115). Yaygın mukormikozis serebral (vakaların %48'i), kutanöz (%39) ve pulmoner (%20) hastalığı olan hastalarda rapor edilmiştir (120).

2.4.5. Tanı

Mukormikoz tanısı, dokudaki septasız ve geniş açılı dallanan fungus hiflerinin histopatoloji ile gösterilmesiyle konulur. Örnek toplama sırasında sıklıkla

hasar gören Mucorales hiflerinin fragilitesi nedeniyle kültür duyarlılığı düşüktür. Mikroskopik olarak pozitif örneklerin yalnızca yaklaşık üçte biri pozitif kültürle sonuçlanır. Steril olmayan bölgelerden izolasyon bazen hastalıktan ziyade kontaminasyonun göstergesidir. Klinik açıdan anlamlı bir izolatın kültürde izole edilmesi patojenin tanımlanmasını ve duyarlılık testini mümkün kılar (115). Hematolojik malignitesi olan ve pulmoner mukormikoz şüphesi olan hastalarda, toraks BT'de ters halo işaretinin, bir konsolidasyon halkası ile çevrelenmiş buzlu cam opasite alanının veya BT pulmoner anjiyografide damar tıkanıklığının tespiti için pulmoner BT taraması önerilir (121). Mukormikoz immünkompromize hastalarda ters halo işaretinin en sık nedenidir ve bu hastalarda pulmoner BT anjiyografide vasküler oklüzyon da saptanabilir (116). Yüz ağrısı, sinüzit, propitozis, oftalmopleji veya yeni teşhis edilmiş amarozis veya her ikisi birden olan diyabetik hastalarda sinüzitin mevcut olup olmadığının belirlenmesi için kraniyal BT veya MRG önerilir. Sinüzit tanısı konulduğu takdirde mukormikoz tanısı için endoskopi yapılması kuvvetle tavsiye edilir. Göz veya beyin hastalığından şüpheleniliyorsa, duyarlılığın çok daha yüksek olması nedeniyle BT taraması yerine MRG yapılmalıdır. Mukormikoz potansiyel bir tanı ise biyopsi kuvvetle tavsiye edilir. Alta malignite bulunan bir hastada mukormikoz kanıtlandıktan sonra, hastalığın yaygınlığını belirlemek için orta kraniyal, torasik ve abdominal görüntüleme çalışmaları önerilir. Mukormikozun hızlı ilerlemesi göz önüne alındığında, özellikle stabil olmayan hastalarda haftalık BT taramaları kuvvetle tavsiye edilir (121).

Enfeksiyonu doğrulamak için klinik örnekler floresan boyalarla boyanarak doku kesitlerinde doku istilası gösteren pigmentsiz hifler gösterilmelidir. Histopatolojik olarak, Mucorales hifi, 6–16 µm arasında değişen bir genişliğe sahiptir, septalı değildir. Doku içinde, hifler düzensiz bir dallanma gösterir. Mukormikoz lezyonları karakteristiktir ancak spesifik değildir. Hemorajik enfarktüs, koagülasyon nekrozu, anjioinvazyon, nötrofil infiltrasyonu (nötropenik olmayan hastalarda) ve perinöral invazyon akut lezyonların karakteristik özellikleridir. Histomorfolojik temelde mukormikoz tanısı koymak zordur ve yanlış morfolojik tanının en yaygın nedeni aspergillus türü olarak yanlış tanımlanmasıdır. İmmünohistokimyanın ticari olarak temin edilebilen monoklonal antikorlar veya PCR teknikleriyle taze veya formalinle sabitlenmiş parafine gömülmüş doku üzerinde uygulanmasının oldukça

spesifik olduğu gösterilmiştir, ancak duyarlılık ile ilgili değişik raporlar mevcuttur. Mucorales hifleri, daha geniş olmaları ve düzensiz dallanma desenleri nedeniyle septalı hiyalin küflerden ayırt edilebilir. Ancak Mucorales'i bu özelliklere rağmen diğer küflerden ayırmak zordur. Bu nedenle dokudaki mukormikoz tanısının kültür ve moleküler tekniklerle dokuda doğrulanması önerilir (116,121).

Cins ve türlerin tanımlanması ve antifungal duyarlılık testleri için örneklerden kültür alınması kuvvetle tavsiye edilmektedir. Kültür yapmadan önce doku homojenizasyonundan kaçınılmalıdır. 30°C ve 37°C'de ayrı ayrı inkübasyon kuvvetle tavsiye edilir. Klinik örneklerden floresan boya ile boyanarak mikroskopi, özellikle septasyon, dallanma açısı ve hif genişliğinin değerlendirilmesi açısından kuvvetle önerilir. Mucorales'te antifungal tedaviye rehberlik etmek amacıyla antifungal duyarlılık testi için standart yöntemlerin kullanılması desteklenmektedir ve tedavinin başarısız olduğu durumlarda klinik olarak faydalı olabilir. Ancak öncelikle alanda epidemiyolojik bilgi oluşturmak amacıyla bu yöntemlerin kullanılması kuvvetle tavsiye edilmektedir. Mukormikoz tanısı için hem taze klinik materyal hem de parafin kesitlerinde moleküler yöntemlerin kullanılması desteklenmektedir. Formalin DNA'ya zarar verdiği için parafine gömülmüş doku yerine taze malzeme tercih edilir. Diğer vücut sıvılarında olduğu gibi serumda da DNA'nın saptanması oldukça umut vericidir, ancak orta şiddette desteklenmektedir ve standardizasyonu eksiktir (121).

2.5. Fusarium Enfeksiyonları

2.5.1. Mikroorganizma, Epidemiyoloji ve Risk faktörleri

Fusarium türleri, dallanan septalı hiyalin hifleri ile aspergillus türlerine benzeyen küf mantarlarıdır. Doku ve kanda spor oluşturma yeteneğine sahiptir. Kolay çoğalma ve yayılma yeteneği sayesinde çeşitli koşullara dayanıklı olup, doğada geniş dağılım gösterirler. Esas olarak bitki patojenidir. Nadiren insan ve hayvanlarda enfeksiyona neden olabilmektedir. Tropikal ve subtropikal bölgelerde görülmelerine rağmen, bu bölgeler dışındaki iklim koşullarında da enfeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir. Yüzden fazla fusarium türü tanımlanmış olup, az sayıda alt türü insanlarda hastalığa neden olur. En iyi bilinen virülans faktörleri humoral ve hücrel bağışıklığı baskılayan ve doku hasarına neden olabilen mikotoksinler ve trikotesenler ile protez materyallere yapışma ve biofilm oluşturma özelliği sağlayan proteaz ve

kollajenazlardır. Toksin üreten türleri ile kontamine olmuş yiyeceklerin tüketilmesi mikotoksikoza yol açabilir. Esas olarak patojen havadaki fusarium konidyalarının solunmasıyla, travma, yanık gibi doku hasarının olduğu cilt yüzeylerinden veya gastrointestinal sistemden konağa girer (122).

Dünyanın birçok ülkesinde fusariozis, aspergilloz ve mukormikozdan sonra en sık görülen 3. küf enfeksiyonudur (123). Brezilya'da fusarium türleri enfeksiyonları kanser hastalarında sistemik enfeksiyonların ana patojenleri olarak ortaya çıkmıştır (124). Brezilya ve ABD'de HLA uyumsuz akraba donörleri ile allojenik hematopoietik kök hücre nakli yapılan 1000 alıcıda 20'ye ulaşmaktadır (125). İnsanlarda en sık hastalık yapan fusarium türleri F. solani (%50), F. oxysporum (%20), F. moniliforme (%10) ve F. verticillioideis (%10)'tir. F. solani en sık görülen ve patojenitesi en yüksek alt türüdür (122). Çoğunlukla akut lösemili nötropenik hastaları veya şiddetli T hücresi immün yetmezliği olan hastaları, özellikle de ciddi graft-versus-host hastalığının tedavisi için kortikosteroid alan hematopoietik kök hücre nakli alıcılarını etkilemektedir (126).

2.5.2. Klinik

Bağışıklığı normal olan kişiler için fusarium esas olarak lokal enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojendir, ancak hematolojik maligniteleri, aplastik anemisi ve organ nakli olan veya kemoterapi gören hastalarda fusarium, invazif mantar enfeksiyonlarına neden olabilir. Sinüzit, pnömoni, derin kutanöz enfeksiyonlar ve yaygın enfeksiyonlar gibi invazif enfeksiyonlar bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkar ve çoğunlukla antimikrobiyal ilaçlara yanıt vermeyen ateş olarak kendini gösterir. Spesifik olarak nötropeni, hücresel bağışıklıktaki eksiklikler, lösemi için indüksiyon kemoterapisi ve hematopoietik hücre nakli invazif fusariozis gelişimi için risk faktörleri olarak kabul edilir. Öte yandan, bağışıklık sistemi yeterli olan hastalarda keratit ve onikomikoz gibi yüzeysel enfeksiyonlar daha sık görülür. Bağışıklık fonksiyonu yetersiz olan hastada yaygın fusarium hastalığı, fusarium enfeksiyonlarının %70'ini oluşturur (127,128). İmmün sistemi baskılanmış konakçılarda enfeksiyon hematogen yolla yayılarak deride eritematöz papüller, nodüller, püstüller, eritema nodozum benzeri lezyonlar, hedef lezyonlar, büllöz ve veziküler lezyonlar şeklinde görülebilir ve birden fazla organ tutulumuna neden

olabilir. Sıklıkla merkezi nekroz alanları oluşur ve lezyonlara ektima gangrenozum benzeri bir görünüm verir. Papüler veya nodüler lezyonları çevreleyen 1-3 cm çapında ince bir eritemli sınıra sahip ‘hedef lezyonlar’, hastaların yaklaşık %10’unda mevcuttur. Bu bulgular, yaygın fusarium enfeksiyonunun tek belirtisi olabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda oluşan fusarioziste, aspergillus ve diğer küf mantar enfeksiyonlarının aksine, göze çarpan özellik kan kültür pozitifliğinin yüksek oranlarda saptanmasıdır. Tipik olarak yaygın hastalık varlığında görülmesine rağmen, nadiren organ tutulumunun olmadığı fungemi olguları bildirilmiş ve bu olguların bazıları santral venöz kateterlerle ilişkilendirilmiştir. Bağışıklığı baskılanmış fusariozisli olgularda en sık saptanan klinik form %70 oranıyla yaygın hastalıktır. Yaygın fusariozis kliniğinde saptanan tipik bulgular antibiyotiklere cevap vermeyen ateş, uzun süreli (>10 gün) ve derin nötropeni (<100 hücre/mm³) ile birlikte karakteristik cilt lezyonları ve kan kültüründe küf tipi mantar üremesidir. Cilt lezyonları ile birlikte sıklıkla sinüs, akciğer gibi diğer bölgelerde tutulum saptanır (122).

2.5.3. Tanı

Kan kültürleri invazif vakaların %40’ında pozitiftir. Dokunun doğrudan incelenmesi, özellikle de deri biyopsisi, eğer doku örneği zamanında incelenebilirse, kültür sonuçları elde edilmeden önce hızlı bir değerlendirme yapılmasına olanak sağlar. Taze dokudaki hifler morfolojik olarak aspergillus türlerinininkine benzer; yani tipik olarak dar açılarda ikiye ayrılan veya bazen 90°’ye ulaşan hiyalin bölmeli filamentler olarak görünürler. Histopatolojik olarak hifler görülüyor ancak kültürde üreme saptanamıyorsa fusariumu diğer hyalohifomikozlardan ayırmak zor olabilir. Bu durumda parafine gömülü doku örneklerinde in situ hibridizasyonun kullanılması gerekmektedir (122,125).

(1,3)-beta-D glukon ve GM pozitif olabilmektedir (122) fakat EORTC/MSGERC’in 2019 güncellemesinde (1,3)-beta-D glukonun herhangi bir invazif küf hastalığına ilişkin mikolojik kanıt sağladığı düşünülmemiştir, GM ise sadece aspergillus enfeksiyonları için önerilmiştir (66).

2.6. İnvazif Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisi

2.6.1. İnvazif Kandidiyaz Tedavisi

İnvazif Kandidemi Tedavisi

IDSa 2016 kılavuzunda invazif kandidemi tedavisi nötropenik ve nötropenik olmayan hastalar için ayrı ayrı önerilmiştir.

Nötropenik olmayan hastada invazif kandidemide başlangıç tedavisi olarak ekinokandin (kaspofungin mikafungin, anidulafungin) önerilmektedir. Flukonazol, intravenöz veya oral, kritik durumda olmayanlar da dahil olmak üzere seçilmiş hastalarda başlangıç tedavisi olarak ekinokandine kabul edilebilir bir alternatiftir. Klinik olarak stabil olan, flukonazole duyarlı izolatları olan (örneğin *C. albicans*) ve antifungal başlandıktan sonra tekrarlanan kan kültürleri negatif olan hastalar için ekinokandinden flukonazole geçiş (genellikle 5-7 gün içinde) önerilir. İntolerans, sınırlı bulunabilirlik veya diğer antifungal ajanlara karşı direnç varsa lipid formülasyonlu amfoterisin B (günde 3-5 mg/kg) makul bir alternatiftir. Vorikonazol kandidemi için etkilidir ancak başlangıç tedavisi olarak flukonazole göre çok az avantaj sağlar. *C. krusei*'ye bağlı seçilmiş kandidemi vakalarında kademeli oral tedavi olarak vorikonazol önerilmektedir. Nötropenik olmayan kandidemili hastaların, tanıdan sonraki ilk hafta içinde tercihen bir göz doktoru tarafından dilate oftalmolojik muayeneye tabi tutulması önerilmektedir. Kandideminin temizlendiği zamanı belirlemek için her gün veya iki günde bir takip kan kültürleri önerilmektedir. Belirgin metastatik komplikasyonları olmayan kandidemi için önerilen tedavi süresi, kandida türlerinin kan dolaşımından temizlendiği ve kandidemiye atfedilebilen semptomların ortadan kalktığı belgelendikten sonra 2 haftadır. Kaynağın santral venöz kateter olduğu hastalarda venöz kateterin mümkün olduğu kadar erken çıkarılması önerilmekte ve bu kararın her hasta için bireyselleştirilmesi tavsiye edilmektedir (17).

Nötropenik hastalarda invazif kandidemi tedavisinde başlangıç tedavisi olarak ekinokandin önerilir. Günlük 3-5 mg/kg lipid formülasyonu amfoterisin B etkilidir ancak toksisite potansiyeli nedeniyle daha az çekici bir alternatif olarak önerilmektedir. Flukonazol kritik hastalığı olmayan ve daha önce azol maruziyeti yaşamamış hastalar için alternatif olarak önerilmektedir. Flukonazol duyarlı izolatları olan ve kan dolaşımından temizlendiği belgelenmiş klinik olarak stabil hastalarda

inatçı nütropeni sırasında basamak tedavisi olarak kullanılabilir. Vorikonazol küfün ilave olarak kapsanmasının istendiği durumlarda kullanılabilir. Vorikonazol ayrıca, kan dolaşımından temizlendiği belgelenmiş klinik olarak stabil hastalarda ve vorikonazole duyarlı izolatlarda nütropeni sırasında basamaklı tedavi olarak da kullanılabilir. C. krusei'ye bağlı enfeksiyonlar için bir ekinokandin, lipid formülasyonu amfoterisin B veya vorikonazol önerilir. Metastatik komplikasyonları olmayan kandidemi için önerilen minimum tedavi süresi, nütropeni ve kandidemiye atfedilebilen semptomların düzelmesi koşuluyla, kandidanın kan dolaşımından temizlenmesinden sonra 2 haftadır. Koroid ve vitreal enfeksiyonun oftalmolojik bulguları nütropeni düzelene kadar minimaldir; bu nedenle dilate fundoskopik incelemelerin nütropeni düzeldikten sonraki ilk hafta içinde yapılması önerilmektedir. Nütropenik hastada, santral venöz kateter dışındaki kandidiyaz kaynakları (örneğin gastrointestinal sistem) baskındır. Kateterin çıkarılması bireysel olarak değerlendirilmelidir (17).

Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı-8 (ECIL-8) kılavuzunda invazif kandida enfeksiyonlarının ilk basamak tedavisi için ekinokandinler ve lipozomal amfoterisin B kuvvetle tavsiye edilmektedir. Anidulafungin, kaspofungin, mikafungin ve lipozomal amfoterisin B için öneri derecesi (derece A, kanıt düzeyi II) aynıdır. Hastanın mutlak nütrofil sayısına ve hemodinamik durumuna bakılmaksızın tüm hastalar için geçerlidir. Bununla birlikte, bu ajanların her birinin güvenlik profilinin her bir hasta için dikkate alınması önerilmektedir. Vorikonazol ve flukonazol birinci basamak tedavide ikincil seçeneklerdir. Vorikonazol granülositopenisi olan hastalar için onaylanmamıştır ve granülositopenisi veya hemodinamik instabilitesi olan hastalarda başlangıç tedavisinde flukonazol birincil basamak tedavide ekinokandin ve amfoterisin B den sonra ikinci seçenek olarak önerilmektedir. Kombine antifungal tedavinin (örneğin amfoterisin B artı flusitozin ve diğer kombinasyonlar) özel durumlarda (örneğin ciddi, yaşamı tehdit eden enfeksiyon, komplike kemik ve eklem enfeksiyonları, abdominal enfeksiyonlar, santral sinir sistemi enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları) düşünülmesi önerilmektedir. İzolat azole duyarlı olduğunda, granülositopenisi olmayan stabil hastalarda en az 5 günlük intravenöz tedaviden sonra flukonazole kademeli geçiş düşünülebilir. Diğer kandida türleri ile karşılaştırıldığında ekinokandinler Candida

parapsilosis için daha yüksek minimum inhibitör konsantrasyonlara sahiptir ancak yine de birinci basamak olarak ekinokandinler önerilmektedirler. *Candida krusei* ve *Candida glabrata* enfeksiyonları için flukonazol tedavisi önerilmez çünkü *C. krusei* doğal dirençlidir ve *C. glabrata* flukonazole değişken derecede duyarlıdır. Tüm invazif kandidemili hastalarda tedavinin derhal başlatılması , tüm invazif izolatların direnç testi uygulanması, predispozan koşulların kontrolü, uygun şekilde ameliyat ve kalıcı intravenöz kateterlerin ve diğer protez cihazlarının çıkarılması önerilmektedir. Tüm kandidemi vakalarında oftalmolojik muayene de dahil olmak üzere enfeksiyonun derin bölgelerinin klinik değerlendirmesi önerilmektedir. Komplike olmayan kandidemi için optimal tedavi süresi, kan kültürlerinin steril hale gelmesinden ve hastanın nötropeniden kurtulmasından sonra 14 gündür. Doku invazif kandidiyazisi için etkilenen bölgenin hastanın yanıtının ve predispozan koşulların düzelmesinin tedavi süresini belirleyeceği belirtilmekte ve tedavi süresinin ne kadar sürmesi hakkında öneri bulunmamaktadır (129).

Kronik Yaygın (Hepatosplenik) Kandidiyazın Tedavisi

Günlük 3-5 mg/kg lipid formülasyonu amfoterisin B veya bir ekinokandin ile birkaç hafta başlangıç tedavisi ve ardından flukonazole dirençli izolatu olması muhtemel olmayan hastalar için oral flukonazol önerilir. Tedaviye tekrarlanan görüntülemelerde lezyonlar düzeline kadar devam edilmelidir ve bu süre genellikle birkaç aydır. Antifungal tedavinin zamanından önce kesilmesi hastalığın nüksetmesine neden olabilir. Kemoterapi veya hematopoyetik hücre nakli gerekiyorsa hastalık nedeniyle geciktirilmemeli ve nüksetmeyi önlemek için yüksek riskli dönem boyunca antifungal tedaviye devam edilmelidir (17).

Santral Sinir Sistemi Kandidiyazının Tedavisi

Başlangıç tedavisi için günde 5 mg/kg lipozomal amfoterisin B +/- oral flusitozin önerilir. Hasta başlangıç tedavisine yanıt verdikten sonra kademeli tedavi için flukonazol önerilir. Tedaviye tüm belirti ve semptomlar ile BOS bulguları ve radyolojik anormallikler düzeline kadar devam edilmelidir. Ventrikülostomi drenajları, şantlar, stimülatörler, prostetik rekonstrüktif cihazlar ve kemoterapi sağlayan biyopolimer plakalar dahil olmak üzere enfekte SSS cihazları mümkünse

çıkarılmalıdır. Ventriküler cihazın çıkarılmadığı hastalar için amfoterisin B deoksikolat, cihaz aracılığıyla ventrikül içine 2 mL %5 dekstroz içinde 0,01 mg ile 0,5 mg arasında değişen bir dozajda uygulanabilir (17).

Kandida Türlerine Bağlı İdrar Yolu Enfeksiyonlarının Tedavisi

Asemptomatik kandidürisi olan hastalar

Mümkün olduğunda kalıcı mesane kateterleri gibi predispozan faktörlerin ortadan kaldırılması önerilir. Hasta, kandidanın yayılma riski yüksek olan bir gruba ait olmadığı sürece antifungal ajanlarla tedavi önerilmez; yüksek riskli hastalar arasında nötropenik hastalar, çok düşük doğum ağırlıklı bebekler (<1500 g) ve ürolojik manipülasyona girecek hastalar yer alır (17).

Semptomatik kandida idrar yolu enfeksiyonu tedavisi

Flukonazole duyarlı organizmalar için, 2 hafta süreyle oral flukonazol önerilir. Flukonazole dirençli *C. glabrata* için amfoterisin B deoksikolat (1-7 gün) +/- oral flusitozin (7-10 gün) ve *C. krusei* için amfoterisin B deoksikolat (1-7 gün) önerilir. Mantar topları varsa erişkinlerde cerrahi müdahale kuvvetle önerilmektedir (17).

Kandida Osteoartiküler Enfeksiyonların Tedavisi

Septik artrit tedavisi

Altı hafta süreyle flukonazolün veya 2 hafta süreyle ekinokandinin ve ardından flukonazolün en az 4 hafta süreyle günlük olarak kullanılması önerilir. İki hafta süreyle günde 3-5 mg/kg lipid formülasyonu amfoterisin B, ardından en az 4 hafta boyunca flukonazol daha düşük kalitede bir öneri olarak önerilmektedir. Tüm septik artrit vakalarında cerrahi drenaj endikedir. Protez cihazını içeren septik artrit için cihazın çıkarılması önerilir (17).

Osteomyelit tedavisi

Altı-12 ay süreyle flukonazol veya en az 2 hafta süreyle ekinokandin ve ardından flukonazol 6-12 ay süreyle önerilir. En az 2 hafta boyunca günde 3-5 mg/kg

lipid formülasyonu amfoterisin B ve ardından 6-12 ay boyunca flukonazol daha az önerilen bir alternatiftir. Seçilmiş vakalarda cerrahi debridman önerilmektedir (17).

Kandida Enfektif Endokardit Tedavisi

Doğal kapak endokarditi için günde 3-5 mg/kg lipid formülasyonu amfoterisin B +/- flusitozin veya yüksek dozda ekinokandin önerilir. Duyarlı kandida izolatlarına sahip, kliniği stabil olan ve kan kültüründe kandida üremesi devam etmeyen hastalar için flukonazolle kademeli tedavi önerilir. Bu ajanlara duyarlı ancak flukonazole duyarlı olmayan izolatlar için oral vorikonazol veya oral posakonazol basamak tedavisi olarak kullanılabilir. Kapağın değiştirilmesi tavsiye edilir; Tedavi, ameliyattan sonra en az 6 hafta, perivalvüler apsesi ve diğer komplikasyonları olan hastalarda ise daha uzun süre devam etmelidir. Kapak replasmanı yapılamayan hastalar için eğer izolat duyarlıysa, flukonazol ile uzun süreli baskılamaya önerilir. Protez kapak endokarditi için, doğal kapak endokarditi için önerilen antifungal rejimlerin aynısı önerilmektedir. Tekrarlamayı önlemek için flukonazol ile kronik baskılayıcı antifungal tedavi önerilir. Kalp pili ve implante edilebilir kalp defibrilatörü enfeksiyonlarında cihazın tamamı çıkarılmalıdır. Antifungal tedavi doğal kapak endokarditi için önerilenle aynıdır (17).

Kandida Türlerinin Solunum Yollarından İzolasyonu

Solunum sekresyonlarında kandida üremesi genellikle kolonizasyonu gösterir ve nadiren antifungal tedavi gerektirir (17).

İnvazif Kandidiyaz Şüphesinde Ampirik Tedavi

İnvazif kandidiyaz için risk faktörleri olan ve ateş odağı saptanamayan kritik hastalarda ampirik antifungal tedavinin düşünülmesi önerilmektedir. Risk faktörlerini taşıyan ve klinik septik şok belirtileri gösteren hastalarda ampirik antifungal tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Yoğun bakım ünitesinde nötropenik olmayan hastalarda kandidiyaz şüphesi için tercih edilen ampirik tedavi ekinokandindir. Flukonazol, yakın zamanda azol maruziyeti yaşamamış ve azol dirençli kandida türleri ile kolonize olmayan hastalar için kabul edilebilir bir alternatiftir. Diğer antifungal ajanlara karşı intolerans varsa lipid formülasyonu

amfoterisin B bir alternatiftir. Önerilen ampirik tedavi süresi 2 haftadır. Ampirik antifungal tedaviye 4-5 gün içinde klinik yanıt vermeyen ve invazif kandidiyaz için kanıtı olmayan hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (17).

ECIL-8 kılavuzunda ampirik tedavi önerileri maya ve küf için ayrı ayrı belirtilmemiş toplu olarak invazif mantar enfeksiyonu ampirik tedavisi için önerilerde bulunulmuştur. Yüksek risk altındaki granülositopenisi olan pediatrik hastalarda, geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlara yanıt vermeyen, nedeni belirsiz, 96 saatlik ateşten sonra invazif fungal enfeksiyon için kaspofungin veya lipozomal amfoterisin ile ampirik tedavi önerilmektedir. Tedaviye invazif mantar hastalığı kanıtı olmayanlarda granülositopeni düzeline kadar devam edilmesi önerilmektedir (129).

İntraabdominal Kandidiyaz Tedavisi

Karın içi enfeksiyonun klinik kanıtı olan ve yakın zamanda geçirilmiş karın ameliyatı, anastomoz kaçağı veya nekrotizan pankreatit dahil olmak üzere kandidiyaz için önemli risk faktörleri olan hastalar için ampirik antifungal tedavi önerilmektedir. Antifungal tedavi seçimi, yoğun bakım ünitesindeki nütropenik olmayan hastalar için candidemi tedavisi veya ampirik tedavi ile aynıdır (17).

2.6.2. İnvazif Aspergillus Tedavisi

Pediatrik hastalarda invazif aspergillus enfeksiyonlarının tedavisi için genel öneriler antifungal tedavinin derhal başlatılmasını, predispozan faktörlerin kontrolünü (örneğin granülositopenisi olan hastalarda koloni uyarıcı faktörlerin uygulanması ve immüsupresif tedavinin azaltılması, özellikle glukokortikosteroidlerin azaltılması veya kesilmesi) ve hasta bazında cerrahi müdahaleleri içerir. Başta SSS olmak üzere diğer enfeksiyon bölgeleri için kapsamlı değerlendirme önerilmektedir (129).

İnvazif Pulmoner Aspergilloz Tedavisi

IDSAs 2016 kılavuzunda primer tedavide vorikonazol kullanılması önerilmektedir (güçlü öneri; yüksek kalitede kanıt). Alternatif tedaviler arasında lipozomal amfoterisin B (güçlü öneri; orta kalitede kanıt), izavukonazol (güçlü öneri; orta kalitede kanıt) veya amfoterisin B'nin diğer lipid formülasyonları (zayıf öneri; düşük kalitede kanıt) yer alır. Kanıtlanmış invazif pulmoner aspergillus olan seçilmiş

hastalarda vorikonazol ve ekinokandin ile antifungal tedavi kombinasyonu düşünülebilir. Ekinokandin ile birincil tedavi önerilmemektedir (güçlü öneri; orta kalitede kanıt). Azol ve polien antifungallerin kontrendike olduğu durumlarda ekinokandinler (mikafungin veya kaspofungin) kullanılabilir. Büyük ölçüde immüsupresyonun derecesine ve süresine, hastalığın bölgesine ve hastalığın iyileşmesine ilişkin kanıtlara bağlı olarak invazif pulmoner aspergillus tedavisinin en az 6-12 hafta sürdürülmesi önerilmektedir. Başarılı bir şekilde tedavi edilen ve daha sonra immüsupresyona ihtiyaç duyan hastalarda nüksü önlemek için ikincil profilaksi önerilmektedir. Debridmanla kolayca erişilebilen lokalize hastalık (örneğin invazif fungal sinüzit veya lokalize kutanöz hastalık) için aspergilloz cerrahisi düşünülmelidir. Kemoterapi veya HKHN için İA enfeksiyonu mutlak bir kontrendikasyon değildir. Kurtarma tedavisine yönelik genel stratejiler antifungal sınıfının değiştirilmesini, mümkün olduğunda altta yatan immüsupresyonun azaltılmasını veya tersine çevrilmesini ve seçilmiş vakalarda nekrotik lezyonların cerrahi rezeksiyonunu içerir. Kurtarma tedavisi kapsamında, mevcut tedaviye ek bir antifungal ajan eklenebilir veya başlangıç rejimindekiler dışında farklı sınıflardan antifungal ilaçların kombinasyonu kullanılabilir. Kurtarma tedavisi için önerilen ajanlar arasında amfoterisin B, mikafungin, kaspofungin, posakonazol veya itraconazolün lipid formülasyonları bulunur. Kurtarma tedavisi olarak triazol kullanımında önceki antifungal tedavi, konakçı faktörleri, farmakokinetik hususlar ve olası antifungal direnç dikkate alınmalıdır. Tedavi yanıtı için serum GM'nin seri olarak izlenmesi başlangıçta yüksek GM düzeyi olan hastalar için önerilmektedir (100).

ECIL-8 kılavuzunda invazif aspergillus için başlangıç tedavisi olarak intravenöz vorikonazol (A derece tavsiye, kanıt düzeyi II, 2 yaş ve üzeri çocuklarla sınırlı), lipozomal amfoterisin B (B dereceli tavsiye, kanıt düzeyi 2) ve amfoterisin B lipid kompleksi (C dereceli tavsiye, kanıt düzeyi II) önerilmektedir. Lipozomal amfoterisin B azol direncinden şüphelenildiğinde ya da doğrulandığında ilk seçenek olarak önerilmektedir (129).

Ekstrapulmoner İnvazif Aspergilloz Tedavisi

SSS aspergillozunda primer tedavi olarak vorikonazol önerilmektedir. Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları vorikonazolü tolere edemeyen veya azol

direnci olan kişiler için önerilmektedir. İnvazif aspergillus mantar sinüzitinde hem cerrahi hem de sistemik vorikonazol veya amfoterisin B'nin lipid formülasyonunun kullanılması önerilmekte, ancak paranazal sinüsteki aspergillus mantar topunun tedavisinde tek başına cerrahi müdahalenin kullanılabileceği bildirilmektedir. Aspergillus osteomyelit ve artritinin tedavisi için vorikonazol ile kombine cerrahi müdahale önerilir. Kutanöz lezyonlar yaygın enfeksiyonu yansıtabileceğinden, birincil enfeksiyon odağına yönelik değerlendirmeye ek olarak vorikonazol tedavisi önerilmektedir. Yanıklarda veya büyük yumuşak doku yaralarında aspergilloz vakalarında antifungal tedaviye ek olarak cerrahi debridman önerilir. Aspergillus peritonitinde vorikonazol ile sistemik antifungal tedavi ile birlikte periton diyalizi kateterinin derhal çıkarılması önerilmektedir. Özofagus, gastrointestinal sistem ve hepatik sistem tutulumunda kanama, perforasyon, obstrüksiyon veya enfarkt komplikasyonlarını önlemek amacıyla vorikonazol ve cerrahi konsültasyonu önerilmektedir. Hepatik aspergillozun başlangıç tedavisi olarak vorikonazol veya amfoterisin B'nin lipid formülasyonu ile antifungal tedavi önerilmektedir. Ekstrahepatik veya perihepatik biliyer obstrüksiyon veya tıbbi tedaviye dirençli lokalize lezyonlar için cerrahi müdahale düşünülmelidir. Renal parankimal hastalık en iyi şekilde vorikonazol ile tedavi edilir. Kulak İA'sı için genellikle cerrahiyle birlikte uzun süreli sistemik vorikonazol tedavisi önerilir (100).

Aspergilloza Karşı Antifungal Profilaksi

ECIL-8 kılavuzunda hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak için invazif mantar hastalıkları geliştirme riski yüksek olan hastalarda primer antifungal profilaksi kuvvetle tavsiye edilmektedir ($\geq 10\%$ insidansı olan invazif mantar hastalıkları genellikle yüksek riskli olarak kabul edilir). Akut miyeloid lösemi, yüksek riskli akut lenfoblastik lösemi ve relaps akut lösemi için yoğun kemoterapi alan hastalar için, özellikle uzun süreli glukokortikosteroid kürleri veya uzun süreli ve derin granülositopeni aşamaları sırasında, allojenik HKHN uygulanan kişilerde (nakil öncesi ve sonrası aşamalarda immün rekonstitüsyon sağlanana kadar) veya GVHH sırasında artırılmış immüsupresif tedavi durumlarında antifungal profilaksi önerilmektedir (129).

IDSa 2016 kılavuzunda İA için yüksek risk altında olanlarda uzun süreli nötropeni sırasında posakonazol (güçlü öneri; yüksek kalitede kanıt), vorikonazol (güçlü öneri; orta kalitede kanıt) ve/veya mikafungin (zayıf öneri; düşük kalitede kanıt) ile profilaksi uygulanması önerilmektedir. Kaspofungin ile profilaksi de muhtemelen etkili olarak vurgulanmaktadır (zayıf öneri; düşük kalitede kanıt). İtrakonazol ile profilaksi etkilidir, ancak tedavi emilim ve tolere edilebilirlik nedeniyle sınırlı olabilir (güçlü öneri; orta kalitede kanıt). İA açısından yüksek risk altında olan GVHH'li allojenik HKHN alıcılarına posakonazol ile profilaksi uygulanması önerilmektedir (güçlü öneri; yüksek kalitede kanıt). Küfe etkili diğer azollerle profilaksi de etkilidir. Akciğer transplantasyonundan sonra 3 ila 4 ay boyunca vorikonazol veya itrakonazol gibi sistemik bir triazol veya inhale amfoterisin B ile antifungal profilaksi önerilmektedir. Solid organ transplantasyonu alıcılarında enfeksiyonun sağlık merkezindeki epidemiyolojisine ve bireysel risk faktörlerinin değerlendirmesine dayalı profilaktik stratejiler önerilmektedir (100).

Ampirik Tedavi

IDSa 2016 kılavuzunda geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi ısrarla devam eden, uzun süreli nötropeni olan yüksek riskli hastalar için ampirik antifungal tedavi önerilmektedir. Antifungal seçenekler arasında amfoterisin B'nin lipid formülasyonu (güçlü öneri; yüksek kalitede kanıt), ekinokandin (kaspofungin veya mikafungin) (güçlü öneri; yüksek kalitede kanıt) veya vorikonazol (güçlü öneri; orta kalitede kanıt) yer alır. İnvazif mantar enfeksiyonu lehine bulgusu olmadığı sürece kısa süreli nötropenik (nötropeni süresi <10 gün) olması beklenen hastalar için ampirik antifungal tedavi önerilmez (güçlü öneri; orta kalitede kanıt) (100).

ECIL-8 kılavuzunda invazif mantar enfeksiyonu ampirik tedavisi yüksek risk altındaki granülositopenisi olan pediatrik hastalarda, geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlara yanıt vermeyen, nedeni belirsiz, 96 saatten uzun süreyle ateşi olan hastalarda kaspofungin veya lipozomal amfoterisin B kullanılması tavsiye edilmektedir. Düşük riskli olup inatçı ateşi, derin ve uzun süreli granülositopenisi ve ciddi mukozal hasarı olan hastalarda ampirik antifungal tedavi de düşünülebilir. Tedaviye invazif mantar hastalığı kanıtı olmayanlarda granülositopeni düzelene kadar devam edilmesi önerilmektedir (129).

2.6.3. Mukormikoz Enfeksiyonlarında Tedavi

Sistemik antifungal tedaviye ek olarak mukormikozis için mümkün olduğunca erken cerrahi tedavi güçlü bir şekilde önerilmektedir. Gerektiğinde rezeksiyon veya debridman tekrarlanmalıdır. Mukormikoz şüphesi olan, bağışıklık sistemi baskılanmış herhangi bir hastada, tedaviye derhal başlanması kuvvetle tavsiye edilir. Tanıya ulaşmak için her türlü girişim tedavinin başlangıcında yapılmalı ancak tedaviyi geciktirmemelidir. Günde 5-10 mg/kg lipozomal amfoterisin B ile birinci basamak tedavi, tüm organ tutulumlarında güçlü bir şekilde önerilmektedir. Dozlar birkaç gün içerisinde yavaşça artırılmamalıdır; bunun yerine günlük dozun tamamı tedavinin ilk gününden itibaren verilmelidir. Merkezi sinir sistemi tutulumu olmayan hastalar için günde 5 mg/kg amfoterisin B lipid kompleksi kuvvet düzeyinde önerilir. Alternatifler mevcut olduğunda amfoterisin B deoksikolat kullanımı önerilmez. Mukormikozisin birinci basamak tedavisinde yetişkinlerde orta kuvvete izavukonazol önerilmektedir, pediatrik veriler yetersizdir ve çocukların tedavisi için özel bir doz önerisi bulunmamaktadır. Posakonazol oral süspansiyonun kullanımı marjinal olarak desteklenmekte ve birinci basamak tedavi için posakonazol gecikmeli salınlı tabletleri ve infüzyonu orta derecede desteklenmektedir (121,129). Yeterli veri bulunmaması nedeniyle, lipid amfoterisin + kaspofungin veya posakonazolden oluşan kombinasyon tedavileri yalnızca marjinal güçte önerilmektedir (derece C öneri, kanıt düzeyi III) (129). Kurtarma tedavisinde izavukonazol veya posakonazol gecikmeli salım tabletleri veya infüzyonları güçlü bir şekilde önerilmektedir. Mukormikozu tedavi etmek için gereken tedavi süresi bilinmemektedir. İmmün bozukluk giderilip, enfeksiyonun belirti ve semptomları düzelene ve radyografik olarak önemli iyileşme sağlanana kadar tedaviye devam edilmesi önerilir. Stabil hastalık elde edilene kadar intravenöz tedaviye devam edilmesi orta düzeyde desteklenmektedir. Oral tedaviye geçişte izavukonazol veya posakonazol güçlü bir şekilde desteklenmektedir (121). İzavukonazolün pediatrik hastalarla ilgili gelişimi devam etmektedir, mukormikozun birinci basamak tedavisi için herhangi bir öneride bulunulamaz (129). Vorikonazol, flukonazol ve flusitozin dahil olmak üzere diğer antifungal ilaçlar, Mucorales'e karşı etkili değildir (116).

2.6.4. İnvazif *Fusarium* Enfeksiyonlarında Tedavi

Klinik çalışmaların sınırlı olması ve fusariozisin sonuçlarında immün yeniden yapılanmanın kritik rolü nedeniyle, ağır *Fusarium* enfeksiyonu olan hastalar için optimal tedavi stratejisi belirsizdir. Lokalize hastalığın erken tedavisi, daha agresif veya yaygın bir enfeksiyona ilerlemeyi önlemek için önemlidir. Tedavi stratejileri gerekli hastalarda cerrahi debridmanı ve sistemik antifungal tedaviyi içermelidir. Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID) ve Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (ECMM) ortak hazırladıkları kılavuzda mevcut verilere dayanarak vorikonazol (öneri gücü A, kanıt düzeyi 2) ve lipid bazlı amfoterisin B formülasyonlarını (öneri düzeyi B, kanıt düzeyi 2) önermektedir. Amfoterisin B'nin lipid formülasyonuna yanıt oranının, deoksikolat amfoterisin B'ninkinden daha üstün olduğu vurgulanmaktadır. Kurtarma tedavisi olarak posakonazol önerilmektedir. Fusariozis için kombinasyon tedavisine az sayıda vaka raporu (kaspofungin + amfoterisin B deoksikolat, amfoterisin B deoksikolat + vorikonazol, amfoterisin B deoksikolat + terbinafin ve vorikonazol + terbinafin) mevcut olmakla birlikte kombinasyon tedavisi için net bir öneri bulunmamaktadır. Antifungal tedaviye ek olarak, enfekte dokuların cerrahi debridmanı, kateterle ilişkili fusariozis doğrulanmışsa venöz kateterlerin çıkarılması ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda bağışıklık durumunun normale getirilmesi önerilmektedir. Daha önce fusariyal enfeksiyonu olan bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda nüksetme riski nedeniyle sekonder profilaksi önerilmektedir. Sekonder profilakside vorikonazol, posakonazol veya amfoterisin B lipid formülasyonu önerilmektedir. Nötropeni süresini kısaltmak için sitotoksik tedavinin ertelenmesi veya granülosit koloni uyarıcı faktörün kullanılabilmesi vurgulanmaktadır. Hayatı tehdit eden enfeksiyonların birincil kaynağı cilt olabileceğinden dolayı antineoplastik tedavi öncesinde deri lezyonlarının kapsamlı bir değerlendirmesi ve tedavisinin yapılması önerilmektedir (130). *Fusarium* türleri ekonakandinlere doğal dirençlidirler (131).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı

01.01.2010-31.12.2021 tarihleri arasındaki 12 yıllık sürede Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde ve Onkoloji Hastanesi Çocuk Servisi'nde yatarak izlenen, bağışıklığı baskılanmış veya bağışıklığı normal olup, invazif mantar enfeksiyonu tanısı alan 1 ay-18 yaş grubundaki tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların hastane bilgi sistemindeki ve hasta dosyalarındaki verileri, servis kayıtları, yatış ve taburculuk kayıtları, mikrobiyolojik örneklerdeki mantar üremeleri retrospektif olarak incelendi.

3.2. Tanımlar ve Çalışma Değişkenleri

Çalışmaya dahil edilen hastaların; yaşı, cinsiyeti, altta yatan hastalığı (akut lenfoblastik lösemi, akut myeloid lösemi, lenfoma, diğer hematolojik hastalıklar, immün yetmezlik (hücrel immün yetmezlik, kombine immün yetmezlik, humoral immün yetmezlik, kronik granülomatöz hastalık), nörolojik hastalık, metabolik hastalık, santral sinir sistemi malignitesi, diğer maligniteler, aplastik anemi, konjenital nötropeni, gastrointestinal sistem anomalileri veya hastalığı, genitoüriner sistem anomalileri veya hastalığı, konjenital kalp hastalığı, çoklu organ yetmezliği, kemik iliği transplantasyonu, solid organ transplantasyonu, sistemik lupus eritematozus, diğer hastalıklar, klinik ve laboratuvar bulguları (ateş, nötropeni, sepsis varlığı, C-reaktif protein [CRP] değeri), invazif mantar hastalığı öncesinde antifungal profilaksi alıp almadığı, galaktomannan pozitifliği ve örnek yeri, varsa radyolojik görüntüleme bulguları (toraks BT ve MRG, paranazal BT ve MRG, kraniyal BT ve MRG, abdominal BT ve MRG, USG ve Ekokardiyografi [EKO]), invazif fungal enfeksiyonun tutulum yeri, izole edilen fungal etken, fungal etkenin izole edilme yeri, antifungal tedavi ve süresi, kombine tedavi gün sayısı, duyarlı olduğu en az bir antifungal kullanma gün sayısı, fungal etkenin ilaç dirençleri, mikrobiyolojik örnekteki mantar üremesi ile antifungal tedavi başlanması arasında süre ilişkisi, eş zamanlı antibakteriyel tedaviler (piperasilin-tazobaktam, 3. veya 4. kuşak sefalosporin, karbapenem, kinolon, glikopeptid), son 4 hafta içerisinde invazif mantar enfeksiyonu için risk faktörü olabilecek durumlar (santral ve üriner kateter varlığı,

nötropeni, travma, total parenteral nütrisyon, invazif mekanik ventilasyon, majör cerrahi girişim, hemodiyaliz, yoğun bakım yatışı, bakteriyel enfeksiyon, immünespresif tedavi), son 28 gün içerisinde kullanılan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (piperasilin-tazobaktam, 3. veya 4. kuşak sefalosporin, karbapenem, kinolon, glikopeptid), tanı öncesi hastanede yatış süresi, son 28 gün içerisinde kullanılan immünespresif tedaviler (kemoterapi, biyolojik ajan, steroid, başka immünespresif ajan), tedavinin tamamlanıp tamamlanmadığı, sekonder profilaksi başlanıp başlanmadığı, 7. ve 30. günde sağ kalım oranları, kayıtlarda mevcutsa kaç ay sonra hayatta olduğu ile ilgili veriler hastaların dosyalarından kaydedildi.

Hastalar Avrupa Kanseri/İnvazif Fungal Enfeksiyonlar Araştırma ve Tedavi Ortak (Kooperatif) Grubu ve Ulusal Allerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Mikozlar Çalışma Grubu (EORTC/MSG) ve 2019 güncellemesi olan Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mikozlar Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu (EORTC/MSGERC) tarafından belirtilen kriterlere uygun olarak kesin (proven), muhtemel (probable) ve olası (possible) olarak kategorize edildiler (65,66).

Sepsis: Klinisyen tarafından sepsis kabul edilen hastalar sepsis olarak kabul edildiler.

Son 28 gün içerisinde bakteriyel enfeksiyon tanımı: Enfeksiyon hastalığı bulgusu olan hastada kan kültürü, kateter kültürü, idrar kültürü, ve diğer steril alan (Örneğin BOS, plevra sıvısı, periton sıvısı, eklem sıvısı) kültürlerinden bakteri üretilmesi olarak tanımlanmıştır.

Görüntüleme bulguları: BT ve MRG görüntülemeleri sadece küf hasta grubu için tarandılar. Hastaların tanı anındaki ilk görüntüleme bulguları esas alınmıştır, paranazal BT ve MRG için radyolojik bulgular esas alınmayıp radyolog raporuna göre invazif fungal enfeksiyon düşünülmüşse “mantar lehine tutulum olanlar”, paranazal sinüs tutulumu olup fungal enfeksiyon lehine bulgu saptanmamışsa “mantar için spesifik olmayan tutulum” ve herhangi bir bulgu saptanmamışsa “tutulum olmayanlar” olarak gruplandırıldılar. Diğer görüntüleme yöntemleri radyolojik bulgularına göre gruplandırıldılar.

Galaktomannan pozitifliği: Serumda galaktomannan ölçümünde optik dansite indeksinin ≥ 0.5 olması, invazif pulmoner aspergillozis açısından BAL’da

galaktomannan optik dansite indeksinin ≥ 1 olması, BOS’da galaktomannan optik dansite indeksinin ≥ 0.5 olması pozitif kabul edilmiştir (21).

Antibakteriyel tedaviler: Piperasilin-tazobaktam, 3. veya 4. kuşak sefalosporin, karbapenem, kinolon, glikopeptid alan hastalar olarak gruplandırıldılar.

İmmüsupresif tedavi: Kemoterapi, biyolojik ajan, steroid, diğer immüsupresif ajanlar şeklinde gruplandırıldı. Steroid kullanımı en az 10 gün süre ile $\geq 0,3$ mg/kg/gün prednizon eş değeri dozda glukokortikoid kullanımı olarak tanımlanmıştır.

Nötropeni tanımı: Risk faktörleri olarak 10 günden uzun süre ve mutlak nötrofil sayısı $\leq 500/\text{mm}^3$ tanımlanmıştır. Tanı anında nötropeni süre şartı aranmaksızın mutlak nötrofil sayısı $\leq 1500/\text{mm}^3$ olarak tanımlanmıştır (100,132).

Antifungal direnç: Antifungal direnç için Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (EUCAST)’nin yıllara göre antifungal direnç tabloları kullanıldı. EUCAST tablolarından tanımlı minimal inhibisyon konsantrasyonu olan fungal ajanlar ve ilaçlar için direnç varlığına bakıldı (133).

Laboratuvar tarafından onaylanmış kan dolaşımı enfeksiyonu: Hastanın bir veya daha fazla kan kültüründe tanımlanmış bir patojenin olması ve kan kültüründe saptanan mikroorganizmanın başka bir bölgedeki enfeksiyonla ilişkili olmaması olarak kabul edildi (134).

Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanısı, IDSA’nın intravasküler kateter ile ilişkili enfeksiyonların tanı ve yönetimine yönelik klinik uygulama kılavuzlarına dayandırıldı. İki bin dokuz yıllı güncellemesi aşağıdaki kriterleri içerir: “Kateter ve periferik kan kültüründe aynı mikroorganizmanın saptanması, üreme zamanının periferik kan kültürüne göre kateter kan kültüründe en az 2 saat daha erken olması, bu patojenlerin başka bir bölgedeki enfeksiyon ile ilişkili olmaması gerekir” (135). Bu çalışmadaki kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu tanımı da IDSA kılavuzundaki gibidir.

İnvazif kandidiyazis tanısı, Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC=Centers for Disease Control and Prevention)’nin sürveyans kriterlerine göre konulmuş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. CDC sürveyans kriterlerine göre kan, idrar, trakeal aspirat, beyin omurilik sıvısı ve plevral sıvı kültürleri retrospektif olarak değerlendirildi. Kan kültüründe en az bir tip kandida

bulunması ve eşlik eden ateş, hipotermi, lökositoz, akut faz reaktanlarında yükselme, taşikardi, hipotansiyon gibi enfeksiyon bulguları kesin candidemi olarak kabul edildi (134).

Enfeksiyon hastalığı ile uyumlu bulgusu olup kateter kültüründe kandida üremesi olup kan kültüründe üremesi olmayan veya kan kültürü alınamamış/alınmamış olan hastalarda enfeksiyon odağı için başka bir odak yoksa veya antibiyotik tedavisi altında ateşi düşmüyorsa veya antifungal tedaviye yanıt alındıysa veya kateter çekildikten sonra semptomları gerilediyse bu hastalar olası candidemi olarak kabul edildiler (65,66)

Akut bakım ortamındaki spesifik enfeksiyon tipleri için sağlık hizmeti ilişkili enfeksiyonun CDC ve Ulusal Sağlık Hizmetleri Güvenlik Ağı (NHSN=National Healthcare Safety Network) sürveyansı tanımları ve kriterleri kullanıldı (134).

Semptomatik idrar yolu enfeksiyonu tanısı aşağıdaki kriterlerden en az birinin karşılanması ile konuldu:

1. Hastada bilinen başka bir neden olmaksızın aşağıdaki bulgu veya semptomlardan en az biri vardır; ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), acele idrar çıkarma hissi, sık idrara çıkma, dizüri veya suprapubik hassasiyet ve hastanın idrar kültürü pozitifdir yani 2'den fazla mikroorganizma türü içermeyen idrar cc'si başına $\geq 10^5$ mikroorganizma vardır (134);

2. Bir yaş veya daha küçük çocuklarda bilinen başka bir neden olmaksızın aşağıdaki bulgu ve semptomlardan en az biri vardır: ateş ($>38^{\circ}\text{C}$ rektal), hipotermi ($< 37^{\circ}\text{C}$ rektal), apne, bradikardi, dizüri, letarji veya kusma ve hastanın idrar kültürü pozitifdir yani cc idrar başına $\geq 10^5$ mikroorganizma ve en fazla iki tür mikroorganizma vardır (134).

Osteomyelit, septik artrit, endokardit, myokardit, perikardit, gastroenterit tanıları için CDC kriterleri kullanılmıştır (134).

Menenjit: Hastanın beyin omurilik sıvısı kültüründe organizma üretilmesi olarak kabul edilmiştir (134).

Endokardit: Aşağıdaki kriterlerden en az biri karşılandığında tanı endokardit olarak kabul edildi (134).

1. Kapak veya vejetasyondan kültürde organizmanın (mantarın) üretilmesi.

2. Hastada bilinen başka bir neden olmaksızın aşağıdaki bulgu ve semptomlardan 2 veya daha fazlasının olması: ateş ($> 38^{\circ}\text{C}$), yeni veya değişen üfürüm, embolik fenomenler, deri bulguları (örneğin peteşi, splinter hemorajiler, ağrılı derialtı nodülleri), konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak iletim anormalliği ve 2 veya daha fazla kan kültüründen mikroorganizmaların (mantarın) üretilmesi.

3. Bir yaş veya daha küçük çocukta bilinen başka bir neden olmaksızın aşağıdaki bulgu ve semptomlardan 2 veya daha fazlasının olması: ateş ($>38^{\circ}\text{C}$ rektal), hipotermi ($<37^{\circ}\text{C}$ rektal), apne, bradikardi, yeni veya değişen üfürüm, embolik fenomenler, deri bulguları (örneğin peteşi, splinter hemorajiler, ağrılı derialtı nodülleri), konjestif kalp yetmezliği veya kardiyak iletim anormalliği ve 2 veya daha fazla kan kültüründen mikroorganizmaların (mantarın) üretilmesi.

3.3. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Bir ay-18 yaş arasında olanlar.
2. İnvazif mantar enfeksiyonu tanısı almış olanlar.

Kesin invazif hastalık kategorisi için hastanın bağışıklığının baskılanmış olup olmadığına bakılmaksızın aşağıdakilerden en az birinin mevcut olması [2008 EORTC/MSG kriterleri (65), 2019 EORTC/MSGERC kriterleri (66)]:

a) Mikroskopik inceleme (steril materyal): Küfler için iğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen birörneğin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde hif veya melanize maya benzeri formların görülmesi ve birlikte ilgili dokuda hasar gelişmiş olduğunun kanıtlarının olması, mayalar için normalde steril olan bir bölgeden (müköz membranlar haricinde) iğne aspirasyonu veya biyopsi ile elde edilen steril bir materyalin histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik incelemesinde maya hücrelerinin görülmesi (Cryptococcus türleri kapsüllenmiş tomurcuklanan mayalar olarak görülür veya kandida türleri psödohifalar veya gerçek hifalar gösterirler).

b) Kültür (steril örnek): Küfler için normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak bir enfeksiyon hastalığı süreci ile uyumlu olan anormal bir bölgeden steril bir işleme elde edilen bir örneğin (bronkoalveoler lavaj sıvısı, bir kraniyal [paranasal veya mastoid] sinüs kavitesi örneği ve idrar hariç olmak üzere) kültüründe bir küf veya 'siyah maya'nın izole edilmesi (veya bir hyalin veya pigmentli küfün

saptanması), mayalar için normalde steril olan ve klinik veya radyolojik olarak bir enfeksiyon hastalığı süreci ile uyumlu anormalliği olan bir bölgeden steril bir işlemle elde edilen bir örneğin (24 saatten daha kısa süre önce [yeni] yerleştirilmiş bir dren dahil olmak üzere) kültüründe bir mayanın elde edilmesi.

c) Kan kültürü: Küfler için uyumlu bir enfeksiyon hastalığı süreci bağlamında kan kültüründe bir küfün (örneğin *Fusarium* türlerinin) saptanması, mayalar için kan kültüründe bir mayanın (örneğin *Cryptococcus* veya *kandida* türlerinin) veya maya benzeri mantarın (örneğin *Trichosporon* türlerinin) izole edilmesi.

d) Serolojik tetkikler (Beyin omurilik sıvısı): BOS'da kriptomikozis antijeni varlığı dissemine kriptomikozisi gösterir.

e) Doku nükleik asit teşhisi: Doku nükleik asit teşhisinde küfler için formalinle fikse edilmiş parafine gömülmüş dokuda hisler görüldüğünde DNA dizilimi ile birlikte PCR ile mantar DNA'sının amplifikasyonu.

Muhtemel (probable) ve olası (possible) kategoriler için 2008 EORTC/MSG kriterleri (65) ve/veya 2019 EORTC/MSGERC kriterleri (66)'nin sağlanması:

Muhtemel (probable) invazif mantar enfeksiyonu tanısı (endemik mikozlar haricinde) aşağıdaki kriterlerin sağlanması ile konuldu.

i) En az bir konakçı faktörünün olması (yakın dönemde nötropeni öyküsü [fungal hastalığın başlangıcıyla geçici olarak ilişkili 10 günden uzun süreyle mm^3 'deki nötrofil sayısının 500'ün altında olması], allojenik kök hücre transplantasyonu, son 60 gün içinde uzun süreli kortikosteroid kullanımı, son 90 gün içinde T hücrelerini suprese eden tedaviler, kalıtsal ağır immün yetmezlik, hematolojik malignite ve solid organ transplantasyonu.

ii) En az bir klinik özelliğin olması (alt solunum yolu mantar hastalığının bilgisayarlı tomografi bulgularından en az birinin olması [halo işareti ile birlikte olan veya olmayan yoğun, iyi sınırlanmış lezyon(lar), hava-hilal işareti, kavite, kama şeklinde ve segmental veya lobar konsolidasyon], trakeobronşit varlığı, sinonazal enfeksiyon bulgusu, görüntülemelerde santral sinir sistemi bulgusu olması, dissemine kandidiyazis bulgusu olması) ve

iii) En az bir mikolojik kanıtın olması (Direkt test [sitolojik inceleme, direkt mikroskopi veya kültür] ile balgam, BAL sıvısı, bronşial fırçalama veya sinüs aspirasyon örneğinde küf mantarını gösteren fungal elementlerin olması veya bu

örneklerden birinde kültürde bir küf mantarının [örneğin *Aspergillus*, *Fusarium*, *Zygomycetes* veya *Scedosporium* türleri] saptanması veya indirekt testler ile [örneğin antijen testleri] aspergillozis açısından plazma, serum, BAL sıvısı veya BOS'da galaktomannan antijeninin saptanması.

Olası (possible) invazif mantar enfeksiyonu tanısı: Uygun konak faktörlerinin ve invazif mantar hastalığı ile uyumlu yeterli klinik kanıtın olması ancak mikolojik desteğin olmaması durumunda konuldu.

Endemik mikozların tanısı için önerilen tanı yöntemi ile tanı konulmuş olması esas alındı.

3. İki bin sekiz yılı EORTC/MSG kriterleri (65) ve 2019 EORTC/MSGERC kriterleri (66)'ne ek olarak enfeksiyon hastalığı ile uyumlu bulgusu olup kateter kültüründe kandida üremesi olup kan kültüründe üremesi olmayan veya kan kültürü alınamamış/alınmamış olan hastalarda enfeksiyon odağı için başka bir odak yoksa veya antibiyotik tedavisi altında ateşi düşmüyorsa veya antifungal tedaviye yanıt alındıysa veya kateter çekildikten sonra semptomları gerilediyse bu hastalar olası kandidemi olarak çalışmaya dahil edildiler.

4. İdrar kültüründe idrar cc'si başına $\geq 10^5$ kandida üreyen hastalar dahil edildi.

5. 2010-2022 yılları arasında birden fazla invazif mantar enfeksiyonu geçiren hastaların sadece ilk atakları çalışmaya dahil edildi.

3.4. Dışlama Kriterleri

1. İnvazif mantar enfeksiyonu şüphesi ile antifungal tedavi başlanmış olup takipte mantar enfeksiyonu lehine mikolojik, serolojik kanıt veya radyolojik bulgu gösterilemeyen hastalar.

2. Kateter kültüründe kandida üremesi olup kan kültüründe üremesi olmayan veya kan kültürü alınamayan/alınmayan hastalarda enfeksiyon hastalığı ile ilgili herhangi bir semptom ve bulgusu yoksa hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3. Görüntüleme bulguları ile invazif mantar enfeksiyonu düşünülüp takip görüntüleme bulguları mantar enfeksiyonu tanısından uzaklaştıran veya tedaviye yanıt alınamayıp mantar enfeksiyonu tanısından vazgeçilen veya örnekleme ile mantar enfeksiyonu dışında tanı konulan hastalar dahil edilmemiştir.

4. 2010-2022 yılları arasında birden fazla invazif mantar enfeksiyonu geçiren hastaların ilk atak sonrası atakları çalışmaya dahil edilmemiştir.

5. Kistik fibrozis hastalığına sahip olanlar dahil edilmemiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Verilerin analizi SPSS 27.0 programı ile yapılmış ve %95 güven düzeyi ile çalışılmıştır. Kategorik (nitel) değişkenler için frekans (n) ve yüzde (%), sayısal (nicel) değişkenler için ortalama, standart sapma (Ort±ss), minimum, maksimum ve medyan (M) istatistikleri verilmiştir. Normallik varsayımının uygun görüldüğü durumlarda parametrik testler, uygun olmadığı gözlenen durumlarda parametrik olmayan testler uygulanmıştır. Çalışmada belirlenen ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t/Mann Whitney ve tek yönlü ANOVA/Kruskal Wallis testi, gruplu değişkenler arasındaki ilişkilerde ki-kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bilgiler ve Ölçümlerin Betimsel İstatistikleri

Çalışmaya toplamda 254 hasta dahil edildi. İki yüz elli dört hastanın 103 tanesi (%40,6) kız, 151 tanesi (%59,4) erkekti. Maya grubunda erkek hasta sayısı 107 (%64,1), kız hasta sayısı 60 (%35,9)'tı. Küf grubunda erkek hasta sayısı 44 (%50,6), kız hasta sayısı 43 (49,4)'tü. Hastalarda mantar grubu ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Maya hasta grubunda erkek oranı daha yüksekti (%64,1). Cinsiyet dağılımı ve cinsiyet ve invazif mantar enfeksiyonu ilişkisi tablo 4.1. ve tablo 4.2.'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Cinsiyet dağılımı.

		n	%
Cinsiyet	Kız	103	40,6
	Erkek	151	59,4

n: Hasta sayısı

Tablo 4.2. Cinsiyet ve invazif mantar enfeksiyonu ilişkisi.

		Maya		Küf		p
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	60	35,9	43	49,4	0,038*
	Erkek	107	64,1	44	50,6	

** $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi*

Hastaların tanı anındaki yaşları, minimum 1,3 ay ve maksimum 230,5 ay arasında değişmekteydi. Ortalama tanı yaşı $67,13 \pm 70,71$ aydı. Hastaların tanı anından itibaren sistemdeki son kayıt tarihine kadar olan süreleri minimum 0,03 ay ve maksimum 146,23 ay arasında değişmekteydi. Tanı anından itibaren sistemdeki son kayıt tarihine kadar olan süre ortalama $31,22 \pm 35,65$ aydı. Tedavisi tamamlananlarda tanı anından itibaren sistemdeki son kayıt tarihine kadar olan süre minimum 0,37 ay, maksimum süre ise 126,8 ay olarak belirlendi. Tedavisi tamamlananlarda tanı anından itibaren sistemdeki son kayıt tarihine kadar olan süre ortalama $38,73 \pm 35,04$ aydı. Tanı yaşı, tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre tablo 4.3.'te görülmektedir.

Tablo 4.3. Tanı yaşı, tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre.

Ölçüm	n	Min-Maks(M)	Ort±SS
Tanı yaşı (ay)	254	1,3-230,5 (32,5)	67,13±70,71
Tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre (ay)	254	0,03-146,23 (14,33)	31,22±35,65
Tedavisi tamamlananlarda tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre (ay)	196	0,37-126,8 (29,63)	38,73±35,04

n: Hasta sayısı, Min: Minimum, Maks: Maksimum, M: Medyan, Ort±SS: Ortalama ± standart sapma

Maya grubu hastalar ile küf grubu hastalar arasında tanı yaşı bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Küf grubu hastalarda tanı yaşı (96,98 ay) daha yüksekti. Diğer değişkenler için fark anlamlı değildi ($p > 0,05$). Tanı yaşı, tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre açısından mantar gruplarının karşılaştırılması tablo 4.4.'te görülmektedir.

Tablo 4.4. Tanı yaşı, tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre açısından mantar gruplarının karşılaştırılması.

	Maya		Küf		p
	Min-Maks(M)	Ort±SS	Min-Maks(M)	Ort±SS	
Tanı yaşı (ay)	1,3-225,47 (21,9)	51,57±65,56	1,57-230,5 (92,17)	96,98±71,01	0,000*
Tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre (ay)	0,03-122,67 (13,33)	31±35	0,07-146,23 (19,35)	31,64±37,08	0,893
Tedavisi tamamlananlarda tanı anından itibaren son kayıt tarihine kadar olan süre (ay)	0,37-123,7 (23,83)	36,05±34,9	1,53-126,8 (40,93)	45,26±34,83	0,098

** $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; bağımlı gruplar t testi*

Tanı öncesi hastanede yatış öyküsü olanların oranı maya grubunda %96,4, küf grubunda oranı %96,6'ydı (tablo 4.5.) İnvazif mantar enfeksiyonu olan hastaların tanı öncesi hastanede yatış süreleri, minimum 1 gün ve maksimum 249 gün arasında değişmekteydi. Tanı öncesi hastanede yatış süresi ortalama $35,33 \pm 37,83$ gündü (tablo 4.6.). Maya grubunda tanı öncesi hastanede yatış süresi ortalama $28,84 \pm 30,07$ gün, küf grubunda tanı öncesi hastanede yatış süresi ortalama $47,77 \pm 47,18$ gündü (tablo 4.7.). Maya grubu hastalar ile küf grubu hastalar arasında tanı öncesi hastanede yatış süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Küf grubu hastalarda tanı öncesi hastanede yatış süresi (ortalama 47,77 gün) daha yüksekti.

Tablo 4.5. Tanı öncesi hastanede yatış dağılımı.

		Maya		Küf	
		n	%	n	%
Tanı öncesi hastanede yatış	Yok	6	3,6	3	3,4
	Var	161	96,4	84	96,6

Tablo 4.6. Tanı öncesi hastanede yatış süresi.

Ölçüm	n	Min-Maks(M)	Ort±SS
Tanı öncesi hastanede yatış süresi (gün)	245	1-249 (23)	35,33±37,83

Tablo 4.7. Mantar gruplarına göre tanı öncesi hastanede yatış süresi.

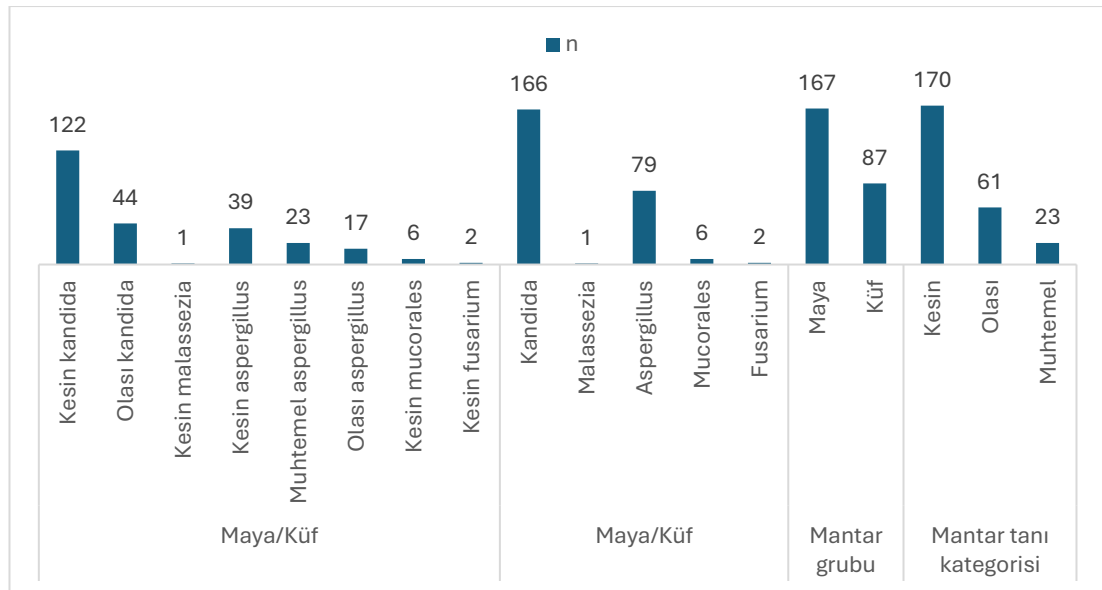
	Maya		Küf		p
	Min-Maks(M)	Ort±SS	Min-Maks(M)	Ort±SS	
Tanı öncesi hastanede yatış süresi (gün)	1-150 (17)	28,84±30,07	1-249 (31)	47,77±47,18	0,000*

4.2. Tanı Gruplamalarının Dağılımı

İki yüz elli dört hastanın 167 tanesi (%65,7) maya mantarı enfeksiyonu, 87 tanesi (%34,3) küf mantarı enfeksiyonu tanısı almıştı. Maya grubundaki hasta sayısı küf grubundaki hasta sayısından anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$). Yüz yetmiş hastanın (%66,9) tanı kategorisi kesin, 61 hastanın (%24) olası, 23 hastanın (%9,1) muhtemeldi. Yüz altmış altı hasta (%65,3) kandida, 79 hasta (%31,1) *aspergillus*, 6 hasta (%2,4) *mucorales*, 2 hasta (%0,8) *fusarium*, 1 hasta (%0,4) *malassezia* enfeksiyonu tanısı almıştı. İki yüz elli dört hastadan 122 tanesi (%48,0) kesin kandida enfeksiyonu, 44 tanesi (%17,3) olası kandida enfeksiyonu, 39 tanesi (%15,3) kesin *aspergillus* enfeksiyonu, 23 tanesi (%9,1) muhtemel *aspergillus* enfeksiyonu, 17 tanesi (%6,7) olası *aspergillus* enfeksiyonu, 6 tanesi (%2,4) kesin *mucorales* enfeksiyonu, 2 tanesi (%0,8) kesin *fusarium* enfeksiyonu, 1 tanesi (%0,4) kesin *malassezia* enfeksiyonu tanısı almıştı. Hasta gruplarının dağılımı tablo 4.8. ve şekil 4.1.'de görülmektedir.

Tablo 4.8. Hasta gruplamalarının dağılımı.

		n	%
Maya/Küf	Kesin kandida	122	48,0
	Olası kandida	44	17,3
	Kesin malassezia	1	0,4
	Kesin aspergillus	39	15,3
	Muhtemel aspergillus	23	9,1
	Olası aspergillus	17	6,7
	Kesin mucorales	6	2,4
	Kesin fusarium	2	0,8
Maya/Küf	Kandida	166	65,3
	Malassezia	1	0,4
	Aspergillus	79	31,1
	Mucorales	6	2,4
	Fusarium	2	0,8
Mantar grubu	Maya	167	65,7
	Küf	87	34,3
Mantar tanı kategorisi	Kesin	170	66,9
	Olası	61	24,0
	Muhtemel	23	9,1

**Şekil 4.1.** Hasta gruplamalarının dağılımı.

4.3. Tanıların Dağılımı

Kesin kandida grubunda 80 hasta (%31,5) kesin kandidemi, 28 hasta (%11) kandida üriner sistem enfeksiyonu (böbrek tutulumu olmadan), 4 hasta (%1,6) kandida peritoniti, 2 hasta (%0,8) kandida ilişkili SSS enfeksiyonu, 2 hasta (%0,8) EVD ilişkili SSS kandida enfeksiyonu, 1 hasta (%0,4) kandida ilişkili VP şant enfeksiyonu, 1 hasta

(%0,4) kandida endokarditi, 1 hasta (%0,4) kesin kandidemi + kesin kandida üriner sistem enfeksiyonu (böbrek tutulumu olmayan), 1 hasta (%0,4) kesin kandidemi + olası hepatosplenik kandidiyaz, 1 hasta (%0,4) kesin kandidemi + olası kandida endokarditi, 1 hasta (%0,4) kesin kandidemi + olası kandida pyelonefriti tanısı almıştı. Toplamda 84 hasta kesin kandidemi tanısı almıştı. Olası kandida grubunda 40 hasta (%15,7) olası kandidemi, 2 hasta (%0,8) olası hepatosplenik kandidiyaz, 1 hasta (%0,4) olası hepatik kandidiyaz, 1 hasta (%0,4) olası kandidemi + olası kandida endokarditi tanısı almıştı. Bir hasta (%0,4) kesin malassezia enfeksiyonu tanısı almıştı. Maya grubu tanı dağılımı ve tüm invazif mantar enfeksiyonu olan hastalar içerisindeki oranları tablo 4.9.'da görülmektedir.

Tablo 4.9. Maya grubu tanı dağılımı.

Maya Grubu Tanı Dağılımı	n	%
Kesin Kandidemi	80	31,5
Kesin Kandida Üriner Sistem Enfeksiyonu (böbrek tutulumu olmayan)	28	11
Kesin Kandida Peritoniti	4	1,6
Kesin Kandida İlişkili SSS Enfeksiyonu	2	0,8
Kesin EVD İlişkili SSS Kandida Enfeksiyonu	2	0,8
Kesin Kandida İlişkili VP Şant Enfeksiyonu	1	0,4
Kesin Kandida Endokarditi	1	0,4
Kesin Kandidemi + Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	1	0,4
Kesin Kandidemi + Olası Kandida Endokarditi	1	0,4
Kesin Kandidemi + Olası Kandida Pyelonefriti	1	0,4
Kesin Kandidemi + Kesin Kandida Üriner Sistem Enfeksiyonu	1	0,4
Olası Kandidemi	40	15,7
Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	2	0,8
Olası Kandidemi + Olası Kandida Endokarditi	1	0,4
Olası Hepatik Kandidiyaz	1	0,4
Kesin Malassezia Enfeksiyonu	1	0,4

Kesin aspergillus grubunda 15 hasta (%5,9) aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu, 7 hasta (%2,7) pulmoner aspergilloz, 3 hasta (%1,2) serebral aspergilloz, 2 hasta (%0,8) oral aspergilloz, 2 hasta (%0,8) cilt aspergillozu, 1 hasta (%0,4) aspergillus endokarditi, 1 hasta (%0,4) aspergillus perikarditi, 1 hasta (%0,4) aspergillus osteomyeliti, 1 hasta (%0,4) aspergillus peritoniti, 1 hasta (%0,4) hepatik aspergilloz, 1 hasta (%0,4) kesin pulmoner aspergilloz + kesin splenik aspergilloz, 1 hasta (%0,4) kesin pulmoner aspergilloz + kesin aspergillus sinüziti, 1 hasta (%0,4) kesin aspergillus sinüziti + kesin cilt aspergillozu, 1 hasta (%0,4) kesin pulmoner

aspergilloz + kesin serebral aspergilloz + kesin cilt aspergillozu tanısı almıştı. Kesin aspergillus grubunda toplamda 17 hasta aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu, 10 hasta pulmoner aspergilloz, 4 hasta serebral aspergilloz, 4 hasta cilt aspergillozu tanısı almıştı. Muhtemel aspergillus grubunda 20 hasta (%7,8) pulmoner aspergilloz, 3 hasta (%1,2) muhtemel pulmoner aspergilloz + muhtemel serebral aspergilloz tanısı almıştı. Olası aspergillus grubunda 16 hasta (%6,2) pulmoner aspergilloz, 1 hasta olası pulmoner aspergilloz + olası serebral aspergilloz (%0,4) tanısı almıştı. Mucorales tansı alan hastaların hepsi kesin grubundaydı, 4 hasta (%1,6) paranazal sinüs enfeksiyonu, 1 hasta (%0,4) osteomyelit, 1 hasta (%0,4) cilt enfeksiyonu tanısı almıştı. İki hasta (%0,8) kesin fusarium enfeksiyonu tanısı almıştı. Küf grubu tanı dağılımı ve tüm invazif mantar enfeksiyonu olan hastalar içerisindeki oranları tablo 4.10.'da görülmektedir.

Tablo 4.10. Küf grubu tanı dağılımı.

Küf Grubu Tanı Dağılımı	n	%
Kesin Aspergillus İlişkili Paranazal Sinüs Enfeksiyonu	15	5,9
Kesin Pulmoner Aspergilloz	7	2,7
Kesin Serebral Aspergilloz	3	1,2
Kesin Oral Aspergilloz	2	0,8
Kesin Cilt Aspergillozu	2	0,8
Kesin Aspergillus Endokarditi	1	0,4
Kesin Aspergillus Artriti	1	0,4
Kesin Aspergillus Perikarditi	1	0,4
Kesin Aspergillus Osteomyeliti	1	0,4
Kesin Aspergillus Peritoniti	1	0,4
Kesin Hepatik Aspergilloz	1	0,4
Kesin Pulmoner Aspergilloz + Kesin Splenik Aspergilloz	1	0,4
Kesin Pulmoner Aspergilloz + Kesin Aspergillus Sinüziti	1	0,4
Kesin Aspergillus Sinüziti + Kesin Cilt Aspergillozu	1	0,4
Kesin Pulmoner Aspergilloz + Kesin Serebral Aspergilloz + Kesin Cilt Aspergillozu	1	0,4
Muhtemel Pulmoner Aspergilloz	20	7,8
Muhtemel Pulmoner Aspergilloz + Muhtemel Serebral Aspergilloz	3	1,2
Olası Pulmoner Aspergilloz	16	6,2
Olası Pulmoner Aspergilloz + Olası Serebral Aspergilloz	1	0,4
Kesin Mucorales İlişkili Paranazal Sinüs Enfeksiyonu	4	1,6
Kesin Mucorales Osteomyeliti	1	0,4
Kesin Mucorales Cilt Enfeksiyonu	1	0,4
Kesin Fusarium Enfeksiyonu	2	0,8

4.4. Altta Yatan Hastalık Bilgilerinin Dağılımı

Hastaların 28'inde (%11) genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı, 26'sında (%10,2) ALL, 25'inde (%9,8) nörolojik hastalık, 24'ünde (%9,4) AML, 24'ünde (%9,4) primer immün yetmezlik (16 hasta kombine, 7 hasta KGH, 1 hasta hücresel), 23'ünde (%9,1) gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı, 17'sinde (%6,7) santral sinir sistemi malignitesi, 24'ünde (%9,4) diğer maligniteler, 16'sında (%6,3) konjenital kalp hastalığı, 15'inde (%5,9) kemik iliği transplantasyonu, 10'unda (%3,9) metabolik hastalık, 9'unda (%3,5) lenfoma, 6'sında (%2,4) diğer hematolojik hastalıklar, 5'inde (%2) aplastik anemi, 4'ünde (%1,6) sistemik lupus eritematozus, 3'ünde (%1,2) solid organ transplantasyonu, 1'inde (%0,4) çoklu organ yetmezliği, 29'unda (%11,4) diğer hastalıklar vardı. Hiçbir hastada konjenital nötropeni veya hümmoral immün yetmezlik yoktu. Altta yatan hastalık bilgilerinin dağılımı tablo 4.11.'de görülmektedir.

Tablo 4.11. Altta Yatan Hastalık Bilgilerinin Dağılımı.

		n	%
Akut Lenfoblastik Lösemi	Yok	228	89,8
	Var	26	10,2
Akut Myeloid Lösemi	Yok	230	90,6
	Var	24	9,4
Lenfoma	Yok	245	96,5
	Var	9	3,5
Diğer Hematolojik Hastalıklar	Yok	248	97,6
	Var	6	2,4
Hücreyel İmmün Yetmezlik	Yok	253	99,6
	Var	1	0,4
Kombine İmmün Yetmezlik	Yok	238	93,7
	Var	16	6,3
Hümorale İmmün Yetmezlik	Yok	254	100,0
	Var	0	0,0
Nörolojik Hastalık	Yok	229	90,2
	Var	25	9,8
Metabolik Hastalık	Yok	244	96,1
	Var	10	3,9
Santral Sinir Sistemi Malignitesi	Yok	237	93,3
	Var	17	6,7
Diğer Maligniteler	Yok	230	90,6
	Var	24	9,4
Sistemik Lupus Eritematozus	Yok	250	98,4
	Var	4	1,6
Aplastik Anemi	Yok	249	98,0
	Var	5	2,0
Konjenital Nötropeni	Yok	254	100,0
	Var	0	0,0
Gastrointestinal Sistem Anomalisi veya Hastalığı	Yok	231	90,9
	Var	23	9,1
Genitoüriner Sistem Anomalisi veya Hastalığı	Yok	226	89,0
	Var	28	11,0
Konjenital Kalp Hastalığı	Yok	238	93,7
	Var	16	6,3
Çoklu Organ Yetmezliği	Yok	253	99,6
	Var	1	0,4
Diğer	Yok	225	88,6
	Var	29	11,4
Kemik İliği Transplantasyonu	Yok	239	94,1
	Var	15	5,9
Solid Organ Transplantasyonu	Yok	251	98,8
	Var	3	1,2
Kronik Granülomatöz Hastalık	Yok	247	97,2
	Var	7	2,8

Maya grubunda altta yatan en sık üç hastalık genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6), nörolojik hastalık (%15), gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı (%13,8)'ydi. Küf grubunda alta yatan en sık üç hastalık ALL (%23), AML (%20,7) ve kemik iliği transplantasyonuydu (%14,9). Hastalarda mantar grubu ile ALL, AML, lenfoma, diğer hematolojik hastalıklar, nörolojik hastalık, SSS malignitesi, diğer maligniteler, aplastik anemi, gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı, genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kemik

iliği transplantasyonu, kronik granümatöz hastalık durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Maya hasta grubunda nörolojik hastalık (%15), santral sinir sistemi malignitesi (%9,6), diğer maligniteler (%13,2), gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı (%13,8), genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6), konjenital kalp hastalığı (%9,6) anlamlı olarak daha yüksek orandaydı (tablo 4.12.). Küf hasta grubunda ALL (%23), AML (%20,7), lenfoma (%8), diğer hematolojik hastalıklar (%5,7), aplastik anemi (%5,7), kronik granümatöz hastalık (%8,0), kemik iliği (%14,9) transplantasyonu anlamlı olarak daha yüksek orandaydı. Diğer özelliklerde ilişki anlamlı değildi ($p>0,05$). Altta yatan hastalık ve mantar grubu ilişkisi tablo 4.12.'de görülmektedir.

Tablo 4.12. Altta yatan hastalık ve mantar grubu ilişkisi.

		Maya		Küf		P
		n:167	%	n:87	%	
Akut Lenfoblastik Lösemi	Yok	161	96,4	67	77,0	0,000*
	Var	6	3,6	20	23,0	
Akut Myeloid Lösemi	Yok	161	96,4	69	79,3	0,000*
	Var	6	3,6	18	20,7	
Lenfoma	Yok	165	98,8	80	92,0	0,009*
	Var	2	1,2	7	8,0	
Diğer Hematolojik Hastalıklar	Yok	166	99,4	82	94,3	0,019*
	Var	1	0,6	5	5,7	
Hücrel İmmün Yetmezlik	Yok	167	100,0	86	98,9	0,343
	Var	0	0,0	1	1,1	
Kombine İmmün Yetmezlik	Yok	159	95,2	79	90,8	0,272
	Var	8	4,8	8	9,2	
Nörolojik Hastalık	Yok	142	85,0	87	100,0	0,000*
	Var	25	15,0	0	0,0	
Metabolik Hastalık	Yok	158	94,6	86	98,9	0,171
	Var	9	5,4	1	1,1	
Santral Sinir Sistemi Malignitesi	Yok	151	90,4	86	98,9	0,022*
	Var	16	9,6	1	1,1	
Diğer Maligniteler	Yok	145	86,8	85	97,7	0,010*
	Var	22	13,2	2	2,3	
Sistemik Lupus Eritematozus	Yok	165	98,8	85	97,7	0,608
	Var	2	1,2	2	2,3	
Aplastik Anemi	Yok	167	100,0	82	94,3	0,004*
	Var	0	0,0	5	5,7	
Gastrointestinal Sistem Anomalisi veya Hastalığı	Yok	144	86,2	87	100,0	0,001*
	Var	23	13,8	0	0,0	
Genitoüriner Sistem Anomalisi veya Hastalığı	Yok	141	84,4	85	97,7	0,003*
	Var	26	15,6	2	2,3	
Konjenital Kalp Hastalığı	Yok	151	90,4	87	100,0	0,007*
	Var	16	9,6	0	0,0	
Çoklu Organ Yetmezliği	Yok	166	99,4	87	100,0	0,999
	Var	1	0,6	0	0,0	
Diğer	Yok	150	89,8	75	86,2	0,515
	Var	17	10,2	12	13,8	
Kemik İliği Transplantasyonu	Yok	165	98,8	74	85,1	0,000*
	Var	2	1,2	13	14,9	
Solid Organ Transplantasyonu	Yok	164	98,2	87	100,0	0,553
	Var	3	1,8	0	0,0	
Kronik Granümatöz Hastalık	Yok	167	100,0	80	92,0	0,000*
	Var	0	0,0	7	8,0	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

4.5. Klinik ve Laboratuvar Bilgilerinin Dağılımı

İki yüz elli dört hastadan 198 (%78) hastada tanı anında ateş varken, 56 (%22) hastada ateş yoktu. Altmış (%23,6) hastada tanı anında sepsis varken, 194 (%76,4) hastada sepsis yoktu. Yetmiş altı (%29,9) hastada tanı anında nötropeni varken, 178 (%70,1) hastada nötropeni yoktu. Ateş, nötropeni ve sepsis bilgilerinin dağılımı tablo 4.13.'te görülmektedir.

Tablo 4.13. Ateş, nötropeni ve sepsis bilgilerinin dağılımı.

		n	%
Ateş varlığı	Var	198	78,0
	Yok	56	22,0
Sepsis varlığı	Var	60	23,6
	Yok	194	76,4
Nötropeni varlığı	Var	76	29,9
	Yok	178	70,1

Maya grubunda hastaların %79 (132 hasta)'unda ateş varken, %21 (35 hasta)'inde ateş yoktu. Hastaların %24 (40 hasta)'ünde sepsis varken, %76 (127 hasta)'sında sepsis yoktu. Hastaların %15 (25 hasta)'inde nötropeni varken, %85 (142 hasta)'inde nötropeni yoktu. Küf grubunda hastaların %75,9 (66 hasta)'unda ateş varken, %24,1 (21 hasta)'inde ateş yoktu. Hastaların %23 (20 hasta)'ünde sepsis varken, %77 (67 hasta)'sında sepsis yoktu. Hastaların %58,6 (51 hasta)'sında nötropeni varken, % 41,4 (36 hasta)'inde nötropeni yoktu. Hastalarda mantar grubu ile tanı anında nötropeni varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Küf hasta grubunda nötropeni görülme oranı daha yüksekti (%58,6). Ateş ve sepsis için ilişki anlamlı değildi ($p>0,05$). Ateş, sepsis, nötropeni ve mantar ilişkisi tablo 4.14.'te görülmektedir.

Tablo 4.14. Ateş, sepsis, nötropeni ve mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		p
		n	%	n	%	
Ateş varlığı	Var	132	79,0	66	75,9	0,674
	Yok	35	21,0	21	24,1	
Sepsis varlığı	Var	40	24,0	20	23,0	0,987
	Yok	127	76,0	67	77,0	
Nötropeni varlığı	Var	25	15,0	51	58,6	0,000*
	Yok	142	85,0	36	41,4	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Hastaların tanı anındaki minimum CRP değeri 0, maksimum CRP değeri ise 54 mg/dl'ydı. Ortalama CRP değeri $8,1 \pm 9,38$ mg/dl'ydı (tablo 4.15.). Maya grubunda ortalama CRP değeri $6,22 \pm 7,19$ mg/dl, küf grubunda ortalama CRP değeri $11,72 \pm 11,79$ mg/dl'ydı. Maya grubu hastalar ile küf grubu hastalar arasında CRP değeri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Küf grubu hastalarda CRP değeri daha yüksekti. Ortalama ve mantar gruplarına göre CRP değeri tablo 4.15. ve tablo 4.16.'da görülmektedir.

Tablo 4.15. CRP değerleri.

Ölçüm	n	Min-Maks(M)	Ort±SS
CRP (mg/dl)	254	0-54 (4,9)	$8,1 \pm 9,38$

n: Hasta sayısı, Min: Minimum, Maks: Maksimum, M: Medyan, Ort±SS: Ortalama ± standart sapma

Tablo 4.16. CRP ve mantar grupları karşılaştırması.

	Maya		Küf		p
	Min-Maks(M)	Ort±SS	Min-Maks(M)	Ort±SS	
CRP (mg/dl)	0-41,5 (3,4)	$6,22 \pm 7,19$	0-54 (9)	$11,72 \pm 11,79$	0,000*

** $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; Mann Whitney testi*

Toplamda 36 hastada (%14.2) galaktomannan pozitif saptanmıştı, galaktomannan pozitif saptanan hastaların tamamı aspergillus enfeksiyonu olan hastalardı. Otuz altı hastadan 13 tanesi kesin aspergillus enfeksiyonu, 23 tanesi muhtemel aspergillus enfeksiyonu tanısı almıştı. Tüm hastalarda galaktomannan kanda çalışılmıştı. Galaktomannan pozitiflik dağılımı tablo 4.17.'de görülmektedir.

Tablo 4.17. Galaktomannan pozitiflik dağılımı.

		n	%
Kanda galaktomannan pozitifliği	Pozitif	36	14,2
	Negatif	218	85,8

4.6. Profilaksi Bilgilerinin Dağılımı

Primer profilaksi uygulanan hastaların oranı %12,3'tü. Primer profilaksi uygulanmayan hastaların oranı %85,4'tü. Sekonder profilaksi başlanan hastaların oranı %15,3'tü. Sekonder profilaksi başlanmayan hastaların oranı %83,5'ti. Primer profilaksi alan hastalardan 22 tanesi flukonazol (%8,7), 4 tanesi posakonazol (%1,6), 5 tanesi (%2) ittrakonazol almışlardı. Altı hastanın profilaksi bilgilerine ulaşılamadı.

Sekonder profilaksi olarak hastaların 32 tanesine (%12,5) vorikonazol, 5 tanesine (%2) posakonazol, 2 tanesine (%0,8) itrakonazol başlanmıştır. Üç hastanın sekonder profilaksi bilgilerine ulaşamadı. Profilaksi bilgilerinin dağılımı tablo 4.18.'de görülmektedir.

Tablo 4.18. Profilaksi bilgilerinin dağılımı.

		n	%
Primer profilaksi	Yok	217	85,4
	Flukonazol	22	8,7
	Vorikonazol	0	0,0
	Posakonazol	4	1,6
	Itrakonazol	5	2,0
	Bilinmiyor	6	2,3
Sekonder profilaksi	Yok	212	83,5
	Vorikonazol	32	12,5
	Flukonazol	0	0,0
	Posakonazol	5	2,0
	Itrakonazol	2	0,8
	Bilinmiyor	3	1,2

Maya grubunda primer profilaksi alan hasta sayısı 11'di (%6,6). Maya grubunda primer profilaksidede en sık kullanılan ajan flukonazoldü. Küf grubunda primer profilaksi alan hasta sayısı 20'ydü (%23). Küf grubunda da primer profilaksidede en sık kullanılan ajan flukonazoldü. Maya grubunda 2 hastaya sekonder profilaksi başlanmıştır. Her iki hastaya da vorikonazol başlanmıştır. Maya grubunda sekonder profilaksi başlanma oranı %1,2'ydü. Küf grubunda 40 hastaya sekonder profilaksi başlanmıştır, en sık başlanan ajan vorikonazoldü. Küf grubunda sekonder profilaksi başlanma oranı %42,6'ydü. Küf grubu hastalarda mantar grubu ile primer ve sekonder profilaksi tedavi durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Küf hasta grubunda primer (%23) ve sekonder profilaksi (%42,6) oranları daha yüksekti. Profilaksi ve mantar ilişkisi tablo 4.19'da görülmektedir.

Tablo 4.19. Profilaksi ve mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		p
		n	%	n	%	
Primer profilaksi	Yok	156	93,4	61	70,0	0,000*
	Flukonazol	9	5,4	13	15,0	
	Posakonazol	2	1,2	2	2,3	
	Itrakonazol	0	0,0	5	5,7	
	Bilinmiyor	0	0,0	6	7,0	
Sekonder profilaksi başlama	Yok	165	98,8	47	54,0	0,000*
	Vorikonazol	2	1,2	30	34,5	
	Posakonazol	0	0,0	5	5,8	
	Itrakonazol	0	0,0	2	2,3	
	Bilinmiyor	0	0,0	3	3,4	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

4.7. Radyolojik Bulgular

4.7.1. Toraks BT Bilgileri

Küf grubunda olan 87 hastadan 72 hastaya toraks BT çekilmişti. Maya grubu olan hastaların toraks BT bilgileri değerlendirilmedi. Yetmiş iki hastadan 46 hastada tek radyolojik patern, 21 hastada birden fazla radyolojik patern, 5 hastada herhangi bir tutulum saptanmamıştı. Tek radyolojik patern saptanan 22 hastada (%30,5) halosu olan nodüller, 13 hastada (%18) birden fazla nodül, 2 hastada (%2,8) kavite veya hava hilal işareti içeren nodüller, 2 hastada (%2,8) halosu olan tek nodül, 2 hastada (%2,8) plevral effüzyon, 2 hastada (%2,8) konsolidasyon, 1 hastada (%1,4) tek nodül, 1 hastada (%1,4) kavite veya hava hilal işareti içeren nodül, 1 hastada (%1,4) apse saptanmıştı. Tek radyolojik patern saptanan hastaların bulgularının toraks BT çekilen tüm hastalar içerisindeki dağılımı tablo 4.20.'de görülmektedir.

Tablo 4.20. Tek radyolojik patern saptanan hastaların toraks BT bilgilerinin dağılımı.

Toraks BT bulguları	n:72	%
Halosu olan nodüller	22	30,5
Birden fazla nodül	13	18
Kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodüller	2	2,8
Halosu olan tek nodül	2	2,8
Plevral effüzyon	2	2,8
Konsolidasyon	2	2,8
Tek nodül	1	1,4
Kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodül	1	1,4
Apse	1	1,4
Tutulmuş yok	5	6,9

Birden fazla radyolojik patern saptanan 5 hastada (%6,9) birden fazla nodül + konsolidasyon, 3 hastada (%4,2) halosu olan nodüller + birden fazla nodül, 3 hastada (%4,2) halosu olan nodüller + konsolidasyon, 2 hastada (%2,8) halosu olan nodüller + kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodüller, 2 hastada (%2,8) birden fazla nodül + kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodül, 1 hastada (1,4) birden fazla nodül + kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodül + konsolidasyon, 1 hastada (%1,4) halosu olan nodüller + plevral effüzyon + konsolidasyon, 1 hastada (%1,4) halosu olan nodül + konsolidasyon, 1 hastada (%1,4) birden fazla nodül + plevral effüzyon, 1 hastada (%1,4) plevral effüzyon + konsolidasyon, 1 hastada (%1,4) kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodüller + konsolidasyon saptanmıştı. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 34 hastada halosu olan tekli veya çoklu nodül saptanmıştı, radyolojik bulgusu pozitif olan hastalar içerisinde halosu olan tekli veya çoklu nodül görülme olasılığı %50,7'di. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 15 hastada konsolidasyon saptanmıştı. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 9 hastada kavitasyon veya hava hilal işareti içeren en az bir nodül görülmüştü. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 61 hastada en az bir nodül görülmüştü. Radyolojik bulgusu pozitif olan hastalar içerisinde nodül görülme olasılığı %91'di. Birden fazla radyolojik patern saptanan hastaların toraks BT bilgilerinin dağılımı 4.21.'de görülmektedir.

Tablo 4.21. Birden fazla radyolojik patern saptanan hastaların toraks BT bilgilerinin dağılımı.

Toraks BT bulguları	n:72	%
Birden fazla nodül + konsolidasyon	5	6,9
Halosu olan nodüller + birden fazla nodül	3	4,2
Halosu olan nodüller + konsolidasyon	3	4,2
Halosu olan nodüller + kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodüller	2	2,8
Birden fazla nodül + kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodül	2	2,8
Birden fazla nodül + kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodül + konsolidasyon	1	1,4
Halosu olan nodüller + plevral effüzyon + konsolidasyon	1	1,4
Halosu olan nodül + konsolidasyon	1	1,4
Birden fazla nodül + plevral effüzyon	1	1,4
Plevral effüzyon + konsolidasyon	1	1,4
Kavitasyon veya hava hilal işareti içeren nodüller + konsolidasyon	1	1,4

4.7.2. Toraks MRG/Paranasal MRG/Abdominal MRG/Paranasal BT/Abdominal BT/ Kraniyal BT Bilgileri

Küf grubundaki 87 hasta için toraks MRG, paranasal MRG, abdominal MRG, paranasal BT, abdominal BT, kraniyal BT bilgileri tarandı. Tanı anında toraks MRG ile tanıya ulaşılan sadece iki hasta mevcuttu. Bir hastada çevresel ödemin eşlik ettiği tekli nodül saptanmıştı, diğer hastada nekrotik buzlu cam nodülleri saptanmıştı. Toraks MRG çekilme oranı hesaplanmamıştır, sadece toraks MRG çekilip pozitif bulguları olan hastalar hesaplanmıştır. Seksen yedi hastadan 38 hastaya (%43,7) paranasal BT çekilmişti. Otuz sekiz hastadan 14 hastada tutulum saptanmamışken, 9 hastada mantar lehine tutulum saptanmış, 15 hastada tutulum saptanmış olup mantar lehine spesifik bulguya rastlanmamıştı. Seksen yedi hastadan 7 (%7,9) hastaya paranasal MRG çekilmişti. Paranasal MRG çekilen hastaların tamamında tutulumla rastlanmıştı, 6 hastada mantar lehine olan tutulum varken, 1 hastada tutulum olup mantar lehine spesifik tutulum bulgusuna rastlanmamıştı. Seksen yedi hastadan hiçbirisinde kraniyal BT ve abdominal BT ile tanıya gidilmemişti. Seksen yedi hastadan 4'ünde abdominal MRG'de anlamlı bulgulara rastlanmıştı, 3 hastada karaciğerde çok sayıda solid lezyon, 1 hastada dalakta çok sayıda hipointens lezyonlara rastlanmıştı. Abdominal MRG çekilme oranı hesaplanmamıştır. Radyolojik bulguların dağılımı tablo 4.22.'de görülmektedir.

Tablo 4.22. Toraks MRG/Paranasal MRG/Abdominal MRG/Paranasal BT/Abdominal BT/ Kranial BT Bilgilerinin Dağılımı.

		n	%
Toraks MRG	Çevresel ödem eşlik eden nodül	1	1,1
	Nekrotik buzlu cam nodülleri	1	1,1
Paranasal BT	Çekilmemiş	49	56,3
	Tutulum yok	14	16,1
	Mantar lehine tutulum	9	10,4
	Mantar için spesifik olmayan tutulum	15	17,2
Paranasal MRG	Çekilmemiş	80	92
	Mantar lehine tutulum	6	6,9
	Mantar için spesifik olmayan tutulum	1	1,1
Kranial BT	Yok	87	100,0
	Var	0	0,0
Abdominal BT	Yok	87	100,0
	Var	0	0,0
Abdominal MRG	Karaciğerde çok sayıda solid lezyon	3	3,4
	Dalakta çok sayıda hipointens lezyonlar	1	1,1

4.7.3. Kranial MRG Bilgileri

Küf grubundaki 87 hasta için kranial MRG bilgileri taranmıştır. MRG çekim oranı hesaplanmadı, sadece MRG fungal enfeksiyon ile uyumlu bulguları olan hastalar dahil edildi. Seksen yedi hastadan 10'unda kranial MRG'de fungal enfeksiyon bulgusuna rastlanmıştır. Üç hastada hemorajik infarkt paterni, 2 hastada beyin apsesi paterni, 1 hastada kortikomedüller bileşkede lezyonlar, 1 hastada parankimal hemoraji paterni, 1 hastada miks patern, 1 hastada parankimal hemoraji + kortikomedüller bileşkede lezyonlar, 1 hastada hemorajik infarkt + kortikomedüller bileşkede lezyonlar saptanmıştır. Hiçbir hastada diffüz nekrotik ensefalit paternine rastlanmamıştır. En sık saptanan radyolojik bulgu hemorajik infarkt (%40) paterniydi. Tanı kategorisi ve kranial MRG bilgilerinin dağılımı tablo 4.23.'te görülmektedir.

Tablo 4.23. Tanı kategorisi ve kraniyal MRG bilgilerinin dağılımı.

Hasta	Tanı kategorisi	Kraniyal MRG bulgusu
1. hasta	Kesin serebral aspergilloz	Beyin apsesi
2. hasta	Kesin serebral aspergilloz	Parankimal hemoraji + kortikomedüller bileşkede lezyonlar
3. hasta	Kesin serebral aspergilloz	Hemorajik infarkt
4. hasta	Kesin serebral aspergilloz + kesin pulmoner aspergilloz + kesin cilt aspergillozu	Miks patern
5. hasta	Kesin cilt aspergillozu	Beyin apsesi
6. hasta	Kesin aspergillus endokarditi	Hemorajik infarkt
7. hasta	Muhtemel serebral aspergilloz + muhtemel pulmoner aspergilloz	Kortikomedüller bileşkede lezyonlar
8. hasta	Muhtemel serebral aspergilloz + muhtemel pulmoner aspergilloz	Hemorajik infarkt
9. hasta	Muhtemel serebral aspergilloz + muhtemel pulmoner aspergilloz	Parankimal hemoraji
10. hasta	Olası serebral aspergilloz + olası pulmoner aspergilloz	Hemorajik infarkt + kortikomedüller bileşkede lezyonlar

4.7.4. Abdominal Ultrasonografi Bilgileri

Tanı anında toplamda 6 hastada abdomen USG’de mantar lehine bulgular saptanmıştı. Bir hastada karaciğerde multipl hipoekoik lezyonlar + dalakta hipoekoik lezyon, 1 hastada böbrekte hiperekojen nodüller, 1 hastada karaciğerde multipl hipoekoik lezyonlar, 1 hastada karaciğerde multipl hipoekoik lezyonlar + ve dalakta hipoekoik lezyon, 1 hastada karaciğer ve dalakta multipl hipoekoik lezyonlar, 1 hastada karaciğerde multipl heterojen kitleler saptanmıştı. Tablo 4.24.’te tanı kategorileri ve ultrasonografi bulguları görülmektedir.

Tablo 4.24. Tanı kategorileri ve ultrasonografi bulguları.

Hasta	Tanı Kategorileri	Ultrasonografi bulgusu
1. hasta	Kesin kandidemi + olası hepatosplenik kandidiyaz	Karaciğerde multipl hipoekoik lezyonlar + dalakta hipoekoik lezyon
2. hasta	Kesin kandidemi + olası kandida pyelonefriti	Böbrekte hiperekojen nodüller
3. hasta	Olası hepatik kandidiyaz	Karaciğerde multipl hipoekoik lezyonlar
4. hasta	Olası hepatosplenik kandidiyaz	Karaciğerde multipl hipoekoik lezyonlar + dalakta hipoekoik lezyon
5. hasta	Olası hepatosplenik kandidiyaz	Karaciğerde multipl hipoekoik lezyonlar + dalakta multipl hipoekoik lezyonlar
6. hasta	Kesin hepatik aspergilloz	Karaciğerde multipl heterojen kitleler

4.7.5. Ekokardiyografi Bilgilerinin Dağılımı

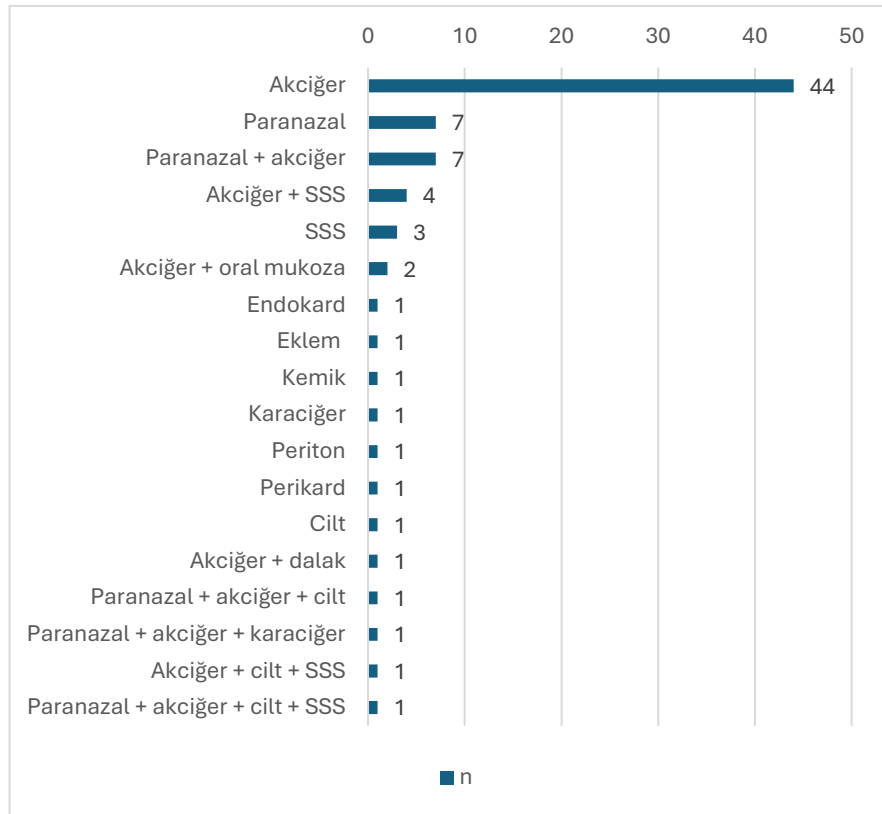
İki yüz elli dört hastanın 5'inde (%2) elektrokardiyografide (EKO'da) fungal enfeksiyon lehine bulguya rastlanmıştır. Dört hastada vejetasyon 1 hastada effüzyon görülmüştü. Küf grubundaki 1 hastada effüzyon, 1 hastada vejetasyon görülmüştü, diğer 3 hasta maya grubundandı. Tanı kategorisi ve EKO bilgileri tablo 4.25.'te görülmektedir.

Tablo 4.25. Tanı kategorisi ve EKO bilgileri.

Hasta	Tanı kategorisi	EKO bulgusu
1. hasta	Kesin kandida endokarditi	Vejetasyon
2. hasta	Kesin kandidemi + olası kandida endokarditi	Vejetasyon
3. hasta	Olası kandidemi + olası kandida endokarditi	Vejetasyon
4. hasta	Kesin aspergillus endokarditi	Vejetasyon
5. hasta	Kesin aspergillus perikarditi	Effüzyon

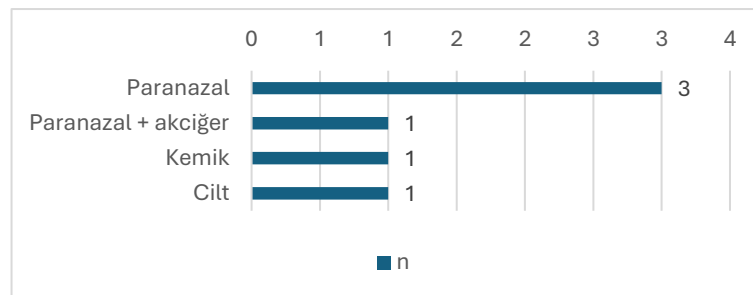
4.8. Tutulum Bölgelerinin Dağılımı

Küf grubundaki 87 hastanın 86'sında en az bir bölge tutulumu mevcuttu, bölge tutulumu olmayan hasta sadece kan kültüründe fusarium üremesi olan hastaydı. Aspergillus grubundaki 79 hastanın 44'ünde sadece akciğer tutulumu, 7'sinde paranazal bölge tutulumu, 7'sinde paranazal bölge + akciğer tutulumu, 4'ünde akciğer + SSS tutulumu, 3'ünde SSS tutulumu, 2'sinde akciğer + oral mukoza tutulumu, 1'inde endokard tutulumu, 1'inde eklem tutulumu, 1'inde kemik tutulumu, 1'inde karaciğer tutulumu, 1'inde periton tutulumu, 1'inde perikard tutulumu, 1'inde cilt tutulumu, 1'inde akciğer + dalak tutulumu, 1'inde paranazal bölge + akciğer + cilt tutulumu, 1'inde paranazal bölge + akciğer + karaciğer tutulumu, 1'inde akciğer + cilt + SSS tutulumu, 1'inde paranazal bölge + akciğer + cilt + SSS tutulumu mevcuttu. Yetmiş dokuz hasta içerisinde en sık üç tutulum yeri %78,5 ile akciğer (62 hasta), %21,5 ile paranazal bölge (17 hasta), %11 ile SSS (9 hasta)'ydı. Aspergillus grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları şekil 4.2.'de görülmektedir.



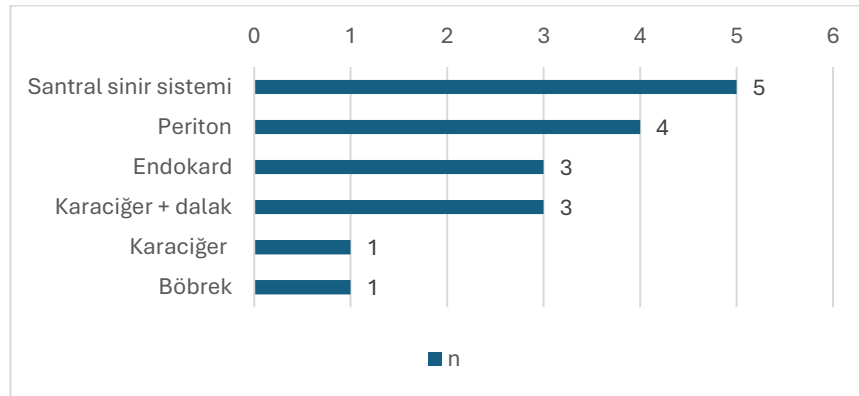
Şekil 4.2. Aspergillus grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları.

Mucorales grubunda 6 hastanın tamamında bölge tutulumu mevcuttu. Altı hastadan 3'ünde paranasal bölge tutulumu, 1'inde paranasal bölge + akciğer tutulumu, 1'inde kemik tutulumu, 1'inde cilt tutulumu mevcuttu. En sık tutulan bölge %66,6 ile paranasal bölge (4 hasta)'ydi. Küf grubundaki diğer 2 hasta kesin fusarium enfeksiyonu tanısı olan hastalardı. Fusarium enfeksiyonu tanısı olan hastaların ikisi de kan kültüründe üremişti fakat 1 hastada cilt tutulumu da mevcuttu. Mucorales grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları şekil 4.3.'te görülmektedir.



Şekil 4.3. Mucorales grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları.

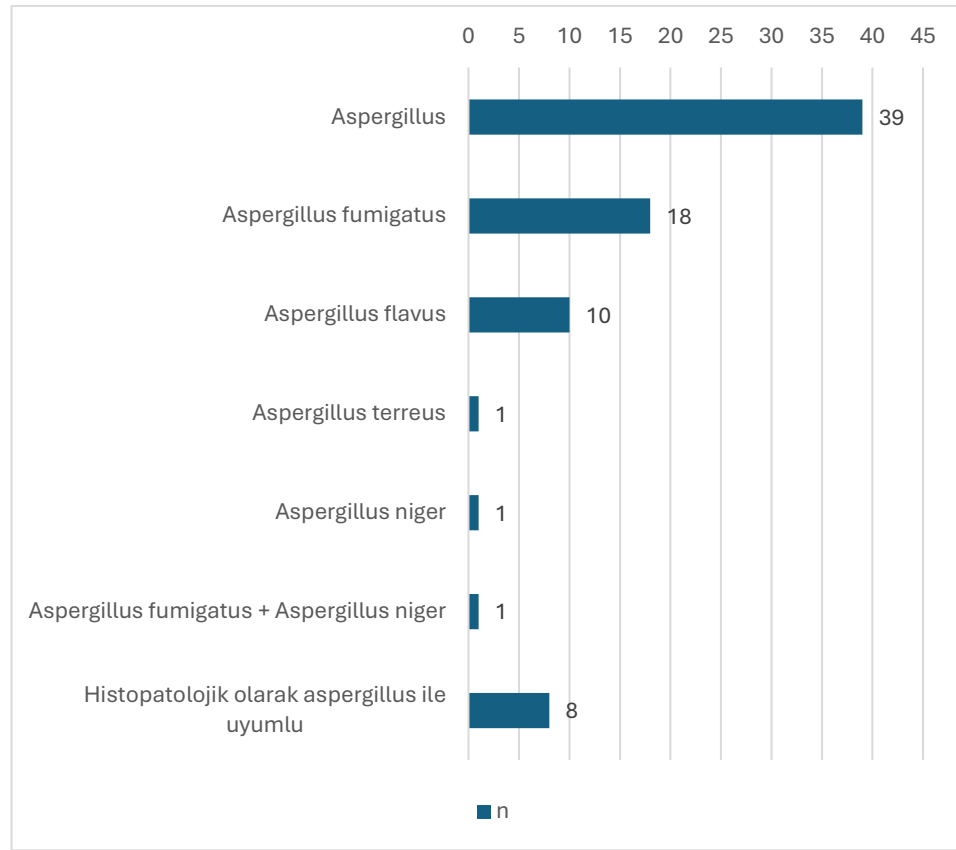
Kandida grubundaki 166 hastadan 16 hastada bölge tutulumu mevcuttu. On altı hastanın 5'inde SSS tutulumu, 4'ünde periton tutulumu, 3'ünde endokard tutulumu, 3'ünde karaciğer + dalak tutulumu, 1'inde karaciğer tutulumu, 1'inde böbrek tutulumu mevcuttu. Tutulumu olan hastalar içerisinde en sık 3 bölge %31 ile SSS (5 hasta), %25 ile periton (4 hasta), % 25 ile karaciğer (4 hasta)'di. Kandida grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları şekil 4.4.'te görülmektedir.



Şekil 4.4. Kandida grubundaki tutulum bölgeleri ve hasta sayıları.

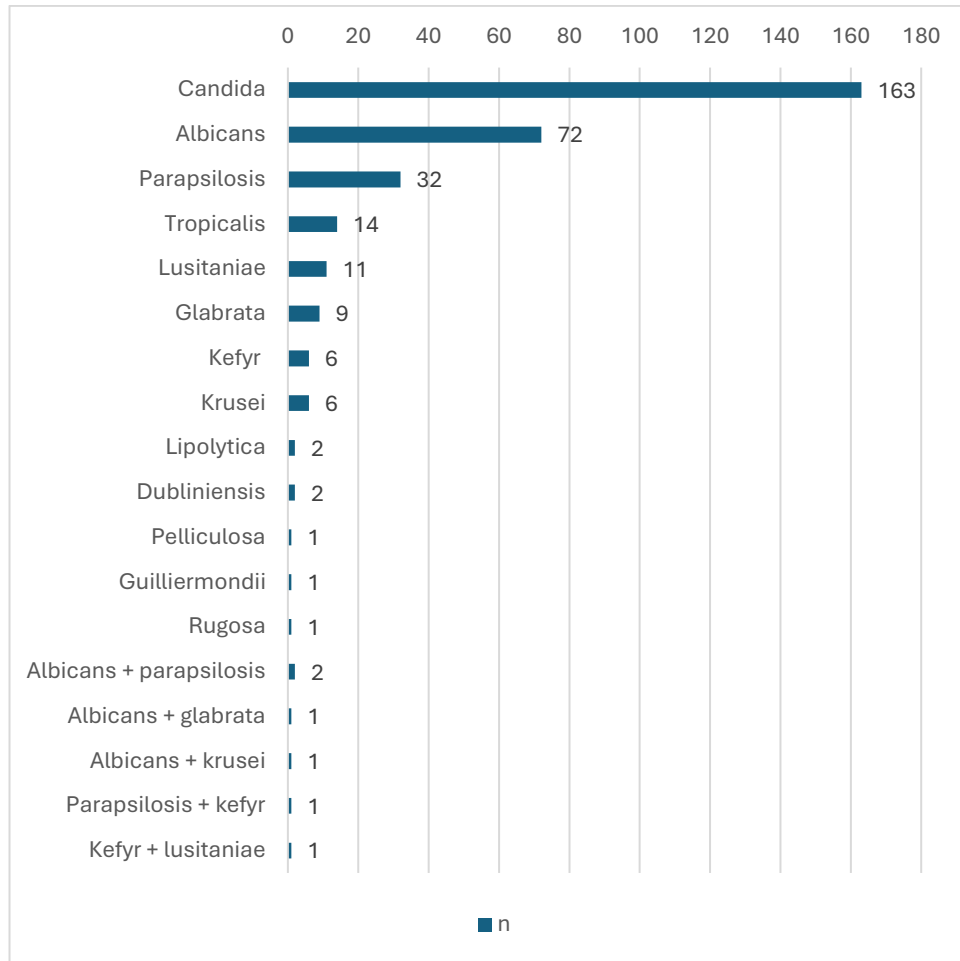
4.9. Fungal Ajanların Dağılımı

İki yüz elli dört hastadan 39'unda 40 aspergillus tespit edilmişti. Aspergillus tespit edilen hastaların oranı %15,3'tü. On sekiz hastada Aspergillus fumigatus, 10 hastada Aspergillus flavus, 1 hastada Aspergillus niger, 1 hastada Aspergillus terreus, 1 hastada Aspergillus fumigatus ve Aspergillus niger beraber tespit edilmişti. 8 hastada aspergillus kültürde'de üretilemeyip sadece histopatolojik olarak gösterilmişti. En sık tespit edilen Aspergillus fumigatus (19 hasta)'tu. Aspergillus tespit edilen hastaların %48,7'sinde aspergillus fumigatus tespit edimişti. Tespit edilen aspergillus türleri ve hasta sayısı şekil 4.5.'te görülmektedir.



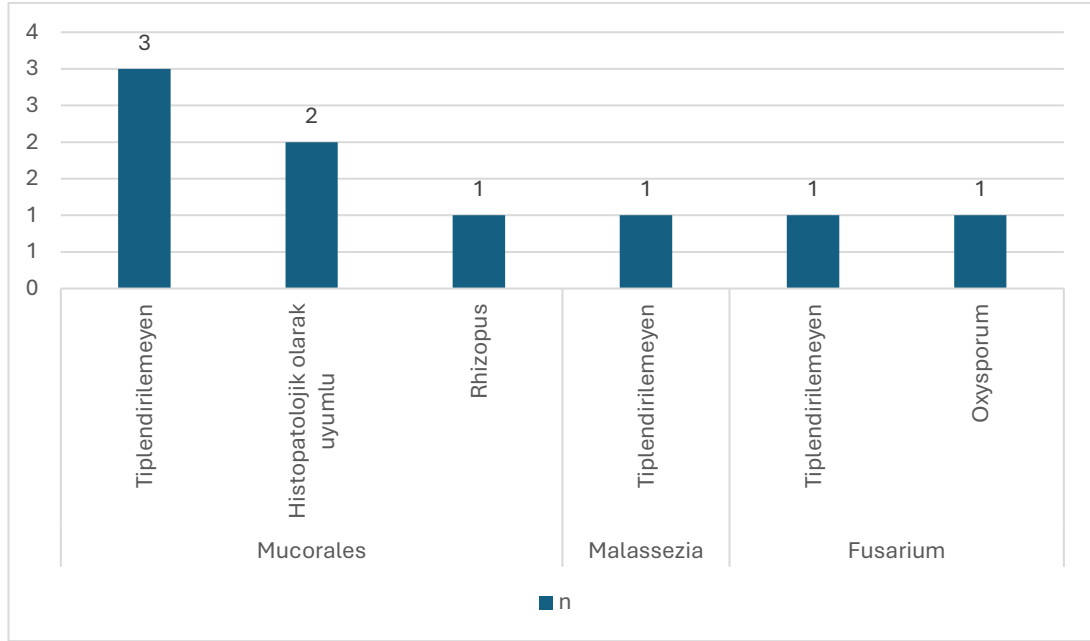
Şekil 4.5. Tespit edilen aspergillus türleri ve hasta sayısı.

İki yüz elli dört hastadan 163 hastada 169 kandida izole edilmişti. Kandida tespit edilen hastaların oranı %64,2'ydi. Yetmiş iki hastada *C. albicans*, 32 hastada *C. parapsilosis*, 14 hastada *C. tropicalis*, 11 hastada *C. lusitaniae*, 9 hastada *C. glabrata*, 6 hastada *C. kefyri*, 6 hastada *C. krusei*, 2 hastada *C. lipolytica*, 2 hastada *C. dubliniensis*, 1 hastada *C. pelliculosa*, 1 hastada *C. guilliermondii*, 1 hastada *C. rugosa*, 2 hastada *C. albicans* + *C. parapsilosis*, 1 hastada *C. albicans* + *C. glabrata*, 1 hastada *C. albicans* + *C. krusei*, 1 hastada *C. parapsilosis* + *C. kefyri*, 1 hastada *C. kefyri* + *C. lusitaniae* tespit edilmişti. Tespit edilen 169 kandida içerisinde en sık ilk üç kandida türü %45 ile *C. albicans* (76 hasta), %20,1 ile *C. parapsilosis* (34 hasta) ve %8,3 ile *C. tropicalis* (14 hasta) di. Kandida grubundaki 166 hasta içerisindeki 122 kesin kandida hastasının tamamında ve 44 olası kandida hastasının 41'inde en az bir kandida türü üremişti (tablo 4.8.), kandida gösterilemeyen olası grubundaki 3 hastadan 2' si olası HSK, 1'i olası hepatik kandidiyaz tanısına sahipti (tablo 4.9.). Kandida türleri ve tespit edilen hasta sayısı bilgileri şekil 4.6.'da görülmektedir.



Şekil 4.6. Candida türleri ve tespit edilen hasta sayısı bilgileri.

İki yüz elli dört hastadan 6 hastada mucorales takımına ait küf mantarı tespit edilmişti. Mucorales tespit edilen hastaların oranı %2,4'tü. Üç hastada mucorales kültürde üretilmesine rağmen tiplendirilmemişti, 2 hastada histopatolojik olarak mucorales görülmesine rağmen kültürde üretilmemişti, 1 hastada rhizopus üremiştir. İki yüz elli dört hastadan 2 hastada fusarium tespit edilmişti. Fusarium tespit edilen hastaların oranı %0,8'di. Bir hastada fusarium oxysporum üremiştir, diğer hastada tiplendirilememiştir. İki yüz elli dört hastadan sadece bir tanesinde malassezia tespit edilmişti. Malassezia tespit edilen hastaların oranı %0,4'tü. Tespit edilen malassezia tiplendirilememiştir. Tespit edilen hasta sayısı ve mucorales, malassezia, fusarium bilgileri şekil 4.7.'de görülmektedir.



Şekil 4.7. Tespit edilen hasta sayısı ve mucorales, malassezia, fusarium bilgileri.

4.10. Fungal Ajanların İzole Edilme Yerleri

Kesin kandida grubunda 54 hastada önce kateter kültürü sonra kan kültüründe, 21 hastada sadece kan kültüründe, 5 hastada önce kan kültürü sonra kateter kültüründe kandida tespit edilmişti. Kesin kandida üriner sistem enfeksiyonu olan (böbrek tutulumu olmayan) 28 hastanın tamamında idrar kültüründe kandida tespit edilmişti. Kesin kandida peritoniti olan 4 hastanın periton sıvısı kültüründe, kesin kandida ilişkili SSS enfeksiyonu olan 2 hastanın BOS kültüründe, kesin EVD ilişkili SSS kandida enfeksiyonu olan 2 hastanın BOS kültüründe, kesin kandida ilişkili VP şant enfeksiyonu olan 1 hastanın BOS kültüründe, kesin kandida endokarditi olan 1 hastanın hem kan kültüründe hem de endokard vejetasyon doku kültüründe, kesin kandidemi + olası HSK olan 1 hastanın kan kültüründe, kesin kandidemi + olası endokardit olan 1 hastanın kan kültüründe, kesin kandidemi + olası kandida pyelonefriti olan 1 hastanın önce kateter kültürü sonra kan kültüründe, kesin kandidemi + kesin kandida üriner sistem enfeksiyonu olan 1 hastanın hem kan hem de idrar kültüründe, olası kandidemi olan 40 hastanın kateter kültüründe, olası kandidemi + olası endokardit olan 1 hastanın kateter kültüründe kandida tespit edilmişti. Kesin malassezia enfeksiyonu olan 1 hastanın önce kateter kültüründe sonra kan kültüründe

malassezia tespit edilmişti. Maya grubunda tanı dağılımı, hasta sayısı ve izole edilen yer ilişkisi tablo 4.26.'da görülmektedir.

Tablo 4.26. Maya grubunda tanı dağılımı, hasta sayısı ve izole edilen yer bilgileri.

Maya Grubu Tanı Dağılımı	n	İzole Edilen Yer
Kesin Kandidemi	80	54 hasta önce kateter kültürü sonra kan kültürü, 21 hasta kan kültürü, 5 hasta önce kan kültürü sonra kateter kültürü
Kesin Kandida Üriner Sistem Enfeksiyonu (böbrek tutulumu olmayan)	28	İdrar kültürü
Kesin Kandida Peritoniti	4	Periton sıvısı kültürü
Kesin Kandida İlişkili SSS Enfeksiyonu	2	BOS kültürü
Kesin EVD İlişkili SSS Kandida Enfeksiyonu	2	BOS kültürü
Kesin Kandida İlişkili VP Şant Enfeksiyonu	1	BOS kültürü
Kesin Kandida Endokarditi	1	Endokard vejetasyon doku kültürü + kan kültürü
Kesin Kandidemi + Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	1	Kan kültürü
Kesin Kandidemi + Olası Kandida Endokarditi	1	Kan kültürü
Kesin Kandidemi + Olası Kandida Pyelonefriti	1	Önce kateter kültürü sonra kan kültürü
Kesin Kandidemi + Kesin Kandida Üriner Sistem Enfeksiyonu	1	Kan kültürü + idrar kültürü
Olası Kandidemi	40	Kateter kültürü
Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	2	Yok
Olası Kandidemi + Olası Kandida Endokarditi	1	Kateter kültürü
Olası Hepatik Kandidiyaz	1	Yok
Kesin Malassezia Enfeksiyonu	1	Önce kateter kültürü sonra kan kültürü

Tanı kategorisi kesin aspergillus olan 39 hastanın 14 (%35,8)'ünde hem histopatolojik incelemede hem de doku kültüründe, 9 (%23)'ünde sadece doku kültüründe, 8 (%20,5)'inde sadece histopatolojik incelemede, 2 (%5,1)'sinde plevra sıvısı kültüründe, 2 (%5,1)'sinde BOS kültüründe, 1 (%2,6)'inde apse materyali kültüründe, eklem sıvısı, periton sıvısı ve perikard sıvısı kültüründe 1'er hasta (%7,9)'da mantar gösterilmişti. Mucorales grubunda 6 hastanın 3 (%50)'ünde sadece doku kültüründe, 2 (%33,3)'sinde sadece histopatolojik incelemede, 1 (%16,7)'inde hem histopatolojik incelemede + hem de doku kültüründe mantar gösterilmişti. Fusarium grubunda 1'inde sadece kan kültüründe, 1'inde hem kan kültürü hemde cilt doku kültüründe mantar gösterilmişti. Küf grubunda tanı dağılımı, hasta sayısı ve mantarın izole edildiği yer bilgileri tablo 4.27.'de görülmektedir.

Tablo 4.27. Küf grubunda tanı dağılımı, hasta sayısı ve mantarın izole edildiği yer bilgileri.

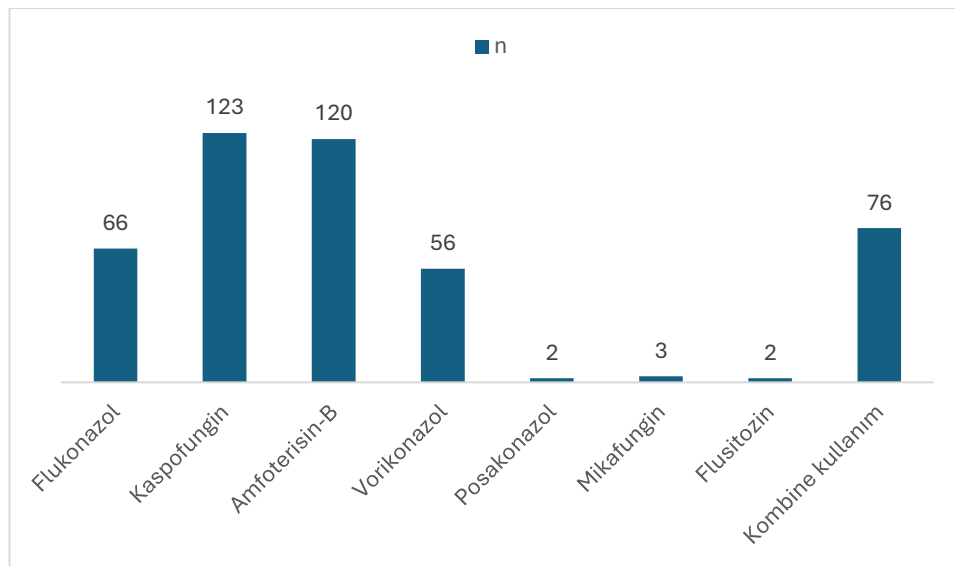
Küf Grubu Tanı Dağılımı	Hasta sayısı	İzole Edilen Yer
Kesin Aspergillus İlişkili Paranasal Sinüs Enfeksiyonu	15	7 hasta histopatoloji + doku kültürü, 5 hasta doku kültürü, 3 hasta histopatoloji
Kesin Pulmoner Aspergilloz	7	2 hasta doku kültürü, 2 hasta histopatoloji, 2 hasta plevra sıvısı kültürü, 1 hasta histopatoloji + doku kültürü
Kesin Serebral Aspergilloz	3	2 hasta BOS kültürü, 1 hasta apse kültürü
Kesin Oral Aspergilloz	2	1 hasta histopatoloji, 1 hasta histopatoloji + doku kültürü
Kesin Cilt Aspergillozu	2	1 hasta histopatoloji, 1 hasta histopatoloji + doku kültürü
Kesin Aspergillus Endokarditi	1	Endokard vejetasyon doku kültürü
Kesin Aspergillus Artriti	1	Eklem sıvısı kültürü
Kesin Aspergillus Perikarditi	1	Perikard sıvısı kültürü
Kesin Aspergillus Osteomyeliti	1	Kemik doku kültürü
Kesin Aspergillus Peritoniti	1	Periton sıvısı kültürü
Kesin Hepatik Aspergilloz	1	Histopatoloji + doku kültürü
Kesin Pulmoner Aspergilloz + Kesin Splenik Aspergilloz	1	Plevra sıvısı kültürü + dalak histopatoloji + doku kültürü
Kesin Pulmoner Aspergilloz + Kesin Aspergillus Sinüziti	1	Paranasal sinüs ve akciğer histopatoloji + doku kültürü
Kesin Aspergillus Sinüziti + Kesin Cilt Aspergillozu	1	Paranasal sinüs histopatoloji + cilt histopatoloji
Kesin Pulmoner + Kesin Serebral + Kesin Cilt Aspergillozu	1	Akciğer histopatoloji + doku kültürü, BOS kültürü, cilt histopatoloji
Kesin Mucorales İlişkili Paranasal Sinüs Enfeksiyonu	4	2 hasta histopatoloji, 1 hasta doku kültürü, 1 hasta histopatoloji + doku kültürü
Kesin Mucorales Osteomyeliti	1	Doku kültürü
Kesin Mucorales Cilt Enfeksiyonu	1	Doku kültürü
Kesin Fusarium Enfeksiyonu	2	1 hasta kan kültürü + cilt doku kültürü, 1 hasta kan kültürü

4.11. Tedavi Bilgilerinin Dağılımı

Tedavi süreci boyunca hastaların %26'sı flukonazol, %48,4'ü kaspofungin, %47,2'si amfoterisin-B, %22'si vorikonazol, %1,2'si mikafungin, %0,8'i posakonazol, %0,8'i flusitozin kullanmıştı. Hastaların %29,9'unda kombine antifungal kullanımı mevcuttu. Kullanılan ilaç ve kullanan hasta sayısı bilgileri tablo 4.28. ve şekil 4.8.'de görülmektedir.

Tablo 4.28. Kullanılan ilaç ve kullanan hasta sayısı bilgileri.

		n	%
Flukonazol	Yok	188	74,0
	Var	66	26,0
Kaspofungin	Yok	131	51,6
	Var	123	48,4
Amfoterisin-B	Yok	134	52,8
	Var	120	47,2
Vorikonazol	Yok	198	78,0
	Var	56	22,0
Posakonazol	Yok	252	99,2
	Var	2	0,8
Mikafungin	Yok	251	98,8
	Var	3	1,2
Flusitozin	Yok	252	99,2
	Var	2	0,8
Kombine kullanım	Yok	178	70,1
	Var	76	29,9

**Şekil 4.8.** Kullanılan ilaç ve kullanan hasta sayısı bilgileri.

Flukonazol kullanımı maya grubunda 64 hastada (%38,3), küf grubunda 2 hastada (%2,3) mevcuttu. Kaspofungin kullanımı maya grubunda 95 hastada (%56,9), küf grubunda 28 hastada (%32,2) mevcuttu. Amfoterisin-B kullanımı maya grubunda 46 hastada (%27,5), küf grubunda 74 hastada (%85,1) mevcuttu. Vorikonazol kullanımı maya grubunda 4 hastada (%2,4) küf grubunda 52 hastada (%59,8)

mevcuttu. Posakonazol maya grubunda hiçbir hastada kullanılmamışken, küf grubunda 2 hastada (%2,3) kullanılmıştı. Mikafungin maya grubunda hiçbir hastada kullanılmamışken, küf grubunda 3 hastada (%3,4) kullanılmıştı. Flusitozin maya grubunda 1 hastada (%0,6), küf grubunda 1 hastada (%1,1) kullanılmıştı. Kombine kullanım maya grubunda 19 hastada (%11,4) , küf grubunda 57 hastada (%65,5) mevcuttu. Hastalarda mantar grubu ile flukonazol, kaspofungin, amfoterisin-B, vorikonazol, mikafungin, kombine kullanım tedavi bilgileri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Maya hasta grubunda flukonazol (%38,2), kaspofungin (%56,9) oranları daha yüksek, küf hasta grubunda amfoterisin-B (%85,1), vorikonazol (%59,8), mikafungin (%3,4), kombine kullanım (%65,5) oranı daha yüksekti. Diğer özelliklerde ilişki anlamlı değildi ($p>0,05$). Kullanılan ilaç ve kullanan hasta sayısı bilgileri ile mantar grubu ilişkisi 4.29.'da görülmektedir.

Tablo 4.29. Kullanılan ilaç ve kullanan hasta sayısı bilgileri ile mantar grubu ilişkisi.

		Maya		Küf		P
		n	%	n	%	
Flukonazol	Yok	103	61,7	85	97,7	0,000*
	Var	64	38,3	2	2,3	
Kaspofungin	Yok	72	43,1	59	67,8	0,000*
	Var	95	56,9	28	32,2	
Amfoterisin-B	Yok	121	72,5	13	14,9	0,000*
	Var	46	27,5	74	85,1	
Vorikonazol	Yok	163	97,6	35	40,2	0,000*
	Var	4	2,4	52	59,8	
Posakonazol	Yok	167	100,0	85	97,7	0,116
	Var	0	0,0	2	2,3	
Mikafungin	Yok	167	100,0	84	96,6	0,039*
	Var	0	0,0	3	3,4	
Flusitozin	Yok	166	99,4	86	98,9	0,999
	Var	1	0,6	1	1,1	
Kombine kullanım	Yok	148	88,6	30	34,5	0,000*
	Var	19	11,4	57	65,5	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Flukonazol tedavi süreleri, minimum 2 gün ve maksimum 61 gün arasında değişmekteydi. Ortalama flukonazol tedavi süresi $13,68 \pm 9,06$ gündü. Kaspofungin tedavi süreleri, minimum 1 gün ve maksimum 180 gün arasında değişmekteydi. Ortalama kaspofungin tedavi süresi $28,28 \pm 25,33$ gündü. Amfoterisin-B tedavi süreleri, minimum 2 gün ve maksimum 315 gün arasında değişmekteydi. Ortalama

amfoterisin-B tedavi süresi $43,8 \pm 44,19$ gündü. Vorikonazol tedavi süreleri, minimum 5 gün ve maksimum 245 gün arasında değişmekteydi. Ortalama vorikonazol tedavi süresi $64,79 \pm 48,1$ gündü. Posakonazol tedavi süreleri, minimum 30 gün ve maksimum 205 gün arasında değişmekteydi. Ortalama posakonazol tedavi süresi $117,5 \pm 123,74$ gündü. Mikafungin tedavi süreleri, minimum 11 gün ve maksimum 92 gün arasında değişmekteydi. Ortalama mikafungin tedavi süresi $42,67 \pm 43,29$ gündü. Flusitozin tedavi süreleri, minimum 25 gün ve maksimum 41 gün arasında değişmekteydi. Ortalama flusitozin tedavi süresi $33 \pm 11,31$ gündü. Tedavi süreleri, minimum 0 gün ve maksimum 315 gün arasında değişmekteydi. Ortalama tedavi süresi $37,96 \pm 39,4$ gündür. Kombine tedavi süreleri, minimum 1 gün ve maksimum 292 gün arasında değişmekteydi. Ortalama kombine tedavi süresi $49,36 \pm 48,96$ gündü. Tedavi süresi, kombine tedavi süresi ve antifungal kullanım süreleri tablo 4.30.'da görülmektedir.

Tablo 4.30. Tedavi süresi, kombine tedavi süresi ve antifungal kullanım süreleri.

Antifungal	n	Min-Maks(M)	Ort±SS
Flukonazol (gün)	66	2-61 (12)	13,68±9,06
Kaspofungin (gün)	123	1-180 (21)	28,28±25,33
Amfoterisin-B (gün)	120	2-315 (29)	43,8±44,19
Vorikonazol (gün)	56	5-245 (46)	64,79±48,1
Posakonazol (gün)	2	30-205 (117,5)	117,5±123,74
Mikafungin (gün)	3	11-92 (25)	42,67±43,29
Flusitozin (gün)	2	25-41 (33)	33±11,31
Tedavi süresi (gün)	254	0-315 (24)	37,96±39,4
Kombine tedavi süresi (gün)	76	1-292 (32,5)	49,36±48,96

Ortalama kaspofungin kullanım süresi maya grubunda 22,07 gün, küf grubunda 49,32 gündü. Ortalama amfoterisin-B kullanım süresi maya grubunda 27,54 gün, küf grubunda 53,91 gündü. Ortalama tedavi süresi maya grubunda 23,26 gün, küf grubunda 66,17 gündü. Ortalama kombine tedavi süresi maya grubunda 21,58 gün küf grubunda 58,61 gündü. Maya grubu hastalar ile küf grubu hastalar arasında kaspofungin (gün), amfoterisin-B (gün), tedavi süresi (gün), kombine tedavi süresi (gün) ölçümleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Küf grubu hastalarda kaspofungin (49,32 gün), amfoterisin-B (53,91 gün) tedavi süresi (66,17 gün), kombine tedavi süresi (58,61 gün) ölçümleri daha yüksekti. Tedavi süresi,

kombine tedavi süresi ve antifungal kullanım sürelerinin mantar gruplarına göre karşılaştırılması tablo 4.31.'de görülmektedir.

Tablo 4.31. Tedavi süresi, kombine tedavi süresi ve antifungal kullanım sürelerinin mantar gruplarına göre karşılaştırılması.

	Maya		Küf		P
	Min-Maks(M)	Ort±ss	Min-Maks(M)	Ort±SS	
Kaspofungin (gün)	1-86 (20)	22,07±13,81	1-180 (38,5)	49,32±40,5	0,000*
Amfoterisin-B (gün)	2-118 (21)	27,54±22,9	3-315 (42)	53,91±50,89	0,000*
Tedavi süresi (gün)	0-118 (20)	23,26±15,86	5-315 (50)	66,17±53,44	0,000*
Kombine tedavi süresi (gün)	1-86 (18)	21,58±19,17	1-292 (46)	58,61±52,37	0,000*

* $p < 0,05$ anlamlı fark var, $p > 0,05$ anlamlı fark yok; bağı, gr, t/Mann Whitney testleri

Ortalama tedavi süresi kesin kandidemi tanısı alan hastalarda 22,58±10,73 gün, kesin kandida SSS enfeksiyonu tanısı alan hastalarda 34±11,6 gün, kesin + olası kandidemi tanısı alan hastalarda 22,54±11,24 gün, kesin kandida üriner sistem enfeksiyonu tanısı alan hastalarda 14,69±5,22 gün, kesin kandida peritoniti tanısı alan hastalarda 32,25±25,88 gündü. Tedavi sürelerinin kandida alt gruplarına göre karşılaştırılması tablo 4.32.'de görülmektedir. Maya grubunda sayı azlığından dolayı bazı hastaların tedavi istatistikleri hesaplanamamıştır, az sayıda saptanan tanıların aldığı tedavi süreleri ve tedavi sonuçları tablo 4.33.'te görülmektedir.

Tablo 4.32. Tedavi sürelerinin kandida alt gruplarına göre karşılaştırılması.

	Tedavi süresi (gün)	
	Min-Maks(M)	Ort±SS
Kesin kandidemi	1-54 (21)	22,58±10,73
Kesin kandida santral sinir sistemi enfeksiyonu (EVD + VP şant ilişkiler dahil)	18-50 (35)	34±11,6
Kesin + olası kandidemi	0-60 (21)	22,54±11,24
Kesin kandida üriner sistem enfeksiyonu	8-30 (14)	14,69±5,22
Kesin kandida peritoniti	14-70 (22,5)	32,25±25,88

Tablo 4.33. Kandida grubunda az sayıda saptanan tanıların tedavi süreleri ve tedavi sonuçları.

Tanı	Hasta sayısı	Tedavi aldığı gün sayısı	Tedavi sonucu
Kesin Kandida Endokarditi	1	49	Ölüm nedeniyle tamamlanamadı
Kesin Kandidemi + Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	1	19	Ölüm nedeniyle tamamlanamadı
Kesin Kandidemi + Olası Kandida Endokarditi	1	42	Sevk edildi
Kesin Kandidemi + Olası Kandida Pyelonefriti	1	27	Ölüm nedeniyle tamamlanamadı
Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	1	118	Tamamlandı
Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	1	79	Ölüm nedeniyle tamamlanamadı
Olası Kandidemi + Olası Kandida Endokarditi	1	42	Tamamlandı
Olası Hepatik Kandidiyaz	1	116	Tamamlandı
Kesin Malassezia Enfeksiyonu	1	14	Tamamlandı

Kesin pulmoner aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi 71,1±56,17 gün, kesin serebral aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi 82,25±61,35 gün, kesin aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi 101,71±52,43 gün, muhtemel pulmoner aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi 49,35±42,61gün, muhtemel serebral aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi 24,33±17,04 gün, olası pulmoner aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi 46,47±27,17 gün, olası serebral aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi 56 gün, kesin mucorales ilişkili paranazal sinus enfeksiyonu tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi 104,25±141,52 gündü. Tedavi sürelerinin küf alt gruplarına göre karşılaştırılması tablo 4.34.'te görülmektedir.

Tablo 4.34. Tedavi sürelerinin küf alt gruplarına göre karşılaştırılması.

	Tedavi süresi (gün)	
	Min-Maks(M)	Ort±SS
Kesin pulmoner aspergilloz	5-174 (59)	71,1±56,17
Kesin serebral aspergilloz	45-174 (55)	82,25±61,35
Kesin aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu	5-245 (107)	101,71±52,43
Muhtemel pulmoner aspergilloz	7-167 (32)	49,35±42,61
Muhtemel serebral aspergilloz	14-44 (15)	24,33±17,04
Olası pulmoner aspergilloz	14-118 (42)	46,47±27,17
Olası serebral aspergilloz	56-56 (56)	56
Kesin mucorales ilişkili paranazal sinus enfeksiyonu	10-315 (46)	104,25±141,52

Küf grubunda sayı azlığından dolayı istatistiğe dahil edilmeyen bazı aspergillus ve fusarium tanısı olan hastaların ortalama tedavi süreleri ve tedavi sonuçları tablo 4.35.'te görülmektedir.

Tablo 4.35. İstatistiğe dahil edilmeyen bazı hastaların tedavi süreleri ve tedavi sonuçları.

Tanı	Hasta sayısı	Tedavi aldığı gün sayısı	Tedavi sonucu
Kesin Oral Aspergilloz	1	34	Ölüm nedeniyle tamamlanamadı
Kesin Oral Aspergilloz	1	13	Ölüm nedeniyle tamamlanamadı
Kesin Cilt Aspergillozu	1	90	Ölüm nedeniyle tamamlanamadı
Kesin Cilt Aspergillozu	1	55	Tamamlandı
Kesin Aspergillus Endokarditi	1	33	Ölüm nedeniyle tamamlanamadı
Kesin Aspergillus Artriti	1	41	Tamamlandı
Kesin Aspergillus Perikarditi	1	48	Tamamlandı
Kesin Aspergillus Osteomyeliti	1	180	Tamamlandı
Kesin Aspergillus Peritoniti	1	27	Tamamlandı
Kesin Hepatik Aspergilloz	1	94	Tamamlandı
Kesin Fusarium Enfeksiyonu	1	42	Tamamlandı
Kesin Fusarium Enfeksiyonu	1	72	Tamamlandı

4.12. Duyarlı Olduğu Antifungal Kullanma ve Başlanma Zamanı

İki yüz elli dört hastadan 110 (%43,3) tanesi duyarlı olduğu en az bir antifungal ajan kullanmıştı. Diğer 144 hasta arasında 52 (%36,1) hasta üreme olmaması nedeni ile, 60 (%41,7) hastada fungal duyarlılık testlerinin çalışılmamış olması nedeni ile, 32 (%22,2) hastada duyarlılık testleri olduğu halde kullanılan antifungal ajan için duyarlılık çalışılmaması nedeni ile antifungal ajanın duyarlılık durumu belirlenemedi. İki yüz elli dört hastanın antifungal ajan başlanma ile fungal etkenin saptanması arasında süre ilişkisine bakıldığında 78 (%30,7) hastada fungal etken histopatolojik olarak saptanmadan veya kültürde henüz gösterilmeden tedavi başlanmıştı. Yüz otuz üç (%52,4) hastada antifungal tedavi etken gösterildikten sonra başlanmıştı. Kırk üç (%16,9) hastada fungal ajanın üreme veya histopatolojik olarak saptanma durumu söz konusu olmadığı için böyle bir ilişki değerlendirilemedi. Duyarlı olduğu antifungal kullanma ve başlanma zamanı tablo 4.36.'da görülmektedir.

Tablo 4.36. Duyarlı olduğu antifungal kullanma ve başlanma zamanı.

		n	%
Duyarlı olduğu en az bir antifungal kullanma	Yok	144	56,7
	Var	110	43,3
Duyarlı olduğu en az bir antifungal kullanmama nedeni	Üreme yok	52	36,1
	Duyarlılık testi yok	60	41,7
	Kullanılan ilaç için duyarlılık testi yok	32	22,2
Üreme veya histopatolojide gösterme ile antifungal başlanma ilişkisi	Öncesinde başlanma	78	30,7
	Üreme sonucu ile	133	52,4
	Üreme yok/histopatoloji yok	43	16,9

Duyarlı olduğu en az bir antifungal ajanı kullanan 110 hasta ele alındığında maya hasta grubunda hastaların %52,7'si, küf hasta grubunda hastaların %25,3'ü duyarlı olduğu en az bir antifungal ajan kullanmışlardı. Duyarlı olduğu en az bir antifungal ajan almayan hastalarda maya grubunda en sık neden %60,8 ile duyarlılık testinin olmamasıydı. Küf hasta grubunda en sık neden %75,4 ile üremenin olmamasıydı. Maya grubunda hastaların %25,7'sinde, küf grubunda hastaların %40,2'sinde etken kültürde veya histopatolojik olarak gösterilmeden önce tedavi başlanmıştı. Küf grubunda hastaların %46'sında etkenin gösterilme durumu söz konusu olmadığı için bu ilişki değerlendirilememişti. Hastalarda mantar grubu ile duyarlı olduğu en az bir antifungal kullanma, duyarlı olduğu en az bir antifungal kullanmama, saptanma ile antifungal başlanma durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Maya hasta grubunda duyarlı olduğu en az bir antifungal kullanma oranı daha yüksekti (%52,7). Maya hasta grubunda duyarlılık testi olmaması nedeniyle antifungal kullanmama oranı çok daha yüksekti (%60,8). Maya hasta grubunda üreme sonucu ile antifungal başlanma oranı çok daha yüksekti (%72,5). Duyarlı olduğu antifungal kullanma ve başlanma zamanı ile mantar ilişkisi tablo 4.37.'de görülmektedir.

Tablo 4.37. Duyarlı olduğu antifungal kullanma ve başlanma zamanı ile mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		P
		n	%	n	%	
Duyarlı olduğu en az bir antifungal kullanma	Yok	79	47,3	65	74,7	0,000*
	Var	88	52,7	22	25,3	
Duyarlı olduğu en az bir antifungal kullanmama nedeni	Üreme yok	3	3,8	49	75,4	0,000*
	Duyarlılık testi yok	48	60,8	12	18,5	
	Kullanılan ilaç için duyarlılık testi yok	28	35,4	4	6,1	
Üreme veya histopatolojide gösterme ile antifungal başlanma ilişkisi	Öncesinde başlanma	43	25,7	35	40,2	0,000*
	Üreme sonucu	121	72,5	12	13,8	
	Üreme yok/histopatoloji yok	3	1,8	40	46,0	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

4.13. Tedavi Sonucu Bilgilerinin Dağılımı

İki yüz elli dört hastadan tedavisi tamamlanan hasta sayısı 196 (%77,2), tedavisi tamamlanmayan hasta sayısı 58 (%22,8)'di. Elli altı (%22) hastanın tedavisi ölüm nedeni ile, 2 (%0,8) hastanın tedavisi diğer nedenlerle tamamlanamamıştı. Tedavi sonucu bilgilerinin dağılımı tablo 4.38.'de görülmektedir.

Tablo 4.38. Tedavi sonucu bilgilerinin dağılımı.

		n	%
Tedavi	Tamamlandı	196	77,2
	Ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamadı	56	22,0
	Diğer nedenlerle tedavi tamamlanamadı	2	0,8

Maya grubunda 140 (%83,8) hastanın tedavisi tamamlanmıştı, 26 (%15,6) hastanın tedavisi ölüm nedeni ile tamamlanamamıştı. Küf grubunda 56 (%64,4) hastanın tedavisi tamamlanmıştı, 30 (%34,5) hastanın tedavisi ölüm nedeni ile tamamlanamamıştı. Hastalarda mantar grubu ile tedavi sonucu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0,05$). Maya hasta grubunda tedavinin tamamlanma oranı daha yüksekti (%83,8). Tedavi sonucu bilgilerinin dağılımı ve mantar ilişkisi tablo 4.39.'da görülmektedir.

Tablo 4.39. Tedavi sonucu bilgilerinin dağılımı ve mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		p
		n	%	n	%	
Tedavi	Tamamlandı	140	83,8	56	64,4	0,001*
	Ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamadı	26	15,6	30	34,5	
	Diğer nedenlerle tedavi tamamlanamadı	1	0,6	1	1,1	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Kesin kandidemi tanısı olan 80 hastadan 12 (%15) tanesi tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin kandida üriner sistem enfeksiyonu tanısı olan 28 hastadan 3 (%10,7) tanesi tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin kandida peritoniti tanısı olan 4 hastadan 1'i (%25) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin kandida ilişkili santral sinir sistemi enfeksiyonu olan 2 hastadan 1 (%50)'i tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin EVD ilişkili santral sinir sistemi kandida enfeksiyonu olan 2 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin kandida ilişkili VP şant enfeksiyonu olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin kandida endokarditi olan 1 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin kandidemi + olası hepatosplenik kandidiyaz tanısı olan 1 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin kandidemi + olası kandida endokarditi tanısı olan 1 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin kandidemi + olası kandida pyelonefriti tanısı olan 1 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin kandidemi + kesin kandida üriner sistem enfeksiyonu tanısı olan 1 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Olası kandidemi tanısı alan 40 hastadan 4 (%10) tanesi tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Olası hepatosplenik kandidiyaz tanısı alan 2 hastadan 1'i (%50) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Olası kandidemi + olası kandida endokarditi tanısı alan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Olası hepatik kandidiyaz tanısı alan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin malassezia enfeksiyonu tanısı alan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Maya alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi tablo 4.40.'ta görülmektedir.

Tablo 4.40. Maya alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi.

Maya alt grupları	n	A	B%	C%
Kesin Kandidemi	80	12	15	7,2
Kesin Kandida Üriner Sistem Enfeksiyonu (böbrek tutulumu olmayan)	28	3	10,7	1,8
Kesin Kandida Peritoniti	4	1	25	0,6
Kesin Kandida İlişkili SSS Enfeksiyonu	2	1	50	0,6
Kesin EVD İlişkili SSS Kandida Enfeksiyonu	2	0	0	0
Kesin Kandida İlişkili VP Şant Enfeksiyonu	1	0	0	0
Kesin Kandida Endokarditi	1	1	100	0,6
Kesin Kandidemi + Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	1	1	100	0,6
Kesin Kandidemi + Olası Kandida Endokarditi	1	A2		
Kesin Kandidemi + Olası Kandida Pyelonefriti	1	1	100	0,6
Kesin Kandidemi + Kesin Kandida Üriner Sistem Enfeksiyonu	1	1	100	0,6
Olası Kandidemi	40	4	10	2,4
Olası Hepatosplenik Kandidiyaz	2	1	50	0,6
Olası Kandidemi + Olası Kandida Endokarditi	1	0	0	0
Olası Hepatik Kandidiyaz	1	0	0	0
Kesin Malassezia Enfeksiyonu	1	0	0	0

A: Tedavisi tamamlanamayanlar, B%: Kendi içerisindeki yüzde oranı, C%: Maya grubu içindeki yüzde oranı, A2: Ailenin isteği ile hastaneden ayrıldı

Kesin aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu olan 15 hastadan 6 (%40) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin pulmoner aspergillus olan 7 hastanın (%100) tedavisi tamamlanmıştı. Kesin serebral aspergillus olan 3 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin oral aspergillozis tanısı olan 2 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin cilt aspergillozisi olan 2 hastadan 1'i (%50) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin aspergillus endokarditi olan 1 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin aspergillus artriti olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin aspergillus perikarditi olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin aspergillus osteomyeliti olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin aspergillus peritoniti olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin hepatik aspergilloz olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin pulmoner aspergilloz + kesin splenik aspergilloz olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin pulmoner aspergilloz + kesin aspergillus sinüziti olan 1 (%100) hasta tedavisi tamamlanmadan kaybedilmişti. Kesin aspergillus sinüziti + kesin cilt aspergillozu olan 1 (100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin pulmoner aspergilloz + kesin serebral aspergilloz + kesin cilt aspergillozu olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Kesin mucorales ilişkili paranazal sinüs

enfeksiyonu olan 4 hastadan 3 (%75) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmiştir. Kesin mucorales osteomyeliti olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştır. Kesin mucorales ilişkili cilt enfeksiyonu olan 1 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştır. Kesin fusarium enfeksiyonu olan 2 (%100) hastanın tedavisi tamamlanmıştır. Muhtemel pulmoner aspergilloz olan 20 hastadan 8'i (%40) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmiştir, bir hasta kendi isteği ile tedavi tamamlanmadan hastaneden ayrılmıştır. Muhtemel pulmoner aspergilloz + muhtemel serebral aspergilloz olan 3 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmiştir. Olası pulmoner aspergilloz olan 16 hastadan 4'ü (%25) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmiştir. Olası pulmoner aspergilloz + olası serebral aspergilloz olan 1 (%100) hasta tedavisi tamamlanamadan kaybedilmiştir. Küf alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi tablo 4.41.'de görülmektedir.

Tablo 4.41. Küf alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi.

Küf alt grupları	n	A	B %	C%
Kesin aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu	15	6	40	6,9
Kesin pulmoner aspergilloz	7	0	0	0
Kesin serebral aspergilloz	3	0	0	0
Kesin oral aspergilloz	2	2	100	2,3
Kesin cilt aspergillozu	2	1	50	1,15
Kesin aspergillus endokarditi	1	1	100	1,15
Kesin aspergillus artriti	1	0	0	0
Kesin aspergillus perikarditi	1	0	0	0
Kesin aspergillus osteomyeliti	1	0	0	0
Kesin aspergillus peritoniti	1	0	0	0
Kesin hepatik aspergilloz	1	0	0	0
Kesin pulmoner aspergilloz + kesin splenik aspergilloz	1	0	0	0
Kesin pulmoner aspergilloz + kesin aspergillus sinüziti	1	1	100	1,15
Kesin aspergillus sinüziti + kesin cilt aspergillozu	1	0	0	0
Kesin pulmoner aspergilloz + kesin serebral aspergilloz + kesin cilt aspergillozu	1	0	0	0
Muhtemel pulmoner aspergilloz	20	8 + A2	40	9,2
Muhtemel pulmoner aspergilloz + muhtemel serebral aspergilloz	3	3	100	3,4
Olası pulmoner aspergilloz	16	4	25	4,6
Olası pulmoner aspergilloz + olası serebral aspergilloz	1	1	100	1,15
Kesin mucorales ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu	4	3	75	3,4
Kesin mucorales osteomyeliti	1	0	0	0
Kesin mucorales cilt enfeksiyonu	1	0	0	0
Kesin fusarium enfeksiyonu	2	0	0	0

A: Tedavisi tamamlanamayanlar, B%: Kendi içerisindeki yüzde oranı, C%: Küf grubu içerisindeki yüzde oranı, A2: Ailenin isteği ile hastaneden ayrıldı

Aspergillus enfeksiyonu olan 79 hastadan 27'si kaybedilmişti, tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanların oranı %34,1'di. Aspergillus alt grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde tedavisi ölüm nedeni ile tamamlanamayanların en yüksek olduğu grup %47,8 ile muhtemel aspergillus enfeksiyonu olan hastalardı. Mucorales enfeksiyonu olan 6 hastadan 3'ü kaybedilmişti, tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanların oranı %50'ydü. Fusarium enfeksiyonu olan 2 hastanın tedavisi tamamlanmıştı. Aspergillus alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi tablo 4.42.'de görülmektedir.

Tablo 4.42. Aspergillus alt grupları ile tedavi sonucu ilişkisi.

Tanılar	Hasta sayısı	Ölüm nedeni ile tedavisi tamamlanamayanlar	Kendi içindeki %	Tüm aspergilluslar içindeki %
Kesin aspergillus	39	11	28,2	13,9
Muhtemel aspergillus	23	11	47,8	13,9
Olası aspergillus	17	5	29,4	6,3

Maya grubunda tanı anında nötropeni olan grupta ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamama oranı %20, tanı anında nötropeni olmayan grupta ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamama oranı %14,9'du. Küf grubunda tanı anında nötropeni olan grupta ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamama oranı %44, tanı anında nötropeni olmayan grupta ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamama oranı %22,2'di. Nötropeni ile tedavi sonucu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Nötropeni ve tedavi sonucu ilişkisi tablo 4.43.'te görülmektedir.

Tablo 4.43. Nötropeni ve tedavi sonucu ilişkisi.

		Tedavi				p	
		Tamamlandı		Ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamadı			
		n	%	n	%		
Maya	Nötropeni varlığı	Var	20	80,0	5	20,0	0,552
		Yok	120	85,1	21	14,9	
Küf	Nötropeni varlığı	Var	28	56,0	22	44,0	0,063
		Yok	28	77,8	8	22,2	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubunda primer profilaksi alanlarda ölüm nedeni ile tedavisi tamamlanamayanların oranı %27,3, primer profilaksi almayan grupta %14,8'di. Küf grubunda primer profilaksi alanlarda ölüm oranı %25, profilaksi almayan grupta

%35'ti. Hastalarda maya ve küf için primer profilaksi durumu ile tedavi sonucu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Profilaksi ile tedavi sonucu ilişkisi tablo 4.44.'te görülmektedir.

Tablo 4.44. Profilaksi ile tedavi sonucu ilişkisi.

		Tedavi				p	
		Tamamlandı		Ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamadı			
		n	%	n	%		
Maya	Primer profilaksi	Yok	132	85,2	23	14,8	0,152
		Var	8	72,7	3	27,3	
Küf	Primer profilaksi	Yok	39	65,0	21	35,0	0,999
		Var	15	75,0	5	25,0	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Küf grubu hastalarda tedavi sonucu ile CRP değeri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0,05$). Tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanlarda CRP ölçümü daha yüksekti (15,94).

Tablo 4.45. CRP'nin tedavi sonucuna göre karşılaştırılması.

			CRP (mg/dl)		p
			Min-Maks(M)	Ort±SS	
Maya	Tedavi	Tamamlandı	0-37,8 (3,4)	5,84±6,51	0,812
		Ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamadı	0-41,5 (5,2)	7,65±9,78	
Küf	Tedavi	Tamamlandı	0-47 (6,4)	9,59±10,97	0,006*
		Ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamadı	0-54 (14,2)	15,94±12,45	

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; MannWhitney testi

4.14. İlaç Direnci Bilgilerinin Dağılımı

İki yüz elli dört hastadan 140 hastada ilaç direnci çalışılmıştı. Bu 254 hastadan 125 (%49,2) hastada ilaç direnci saptanmazken, 15 (%5,9) hastada ilaç direnci saptanmıştı. İlaç direnci çalışılan 140 hasta içerisinde ilaç direnci saptanma oranı %10,7'di. Direnç saptanan 15 hastada 18 antifungal ajana direnç saptandı. On bir hastada flukonazol, 2 hastada vorikonazol, 3 hastada amfoterisin-B, 2 hastada itrakonazol direnci saptanmıştı. Bazı hastalarda birden fazla ilaca direnç mevcuttu. İlaç direnci bilgilerinin dağılımı tablo 4.46.'da görülmektedir.

Tablo 4.46. İlaç direnci bilgilerinin dağılımı.

		n	%
İlaç direnci	Çalışılmamış	114	44,9
	Yok	125	49,2
	Var	15	5,9
Flukonazol direnci	Yok	243	95,7
	Var	11	4,3
Ekinokandin direnci	Yok	254	100,0
	Var	0	0,0
Vorikonazol direnci	Yok	252	99,2
	Var	2	0,8
Amfoterisin-B direnci	Yok	251	98,8
	Var	3	1,2
İtrakonazol direnci	Yok	252	99,2
	Var	2	0,8

C. tropicalis üreyen bir hastada flukonazol ve vorikonazol direnci, *C. lipolytica* üreyen bir hastada flukonazol direnci, *C. parapsilosis* üreyen 3 hastada flukonazol direnci, *C. parapsilosis* üreyen bir hastada flukonazol ve vorikonazol direnci, *C. krusei* üreyen 3 hastada flukonazol direnci, *C. rugosa* üreyen bir hastada flukonazol direnci, *C. glabrata* üreyen bir hastada flukonazol direnci, *A. fumigatus* üreyen bir hastada amfoterisin-B ve itrakonazol direnci, *A. fumigatus* üreyen bir hastada itrakonazol direnci, *A. fumigatus* üreyen bir hastada amfoterisin-B direnci, *A. niger* üreyen bir hastada amfoterisin-B direnci saptanmıştı. Fungal etken ve direnç saptanan ilaç bilgileri tablo 4.47.'de görülmektedir.

Tablo 4.47. Fungal etken ve direnç saptanan ilaç bilgileri.

Fungal etken	Direnç saptanan ilaç
<i>C. tropicalis</i>	Flukonazol ve vorikonazol
<i>C. lipolytica</i>	Flukonazol
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol
<i>C. krusei</i>	Flukonazol
<i>C. krusei</i>	Flukonazol
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol ve vorikonazol
<i>C. rugosa</i>	Flukonazol
<i>C. krusei</i>	Flukonazol
<i>C. glabrata</i>	Flukonazol
<i>C. parapsilosis</i>	Flukonazol
<i>A. fumigatus</i>	Amfoterisin-B ve itrakonazol
<i>A. fumigatus</i>	İtrakonazol
<i>A. fumigatus</i>	Amfoterisin-B
<i>A. niger</i>	Amfoterisin-B

4.15. Antifungal Tedavi ile Birlikte Kullanılan Antibiyotiklerin Dağılımı

İki yüz elli dört hastadan 240 (%94,5) hasta antifungal tedavi ile birlikte antibiyotik tedavisi almıştı. Yirmi yedi (%10,6) hasta piperasilin-tazobaktam, 36 (%14,2) hasta 3. veya 4. kuşak sefalosporin, 187 (%73,6) hasta karbapenem, 102 (%40,2) hasta kinolon, 197 (%77,6) hasta glikopeptid grubu antibiyotik kullanmıştı. Antifungal tedavi ile birlikte kullanılan antibiyotiklerin dağılımı tablo 4.48.'de görülmektedir.

Tablo 4.48. Antifungal tedavi ile birlikte kullanılan antibiyotiklerin dağılımı.

		n	%
Antibiyotik tedavisi	Yok	14	5,5
	Var	240	94,5
Piperasilin-Tazobaktam	Yok	227	89,4
	Var	27	10,6
3. veya 4. kuşak sefalosporin	Yok	218	85,8
	Var	36	14,2
Karbapenem	Yok	67	26,4
	Var	187	73,6
Kinolon	Yok	152	59,8
	Var	102	40,2
Glikopeptid	Yok	57	22,4
	Var	197	77,6

Maya grubunda antifungal tedavi ile birlikte antibiyotik kullanan hasta sayısı 156 (%93,4)'ydı. Küf grubunda antifungal tedavi ile birlikte antibiyotik kullanan hasta sayısı 84 (%96,6)'tü. Maya grubunda en sık kullanılan antibiyotik %73,7 ile glikopeptid grubu, en az kullanılan %11,4 ile piperasilin-tazobaktamdı. Küf grubunda en sık kullanılan antibiyotik %89,7 ile karbapenem grubu, en az kullanılan %9,2 ile piperasilin-tazobaktam ve 3. veya 4. kuşak sefalosporinlerdi. Hastalarda mantar grubu ile karbapenem, kinolon kullanım durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Küf hasta grubunda karbapenem (%89,7), kinolon (%51,7) kullanım oranları daha yüksekti. Diğer kullanımlarda ilişki anlamlı değildi ($p > 0,05$). Antifungal tedavi ile birlikte kullanılan antibiyotikler ve mantar ilişkisi tablo 4.49.'da görülmektedir.

Tablo 4.49. Antifungal tedavi ile birlikte kullanılan antibiyotikler ve mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		p
		n	%	n	%	
Antibiyotik tedavisi	Yok	11	6,6	3	3,4	0,392
	Var	156	93,4	84	96,6	
Piperasilin-Tazobaktam	Yok	148	88,6	79	90,8	0,748
	Var	19	11,4	8	9,2	
3. veya 4. kuşak sefalosporin	Yok	139	83,2	79	90,8	0,146
	Var	28	16,8	8	9,2	
Karbapenem	Yok	58	34,7	9	10,3	0,000*
	Var	109	65,3	78	89,7	
Kinolon	Yok	110	65,9	42	48,3	0,007*
	Var	57	34,1	45	51,7	
Glikopeptid	Yok	44	26,3	13	14,9	0,056
	Var	123	73,7	74	85,1	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var; $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

4.16. Risk Faktörlerinin Dağılımı

Son 28 gün içerisinde 254 hastadan 200 hastada (%78,7) antibiyotik kullanım öyküsü, 190 (%74,8) hastada santral kateter öyküsü, 105 (%41,3) hastada immünespresif tedavi öyküsü, 100 (%39,4) hastada bakteriyel enfeksiyon öyküsü, 66 (%26) hastada nütropeni öyküsü, 66 (%26) hastada yoğun bakım yatışı öyküsü, 50 (%19,7) hastada İMV öyküsü, 47 (%18,5) hastada cerrahi girişim öyküsü, 42 (%16,5) hastada TPN öyküsü, 23 (%9,1) hastada üriner kateter kullanımı, 13 (%5,1) hastada hemodiyaliz, 4 (%1,6) hastada travma öyküsü mevcuttu. En sık kullanılan ilk üç antibiyotik glikopeptid (%56,3), karbapenem (54,7) ve kinolon (%21,3) grubuydu. En sık kullanılan ilk üç immünespresif tedavi kemoterapi (%27,2), steroid (%20,5) ve diğer immünespresif ajanlar (%7,5)'di. En sık saptanan risk faktörü %78,7 ile antibiyotik kullanım öyküsü, 2. sırada saptanan risk faktörü %74,8 ile santral kateter öyküsüydü. Risk faktörlerinin dağılımı tablo 4.50., tablo 4.51. ve tablo 4.52.'de görülmektedir.

Tablo 4.50. Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan immüsupresif tedaviler.

		n	%
İmmüsupresif tedavi	Yok	149	58,7
	Var	105	41,3
Kemoterapi	Yok	185	72,8
	Var	69	27,2
Biyolojik ajan	Yok	248	97,6
	Var	6	2,4
Steroid	Yok	202	79,5
	Var	52	20,5
Diğer immüsupresif ajanlar	Yok	235	92,5
	Var	19	7,5

Tablo 4.51. Tanı öncesi son 28 gün içerisindeki risk faktörleri.

		n	%
Üriner kateter	Yok	231	90,9
	Var	23	9,1
Travma	Yok	250	98,4
	Var	4	1,6
Nötropeni	Yok	188	74,0
	Var	66	26,0
Total parenteral nutrisyon	Yok	212	83,5
	Var	42	16,5
İnvazif mekanik ventilasyon	Yok	204	80,3
	Var	50	19,7
Cerrahi girişim	Yok	207	81,5
	Var	47	18,5
Hemodiyaliz	Yok	241	94,9
	Var	13	5,1
Yoğun bakım yatışı	Yok	188	74,0
	Var	66	26,0
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	154	60,6
	Var	100	39,4
Santral kateter	Yok	64	25,2
	Var	190	74,8

Tablo 4.52. Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan antibiyotikler.

		n	%
Antibiyotik kullanımı	Yok	54	21,3
	Var	200	78,7
Piperasilin-tazobaktam	Yok	221	87,0
	Var	33	13,0
3. veya 4. kuşak sefalosporin	Yok	213	83,9
	Var	41	16,1
Karbapenem	Yok	115	45,3
	Var	139	54,7
Kinolon	Yok	200	78,7
	Var	54	21,3
Glikopeptid	Yok	111	43,7
	Var	143	56,3
Bilinmiyor	Yok	253	99,6
	Var	1	0,4

Maya grubunda 45 (%26,9) hasta immünsupresif tedavi almıştı. En sık alınan immünsupresif tedavi %18 ile kemoterapiydi, 2. sırada %9,6 ile steroid alınmıştı. Küf grubunda 60 (%69) hasta immünsupresif tedavi almıştı. En sık alınan immünsupresif tedavi %44,8 ile kemoterapiydi, 2. sırada %41,4 ile steroid alınmıştı. Hastalarda mantar grubu ile immünsupresif tedavi, kemoterapi, steroid, diğer immünsupresif ajan durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Küf hasta grubunda immünsupresif tedavi (%69) alanların oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Küf hasta grubunda kemoterapi (%44,8), steroid (%41,4), diğer immünsupresif ajanlar (%16,1) kullananların oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan immünsupresif tedaviler ve mantar ilişkisi tablo 4.53.'te görülmektedir.

Tablo 4.53. Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan immünsupresif tedaviler ve mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		p
		n	%	n	%	
İmmünsupresif tedavi	Yok	122	73,1	27	31,0	0,000*
	Var	45	26,9	60	69,0	
Kemoterapi	Yok	137	82,0	48	55,2	0,000*
	Var	30	18,0	39	44,8	
Biyolojik ajan	Yok	165	98,8	83	95,4	0,185
	Var	2	1,2	4	4,6	
Steroid	Yok	151	90,4	51	58,6	0,000*
	Var	16	9,6	36	41,4	
Diğer immünsupresif ajanlar	Yok	162	97,0	73	83,9	0,000*
	Var	5	3,0	14	16,1	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubunda en sık saptanan ilk üç risk faktörü santral kateter (%82), bakteriyel enfeksiyon (%46,7) ve yoğun bakım yatışıydı (%31,7). Küf hasta grubunda en sık saptanan ilk üç risk faktörü santral kateter (%60,9), bakteriyel enfeksiyon (%25,3) ve nötropeniydi (%56,3). Hastalarda mantar grubu ile üriner kateter, nötropeni, İMV, cerrahi girişim, yoğun bakım yatışı, bakteriyel enfeksiyon, santral kateter takılı olması risk faktörleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Maya grubunda üriner kateter (%12,0), İMV (%26,9), cerrahi girişim (%26,3), yoğun bakım yatışı (%31,7), bakteriyel enfeksiyon (%46,7), santral kateter (%82,0) varlığı oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Küf hasta grubunda nötropeni (%56,3) görülme oranı anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer risk faktörlerinde ilişki

anlamli değildir ($p>0,05$). Tanı öncesi son 28 gün içerisindeki risk faktörleri ve mantar ilişkisi tablo 4.54.'te görülmektedir.

Tablo 4.54. Tanı öncesi son 28 gün içerisindeki risk faktörleri ve mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		P
		n	%	n	%	
Üriner kateter	Yok	147	88,0	84	96,6	0,044*
	Var	20	12,0	3	3,4	
Travma	Yok	164	98,2	86	98,9	0,999
	Var	3	1,8	1	1,1	
Nötropeni	Yok	150	89,8	38	43,7	0,000*
	Var	17	10,2	49	56,3	
Total parenteral nutrisyon	Yok	136	81,4	76	87,4	0,304
	Var	31	18,6	11	12,6	
İnvazif mekanik ventilasyon	Yok	122	73,1	82	94,3	0,000*
	Var	45	26,9	5	5,7	
Cerrahi girişim	Yok	123	73,7	84	96,6	0,000*
	Var	44	26,3	3	3,4	
Hemodiyaliz	Yok	159	95,2	82	94,3	0,769
	Var	8	4,8	5	5,7	
Yoğun bakım yatışı	Yok	114	68,3	74	85,1	0,006*
	Var	53	31,7	13	14,9	
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	89	53,3	65	74,7	0,001*
	Var	78	46,7	22	25,3	
Santral kateter	Yok	30	18,0	34	39,1	0,000*
	Var	137	82,0	53	60,9	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubunda hastaların %76'sı antibiyotik kullanmıştı. Kullanılan en sık ilk üç antibiyotik grubu glikopeptid (%50,9), karbapenem (%49,1), ve 3. veya 4. kuşak sefalosporinlerdi (%19,2). Küf grubunda hastaların %83,9'u antibiyotik kullanmıştı. Kullanılan en sık ilk üç antibiyotik grubu glikopeptid (%66,7), karbapenem (%65,5) ve kinolonlardı (%31). Hastalarda mantar grubu ile piperasilin-tazobaktam, karbapenem, kinolon, glikopeptid kullanım durumları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Küf hasta grubunda karbapenem (%65,5), kinolon (%31,1), piperasilin-tazobaktam (%19,5), glikopeptid (%66,7) kullanım oranları anlamlı olarak daha yüksekti. Diğer kullanımlarda ilişki anlamlı değildi ($p>0,05$). Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan antibiyotikler ve mantar ilişkisi tablo 4.55.'te görülmektedir.

Tablo 4.55. Tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan antibiyotikler ve mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		P
		n	%	n	%	
Antibiyotik kullanımı	Yok	40	24,0	14	16,1	0,197
	Var	127	76,0	73	83,9	
Piperasilin-tazobaktam	Yok	151	90,4	70	80,5	0,041*
	Var	16	9,6	17	19,5	
3. veya 4. kuşak sefalosporin	Yok	135	80,8	78	89,7	0,103
	Var	32	19,2	9	10,3	
Karbapenem	Yok	85	50,9	30	34,5	0,013*
	Var	82	49,1	57	65,5	
Kinolon	Yok	140	83,8	60	69,0	0,010*
	Var	27	16,2	27	31,0	
Glikopeptid	Yok	82	49,1	29	33,3	0,016*
	Var	85	50,9	58	66,7	
Bilinmiyor	Yok	166	99,4	87	100,0	0,999
	Var	1	0,6	0	0,0	

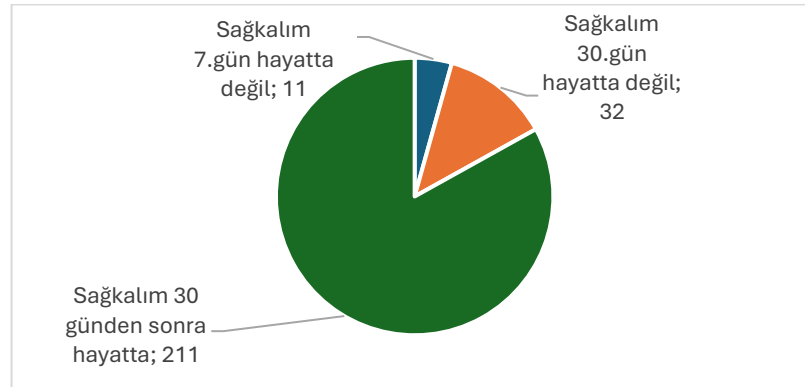
* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

4.17. Sağkalım Bilgileri

İki yüz elli dört hastadan 211 (%83,1) tanesi 30. günden sonra hayattaydı. Kırk üç (%16,9) hasta 30. günün sonunda hayatta değildi, bu hastalardan 11 (%4,3) tanesi ilk 7 gün içerisinde, 32 (%12,6) tanesi 7.ve 30. günler arasında kaybedilmişti.

Tablo 4.56. Sağkalım bilgilerinin dağılımı

		n	%
Sağkalım	7.gün hayatta değil	11	4,3
	30.gün hayatta değil	32	12,6
	30 günden sonra hayatta	211	83,1

**Şekil 4.9.** Sağkalım bilgilerinin dağılımı

İlk 7 gün içerisinde kaybedilen 11 hastadan 7'si maya, 4'ü küf grubundaydı. Yedinci ve 30. gün arasında kaybedilen 32 hastadan 17'si maya, 15'i küf grubundaydı. Hayata kalanların maya grubundaki oranı %85,6, küf grubundakilerin oranı %78,2'di. Hastalarda mantar grubu ile sağkalım durumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Sağkalım ve mantar ilişkisi tablo 4.57.'de görülmektedir.

Tablo 4.57. Sağkalım ve mantar ilişkisi.

		Maya		Küf		P
		n	%	n	%	
Sağkalım	7.gün hayatta değil	7	4,2	4	4,6	0,249
	30.gün hayatta değil	17	10,2	15	17,2	
	30 günden sonra hayatta	143	85,6	68	78,2	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubunda tanı anında ateşi olan 132 hastadan 114 (%86,4) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Ateşi olmayan 35 hastadan 29 (%82,9) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Tanı anında sepsisi olan 40 hastadan 26 (%65) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Tanı anında sepsis olmayan 127 hastadan 117 (%92,1) hasta hayattaydı. Tanı anında nötropenisi olan 25 hastadan 20 (%80) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Tanı anında nötropenisi olmayan 142 hastadan 123 (%86,6) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Maya grubu hastalarda tanı anında sepsis varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Sepsis bulunmayanlarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (%92,1). Ateş, nötropeni için ilişki anlamlı değildi ($p>0,05$). Küf grubu hastalarda tanı anında ateşi olan 66 hastadan 50 (%75,8) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Tanı anında ateşi olmayan 21 hastadan 18 (%85,7) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Tanı anında sepsisi olan 20 hastadan 7 (%35) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Tanı anında sepsisi olmayan 67 hastadan 61 (%91) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Tanı anında nötropenisi olan 51 hastadan 37 (%72,5) hasta 30. günden sonra hayattaydı. Tanı anından nötopenisi olmayan 36 hastadan 31 hasta (%86,1) 30. günden sonra hayattaydı. Küf grubu hastalarda sepsis varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Sepsis bulunmayanlarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (%91,0). Ateş, nötropeni için ilişki anlamlı değildi ($p>0,05$). Sağkalım ve ateş, sepsis, nötropenin ilişkisi tablo 4.58.'de görülmektedir.

Tablo 4.58. Sağkalım ve ateş, sepsis, nötropeni ilişkisi.

		Sağkalım						p	
		7.gün hayatta değil		30.gün hayatta değil		30 günden sonra hayatta			
		n	%	n	%	n	%		
Maya	Ateş varlığı	Var	5	3,8	13	9,8	114	86,4	0,758
		Yok	2	5,7	4	11,4	29	82,9	
	Sepsis varlığı	Var	6	15,0	8	20,0	26	65,0	0,000*
		Yok	1	0,8	9	7,1	117	92,1	
	Nötropeni varlığı	Var	2	8,0	3	12,0	20	80,0	0,375
		Yok	5	3,5	14	9,9	123	86,6	
Küf	Ateş varlığı	Var	4	6,1	12	18,2	50	75,8	0,705
		Yok	0	0,0	3	14,3	18	85,7	
	Sepsis varlığı	Var	4	20,0	9	45,0	7	35,0	0,000*
		Yok	0	0,0	6	9,0	61	91,0	
	Nötropeni varlığı	Var	2	3,9	12	23,5	37	72,5	0,137
		Yok	2	5,6	3	8,3	31	86,1	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubunda antifungal tedavi mantar gösterilmeden önce başlananlarda 30. günden sonra hayatta kalanların oranı %86'ydı. Üreme sonucu ile antifungal tedavi başlananlarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı %85.1'di. Küf grubunda antifungal tedavi mantar gösterilmeden önce başlananlarda 30. günden sonra hayatta kalanların oranı %80'di. Üreme sonucu ile antifungal tedavi başlananlarda 30. günden sonra hayata kalma oranı %91.7'di. Maya ve küf grubu hastalarda üreme veya histopatolojide veya biyopside gösterme ile antifungal başlanma zamanı ve sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p > 0,05$). Sağkalım ve üreme veya histopatolojide veya biyopside gösterme ile antifungal başlanma ilişkisi tablo 4.59.'da gösterilmektedir.

Tablo 4.59. Sağkalım ve üreme veya histopatolojide veya biyopside gösterme ile antifungal başlanma ilişkisi.

			Sağkalım						p
			7.gün hayatta değil		30.gün hayatta değil		30. günden sonra hayatta		
			n	%	n	%	n	%	
Maya	Üreme veya histopatolojide veya biyopside gösterme ile antifungal başlanma ilişkisi	Öncesinde başlanma	0	0,0	6	14,0	37	86,0	0,420
		Üreme sonucu	7	5,8	11	9,1	103	85,1	
		Üreme yok/histopatoloji yok	0	0,0	0	0,0	3	100,0	
Küf	Üreme veya histopatolojide veya biyopside gösterme ile antifungal başlanma ilişkisi	Öncesinde başlanma	2	5,7	5	14,3	28	80,0	0,765
		Üreme sonucu	0	0,0	1	8,3	11	91,7	
		Üreme yok/histopatoloji yok	2	5,0	9	22,5	29	72,5	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubu hastalarda İMV, santral kateter varlığı risk faktörleri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p < 0,05$). İMV uygulanmayan ve santral kateteri olmayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı %89,3 ve %100 ile daha yüksekti. Mayalar grubunda sağkalım ve risk faktörleri ilişkisi tablo 4.60.'ta görülmektedir.

Tablo 4.60. Mayalar grubunda sağkalım ve risk faktörleri ilişkisi.

		Sağkalım						p
		7.gün hayatta değil		30.gün hayatta değil		30 günden sonra hayatta		
		n	%	n	%	n	%	
Üriner kateter	Yok	6	4,1	13	8,8	128	87,1	0,170
	Var	1	5,0	4	20,0	15	75,0	
Travma	Yok	7	4,3	17	10,4	140	85,4	0,999
	Var	0	0,0	0	0,0	3	100,0	
Nötropeni	Yok	6	4,0	15	10,0	129	86,0	0,596
	Var	1	5,9	2	11,8	14	82,4	
Total parenteral nutrisyon	Yok	4	2,9	12	8,8	120	88,2	0,080
	Var	3	9,7	5	16,1	23	74,2	
İnvazif mekanik ventilasyon	Yok	2	1,6	11	9,0	109	89,3	0,016*
	Var	5	11,1	6	13,3	34	75,6	
Cerrahi girişim	Yok	7	5,7	13	10,6	103	83,7	0,285
	Var	0	0,0	4	9,1	40	90,9	
Hemodiyaliz	Yok	7	4,4	17	10,7	135	84,9	0,999
	Var	0	0,0	0	0,0	8	100,0	
Yoğun bakım yatışı	Yok	3	2,6	9	7,9	102	89,5	0,096
	Var	4	7,5	8	15,1	41	77,4	
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	2	2,2	10	11,2	77	86,5	0,423
	Var	5	6,4	7	9,0	66	84,6	
Santral kateter	Yok	0	0,0	0	0,0	30	100,0	0,048*
	Var	7	5,1	17	12,4	113	82,5	

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Küf grubunda ise risk faktörleri ile sağkalım ilişkisi anlamlı değildi ($p>0,05$). Küf grubunda sağkalım ve risk faktörleri ilişkisi tablo 4.61.'de görülmektedir.

Tablo 4.61. Küf grubunda sağkalım ve risk faktörleri ilişkisi.

		Sağkalım						p
		7.gün		30.gün		30 günden sonra		
		hayatta değil	hayatta değil	hayatta değil	hayatta değil	hayatta	hayatta	
		n	n	n	n	n	n	
Üriner kateter	Yok	4	4,8	15	17,9	65	77,4	0,999
	Var	0	0,0	0	0,0	3	100,0	
Travma	Yok	4	4,7	15	17,4	67	77,9	0,999
	Var	0	0,0	0	0,0	1	100,0	
Nötropeni	Yok	2	5,3	4	10,5	32	84,2	0,373
	Var	2	4,1	11	22,4	36	73,5	
Total parenteral nutrisyon	Yok	4	5,3	12	15,8	60	78,9	0,660
	Var	0	0,0	3	27,3	8	72,7	
İnvazif mekanik ventilasyon	Yok	3	3,7	14	17,1	65	79,3	0,157
	Var	1	20,0	1	20,0	3	60,0	
Cerrahi girişim	Yok	4	4,8	14	16,7	66	78,6	0,527
	Var	0	0,0	1	33,3	2	66,7	
Hemodiyaliz	Yok	3	3,7	15	18,3	64	78,0	0,245
	Var	1	20,0	0	0,0	4	80,0	
Yoğun bakım yatışı	Yok	2	2,7	13	17,6	59	79,7	0,174
	Var	2	15,4	2	15,4	9	69,2	
Bakteriyel enfeksiyon	Yok	1	1,5	11	16,9	53	81,5	0,059
	Var	3	13,6	4	18,2	15	68,2	
Santral kateter	Yok	0	0,0	3	8,8	31	91,2	0,063
	Var	4	7,5	12	22,6	37	69,8	

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubu hastalarda kinolon kullanımı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Kinolon kullanımı bulunmayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (%87,1). Diğer antibiyotik kullanım bilgilerinde ilişki anlamlı değildi ($p>0,05$). Küf grubu hastalarda kinolon kullanımı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Kinolon kullanımı bulunmayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (%81,7). Diğer antibiyotik kullanım bilgilerinde ilişki anlamlı değildi ($p>0,05$). Sağkalım ve tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan antibiyotikler arasındaki ilişki tablo 4.62.'de görülmektedir.

Tablo 4.62. Sağkalım ve tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan antibiyotikler arasındaki ilişki.

		Sağkalım						p		
		7.gün hayatta değil		30.gün hayatta değil		30 günden sonra hayatta				
		n	n	n	n	n	n			
Maya	Antibiyotik kullanımı	Yok	1	2,5	1	2,5	38	95,0	0,130	
		Var	6	4,7	16	12,6	105	82,7		
	Piperasilin-tazobaktam	Yok	7	4,6	13	8,6	131	86,8	0,119	
		Var	0	0,0	4	25,0	12	75,0		
	3. veya 4. kuşak sefalosporin	Yok	5	3,7	14	10,4	116	85,9	0,744	
		Var	2	6,3	3	9,4	27	84,4		
	Karbapenem	Yok	2	2,4	6	7,1	77	90,6	0,211	
		Var	5	6,1	11	13,4	66	80,5		
	Kinolon	Yok	7	5,0	11	7,9	122	87,1	0,046*	
		Var	0	0,0	6	22,2	21	77,8		
	Glikopeptid	Yok	1	1,2	7	8,5	74	90,2	0,122	
		Var	6	7,1	10	11,8	69	81,2		
	Bilinmiyor	Yok	7	4,2	17	10,2	142	85,5	0,999	
		Var	0	0,0	0	0,0	1	100,0		
	Küf	Antibiyotik kullanımı	Yok	0	0,0	2	14,3	12	85,7	0,999
			Var	4	5,5	13	17,8	56	76,7	
		Piperasilin-tazobaktam	Yok	4	5,7	10	14,3	56	80,0	0,307
			Var	0	0,0	5	29,4	12	70,6	
3. veya 4. kuşak sefalosporin		Yok	4	5,1	15	19,2	59	75,6	0,375	
		Var	0	0,0	0	0,0	9	100,0		
Karbapenem		Yok	0	0,0	5	16,7	25	83,3	0,461	
		Var	4	7,0	10	17,5	43	75,4		
Kinolon		Yok	0	0,0	11	18,3	49	81,7	0,016*	
		Var	4	14,8	4	14,8	19	70,4		
Glikopeptid		Yok	0	0,0	5	17,2	24	82,8	0,458	
		Var	4	6,9	10	17,2	44	75,9		
Bilinmiyor		Yok	4	4,6	15	17,2	68	78,2	x	
		Var	0	0,0	0	0,0	0	0,0		

* $p < 0,05$ anlamlı ilişki var, $p > 0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubu hastalarda İmmüsupresif tedavi özellikleri ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamaktaydı ($p > 0,05$). Küf grubu hastalarda immüsupresif tedavi durumu ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p < 0,05$). İmmüsupresif tedavi almayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (%88,9). Diğer özelliklerde ilişki anlamlı değildi ($p > 0,05$). Sağkalım ve tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan immüsupresif tedaviler arasındaki ilişki tablo 4.63.'te görülmektedir.

Tablo 4.63. Sağkalım ve tanı öncesi son 28 gün içerisinde kullanılan immüsupresif tedaviler arasındaki ilişki.

		Sağkalım						p	
		7.gün hayatta değil		30.gün hayatta değil		30 günden sonra hayatta			
		n	n	n	n	n	n		
Maya	İmmüsupresif tedavi	Yok	4	3,3	14	11,5	104	85,2	0,453
		Var	3	6,7	3	6,7	39	86,7	
	Kemoterapi	Yok	5	3,6	14	10,2	118	86,1	0,733
		Var	2	6,7	3	10,0	25	83,3	
	Biyolojik ajan	Yok	7	4,2	17	10,3	141	85,5	0,999
		Var	0	0,0	0	0,0	2	100,0	
	Steroid	Yok	6	4,0	17	11,3	128	84,8	0,311
		Var	1	6,3	0	0,0	15	93,8	
	Diğer immüsupresif ajanlar	Yok	7	4,3	17	10,5	138	85,2	0,999
		Var	0	0,0	0	0,0	5	100,0	
	İmmüsupresif tedavi	Yok	2	7,4	1	3,7	24	88,9	0,038*
		Var	2	3,3	14	23,3	44	73,3	
Kemoterapi	Yok	2	4,2	6	12,5	40	83,3	0,410	
	Var	2	5,1	9	23,1	28	71,8		
Biyolojik ajan	Yok	4	4,8	14	16,9	65	78,3	0,634	
	Var	0	0,0	1	25,0	3	75,0		
Steroid	Yok	3	5,9	8	15,7	40	78,4	0,771	
	Var	1	2,8	7	19,4	28	77,8		
Diğer immüsupresif ajanlar	Yok	4	5,5	11	15,1	58	79,5	0,345	
	Var	0	0,0	4	28,6	10	71,4		

* $p<0,05$ anlamlı ilişki var, $p>0,05$ anlamlı ilişki yok; Kikare testi

Maya grubu hastalarda sağkalım ve tanı öncesi hastanede yatış süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0,05$). Otuzuncu gün hayatta olmayanlarda tanı öncesi hastanede yatış süresi daha yüksekti (42,35 gün). Küf grubu hastalarda sağkalım ve tanı öncesi hastanede yatış süresi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Sağkalım ve tanı öncesi hastanede yatış süresi arasındaki ilişki tablo 4.64.'te görülmektedir.

Tablo 4.64. Sağkalım ve tanı öncesi hastanede yatış süresi arasındaki ilişki.

		Tanı öncesi hastanede yatış süresi (gün)		p	
		Min-Maks(M)	Ort±SS		
Maya	Sağkalım	7.gün hayatta değil	4-74 (23)	32,86±27,35	0,008*
		30.gün hayatta değil	4-101 (44)	42,35±25,81	
		30 günden sonra hayatta	1-150 (16)	26,96±30,42	
Küf	Sağkalım	7.gün hayatta değil	24-188 (60,5)	83,25±72,02	0,255
		30.gün hayatta değil	3-249 (34)	55,4±61,7	
		30 günden sonra hayatta	1-210 (30)	43,83±41,26	

* $p<0,05$ anlamlı fark var, $p>0,05$ anlamlı fark yok; MannWhitney testi

5. TARTIŞMA

İnvazif mantar hastalığı, bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Son yıllarda immüsupresif ilaçların kullanımının yaygınlaşması ve immün yetmezliğe sahip hastalarda yaşam sürelerinin artması nedeniyle risk altındaki pediatrik hastalarda önemli bir artış olmuştur (1,2). İMH'nin ortaya çıkmasına organ nakli, kronik akciğer hastalıkları gibi kronik durumlar, immüsupresif tedaviler, sık hastaneye yatış ve invazif müdahalelerin sayısındaki artış, HIV salgını dahil olmak üzere birçok faktör katkıda bulunmaktadır. Bağışıklığı normal olan kişilerde İMH'ye yatkınlık oluşturan faktörlerin etkisiyle İMH gelişebilmektedir. Farklı bölgelerdeki çalışmalar İMH'nin insidansının 100.000'de 14,1 ile 27,2 vaka arasında değiştiğini ve hem yüksek morbidite hem de mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermiştir. Her yıl 2.000.000'dan fazla insanın hayatı tehdit eden mantar enfeksiyonlarından etkilendiği ve bunun da muazzam bir küresel hastalık yükü yarattığı bildirilmektedir (3). Zaman içinde İMH'ye bağlı mortalite oranının ve İMH'ye neden olan mantarların ve türlerinin belirlenmesi merkezlerin kendi verilerini oluşturması ve sürveyans çalışmalarının sürdürülmesi açısından çok önemlidir. Çalışmamızda da Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde izlenen çocuk hastalarda İMH'nin klinik özelliklerinin, radyolojik özelliklerinin, risk faktörlerinin, prognozlarının ortaya konması ve mortaliteye etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca tanısal kategorinin belirlenmesi (kesin, muhtemel, olası), maya ve küf gruplarının dağılımı, mantar türlerinin dağılımı, kullanılan antifungal ilaçların ve antifungallere dirençli kandida türlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda 254 hastanın %59,4'ü erkek, %40,6'sı kızdı. Maya hasta grubunda erkek oranı (%64,1) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) Küf grubunda erkek hasta oranı (44 hasta, %50,6) ve kız hasta oranı (43 hasta, %49,4) birbirine yakındı. Ülkemizden yayınlanan 102 pediatrik invazif kandidiyaz vakasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %58,8'i erkekti (136), Suudi Arabistan'dan yayınlanan 129 pediatrik invazif kandidiyaz vakasının dahil edildiği bir başka çalışmada erkek oranı %51,9'du (137). Küf grubundaki 87 hastamızın 79'unu invazif aspergillus oluşturmaktaydı, literatürde çocuklarda invazif

aspergillus ile ilgili yapılan çalışmalarda erkeklerin biraz daha fazla olduğu dikkat çekmektedir (138–140). Aspergillus dışında diğer küf mantarları ile enfeksiyonu olan çocukları da dahil ettiğimiz çalışmamızda cinsiyet açısından (44 hasta erkek, 43 hasta kız) belirgin bir fark yoktu. Çalışmamızda maya grubunda ortalama tanı yaşı $51,57 \pm 65,56$ ay , küf grubunda ortalama tanı yaşı $96,98 \pm 71,01$ aydı. Ülkemizden yayımlanan 102 invazif kandidiyaz vakasının dahil edildiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı $52,80 \pm 58,58$ aydı (136). Ülkemizden yayımlanan 59 invazif aspergillus vakasının dahil edildiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı 8,75 yıldır (140). Çalışmamız da dahil olmak üzere küf grubu invazif mantar hastalığı olanlarda tanı yaşının daha yüksek olmasının nedeninin hastaların altta yatan hastalıkları, immün yetmezlik veya immün baskılanma durumları ve invazif mantar şuşlarının özellikleri olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda kesin kandida grubunda 80 hasta (%31,5) kesin kandidemi, 28 hasta (%11) kandida üriner sistem enfeksiyonu (böbrek tutulumu olmadan), 4 hasta (%1,6) kandida peritoniti, 2 hasta (%0,8) kandida ilişkili SSS enfeksiyonu, 2 hasta (%0,8) EVD ilişkili SSS kandida enfeksiyonu, 1 hasta (%0,4) kandida ilişkili VP şant enfeksiyonu, 1 hasta (%0,4) kandida endokarditi, 1 hasta (%0,4) kesin kandidemi + kesin kandida üriner sistem enfeksiyonu (böbrek tutulumu olmayan), 1 hasta (%0,4) kesin kandidemi + olası hepatosplenik kandidiyaz, 1 hasta (%0,4) kesin kandidemi + olası kandida endokarditi, 1 hasta (%0,4) kesin kandidemi + olası kandida pyelonefriti tanısı almıştı. Toplamda 84 hasta kesin kandidemi tanısı almıştı. Olası kandida grubunda 40 hasta (%15,7) olası kandidemi, 2 hasta (%0,8) olası hepatosplenik kandidiyaz, 1 hasta (%0,4) olası hepatik kandidiyaz, 1 hasta (%0,4) olası kandidemi + olası kandida endokarditi tanısı almıştı. Bir hasta (%0,4) kesin malassezia enfeksiyonu tanısı almıştı. Maya grubundaki 166 kandida hastasındaki en sık kesin tanı kandidemiydi (%48,1). İkinci en sık tanı idrar yolu enfeksiyonuydu (%16,8). Kandidemi, Amerika Birleşik Devletleri hastanelerinde sağlık hizmetleriyle ilişkili en yaygın kan dolaşımı enfeksiyonlarından biridir ve genellikle sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonunun üçüncü veya dördüncü en yaygın nedeni olarak sıralanır (17). Bazı çalışmalarda kandida türleri sağlık hizmeti ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonlarında en sık izole edilen patojen olarak tanımlanmıştır (30). İnvazif kandidiyaz ile ilgili bazı çalışmalarda en sık tanı kandidemi olarak raporlanmışken bazı çalışmalarda idrar yolu enfeksiyonu en sık tanı olarak raporlanmıştır

(136,137,141). Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonunu 2. en sık tanı olarak bulmamızın sebebinin idrar cc'si başına $\geq 10^5$ kandida üreyen hastaların çalışmamıza dahil edilmesiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir.

İnvazif kandidiyaz, yenidoğanlarda ve çocuklarda önemli bir ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir (4,19). Kandidemili çocuklarda kaba ölüm oranları %10 ila %26 arasında değişmekte olup, çocuklarda atfedilebilir kandidemi ölüm oranının %10 olduğu tahmin edilmektedir. Kandida ciddi klinik sonuçlara yol açtığı gibi çocuklarda uzun süreli hastane yatışlarına ve buna bağlı parasal harcamalarda da önemli artışa neden olmaktadır (12,22). Kan kültürü ideal hacimde ve ideal şekilde alınsa bile kan kültürünün kandidayı tespit etme duyarlılığı %50-75'tir. Kandida türleri için negatif kültür, immün yetmezlikli olgularda invazif enfeksiyonu ekarte ettirmez. Bazı durumlarda kan kültürünün duyarlılığı %50'den düşüktür (12, 68). Kandideminin ciddi sonuçları ve kan kültürünün kandidayı tespit etme duyarlılığı göz önüne alındığında kateter kültüründe üremesi olan enfeksiyon bulgusu olmasına rağmen kan kültüründe üreme olmayan hastaların da özellikle antifungal tedavi alıyorsa, kandidemili hastalar gibi dikkatli ve yakın takiplerinin gerekli olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. EORTC/MSG 2008 ve EORTC/MSGERC'in 2019 güncellemesinden kanıtlanmış kandidemi için kan kültüründe kandidanın üremesi gerektiği açıkça anlaşılmaktadır, tek başına santral venöz kateterde kandida üremesi ile ilgili bir vurgu bulunmamaktadır. Bu yüzden kateter kültüründe üremesi olup enfeksiyon bulgusu varken kan kültüründe üremesi olmayan hastalar için olası kandidemi kavramının daha doğru olacağı düşünülmektedir (65,66). Olası kandida grubundaki 44 hastamızın 40'ında olası kandidemi mevcuttu. Kandida enfektif endokarditi, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili, kandideminin nadir görülen bir komplikasyonudur. Kandidemili hastalarda KEE insidansı %2-6'dır (37). Çalışmamızda 1 hastada kesin, 2 hastada olası olmak üzere 3 hastamızda kandida endokarditi tanısı mevcuttu. Kesin kandida endokarditi olan hastamızda kapak cerrahisi sonucu elde edilen vegetasyon kültüründe kandida üretilmişti. Hepatosplenik kandidiyaz çok nadir görülen bir hastalıktır ancak kronik dissemine kandidiyazın en sık görülen şeklidir. Kan kültürleri çoğu kez tanısal değildir ve hastaların %20'sinden daha azında pozitif saptanır. Hepatosplenik kandidiyaz sıklıkla önceden kanıtlanmış kandidemi olmaksızın ortaya çıkar (12). Kesin HSK tanısının zor olduğu literatürde de

vurgulanmaktadır, HSK saptanan 3 hastamız da olası HSK olarak değerlendirilmiştir. Santral sinir sistemi kandidiyazı çocuklarda nadiren görülür ve sinsi başlangıçlıdır, uzun süreli bir hastalık seyrine sahiptir ve klinik belirtiler özgül değildir (31). Çalışmamızda 5 hastada SSS'de kandida enfeksiyonu saptanmıştı. Beş hastadan 2'si EVD ilişkiliydi, 1'i VP şant ilişkiliydi. Altı hastamızda kandida peritoniti saptanmıştı. İnvazif kandida enfeksiyonu ile ilgili literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında sıklıkla olası HSK, endokardit, peritonit ve SSS enfeksiyonu gibi tanıların ya hiç olmadığı ya da hasta bazında olduğu görülmektedir (136,137,141). Çalışmamızda tanı çeşitliliğinin fazla olmasının nedeninin hastanemizin Türkiye'nin en büyük 3. basamak çocuk hastanelerinden biri olmasıdır. Çocuklarda nadiren Trichosporon türleri, Malassezia türleri ve dematiaceous gibi maya benzeri mantarlar da invazif enfeksiyonlara neden olabilmektedir (7). Maya grubunda 167 hastamızın sadece 1'inde kandida dışı maya olan malassezia mantarı saptanmıştır. Literatürde çocuklarda olgu bazında malassezia sepsisleri bildirilmiştir (143).

Küf grubundaki 87 hastadan 79'u aspergillus enfeksiyonu, 6'sı mucorales enfeksiyonu, 2'si fusarium enfeksiyonu tanısı almıştır. Dünyanın birçok ülkesinde invazif küf enfeksiyonları sıklık sırasına göre aspergillus, mucorales ve fusarium şeklinde görülür (123). Çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. Yetmiş dokuz aspergillus hastasından 39 (%49,4)'u kesin, 23 (%29,1)'ü muhtemel, 17 (%21,5)'si olası olarak değerlendirilmişti. Kesin aspergillus grubunda en sık tanı %43,5 (17/39) ile aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonuydu. Muhtemel grubunda en sık tanı %86,9 (20/23) ile pulmoner aspergillozdu. Olası grubunda en sık tanı %94,1 ile pulmoner aspergillozdu. Tüm invazif aspergillozli hastalar içerisinde ikili ve üçlü tanısı olan hastalar da dahil edildiğinde hastaların %63,2 (50/79)'sinde pulmoner aspergilloz, %21,5 (17/79)'inde aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu, %10,1'inde (8/79)'unda serebral aspergilloz tanısı, %5 (4/79)'inde cilt aspergillozu tanısı mevcuttu (tablo 4.10.). Ülkemizden yayınlanan 59 hastalık pediatrik aspergillus serisinde tanı kategorisi açısından hastaların %27'si kesin, %51'i muhtemel, %22'si olası olarak değerlendirilmiştir. Yine aynı seride en sık ilk 3 tanı %78 oranında pulmoner aspergilloz, %8,5 oranında aspergillus sinüziti, %5,1 oranında pulmoner aspergilloz + aspergillus sinüziti olarak raporlanmış, hiçbir hasta serebral aspergillus tanısı almamıştır (140). Yüz otuz dokuz pediatrik invazif aspergillus vakasının

değerlendirildiği 6 merkezli bir çalışmada çocukların %80'inde akciğer hastalığı, %14'ünde deri, %13'ünde sinüs, %8'inde beyin enfeksiyonu ve %4'ünde trakeobronşit olduğu belirlenmiştir (85). İnvazif aspergillus enfeksiyonunun kesin tanısı son derece zordur ve organizmanın dokuda görülmesini veya steril bir bölgede mikrobiyolojik olarak tespitini gerektirir. Günlük klinik uygulamada İA tanısı çoğunlukla uygun görüntüleme çalışmaları ve kandaki ve diğer mevcut örneklerdeki tanısal biyobelirteçler (muhtemel veya olası aspergilloz) ile konur (109). Çalışmamızda hastaların %49,4 (39/79)'ünün tanısı kesindi. Bu oranın bu şekilde yüksek çıkmasında merkezimizin büyüklüğünün, bilim dallarının iş birliğinin ve yaklaşımının etkili olduğu düşünülmektedir. İnvazif aspergillus enfeksiyonları içinde en sık invazif pulmoner aspergilloz görüldüğü bilinmektedir. Yaygın olmayan İA bölgeleri arasında göz, orta kulak ve mastoid, tiroid, kemik, karaciğer dahil gastrointestinal sistem, endokard ve perikard dahil kalp yer alır (78,82). Çalışmamızda literatüre uygun olarak en sık pulmoner aspergilloz görülürken, literatürde yaygın olmayan İA bölgelerinin enfeksiyonları arasında değerlendirilen endokardit tanısı alan 1 hastamız, perikardit tanısı alan 1 hastamız, osteomyelit tanısı alan 1 hastamız, hepatit tanısı alan 1 hastamız, artrit tanısı alan 1 hastamız, peritonit tanısı alan 1 hastamız mevcuttu (tablo 4.10.). Bu hastaların hepsinin tanı kategorisi kesindi. Bu tanıların konulabilmesinin hastanemizin 3. basamak hastanesi olması ve tanısal kapasitenin yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Mucorales tanısı alan 6 hastamızın 4'ünde tanı paranazal sinüs enfeksiyonu, 1'inde osteomyelit, 1'inde cilt enfeksiyonuydu, hepsinin tanı kategorisi kesindi. İnvazif mukormikozisin bildirilen en yaygın bölgeleri sinüsler (%39), akciğerler (%24) ve cilt (%19) olmuştur. Endokardit, osteomyelit, peritonit ve böbrek enfeksiyonu gibi daha nadir görülen formları da mevcuttur (119). Ülkemizden yayımlanan 20 mukormikoz enfeksiyonu olan çocuğun değerlendirildiği makalede hastaların %85'inde paranazal tutulum saptanmıştır (144). Çalışmamızda da en sık tanı %66,6 (4/6) ile paranazal sinüs enfeksiyonuydu. Bu bulgu literatür ile uyumludur. İki hastamızda fusarium enfeksiyonu mevcuttu, ikisinin de tanı kategorileri kesindi. Dünyanın birçok ülkesinde fusariozis, aspergilloz ve mukormikozdan sonra en sık görülen 3. küf enfeksiyonudur (123). Çalışmamızda da sadece 2 vaka saptanmış olsa

da 3. sıradaki küf enfeksiyonu olarak ortaya konmuştur. Bu bulgu da mevcut bilgiler ile uyum göstermektedir.

Çalışmamızda maya grubunda altta yatan en sık üç hastalık genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6), nörolojik hastalık (%15), gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı (%13,8)'ydi. Maya grubunda küf grubuna göre nörolojik hastalık (%15), santral sinir sistemi malignitesi (%9,6), diğer maligniteler (%13,2), gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı (%13,8), genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6), konjenital kalp hastalığı (%9,6) anlamlı olarak daha yüksek orandaydı ($p<0,05$) (tablo 4.12.). Aslan ve arkadaşlarının (136) ülkemizden yayınladıkları çocuk yoğun ünitesinde yatan 102 invazif kandidiyaz vakasının geriye dönük incelenmesinde hastaların %28,5'inde nörolojik hastalık, %17,6'sında bulaşıcı hastalıklar, %14,7'sinde metabolik bozukluklar, %11,8'inde maligniteler/kemoterapi veya allojenik kemik iliği nakli, %8,8'inde postkardiyak cerrahi, %8,8'inde kalp dışı majör cerrahi, %7,9'unda konjenital veya edinsel immün yetmezlik, %1,9'unda travma saptanmıştır. Altta yatan hastalıklara bakıldığında genellikle uzun süre yatış ihtiyacı olan ve sıklıkla santral venöz kateter ihtiyacı olan hastalıklar olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6)'nın sık saptanmasının nedeninin kandidanın genitoüriner sistem kolonizasyonu olabileceği düşünülmüştür. Yine benzer şekilde gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı (%13,8)'nin sık görülmesinin nedeni bu hastalık ve durumlar sonucu kandidanın gastrointestinal sistemden kan dolaşımı ve dokulara daha kolay geçişi olabilir. Küf grubunda altta yatan en sık üç hastalık ALL (%23), AML (%20,7) ve kemik iliği transplantasyonuydu (%14,9). Küf hasta grubunda ALL (%23), AML (%20,7), lenfoma (%8), diğer hematolojik hastalıklar (%5,7), aplastik anemi (%5,7), kronik granülomatöz hastalık (%8), kemik iliği transplantasyonu (%14,9) anlamlı olarak daha yüksek orandaydı ($p<0,05$) (tablo 4.12.). İnvazif aspergillus enfeksiyonu için AML, yüksek riskli ALL, rekürren akut lösemi, allojenik HKHN, GVHH olan hastalar esas risk grubunu oluşturur (77-81). Abbasi ve ark.'nın (138) malignitesi olan 66 invazif aspergillus enfeksiyonu olan hastayı içeren çalışmasında 56 hastada altta yatan hastalık lösemidir. Özen ve ark.'nın (140) 59 invazif aspergillus enfeksiyonu olan hastayı içeren çalışmasında hastaların %68'inde hematolojik maligniteler, %12'sinde HKHN, %5'inde aplastik anemi, %5'inde primer immün yetmezlikler

saptanmıştır. Küf grubundaki hastalarımızın %90,8 (79/87)'ini invazif aspergillus enfeksiyonu olan hastalar oluşturmaktadır, bu yüzden altta yatan hastalık verilerimiz literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda tanı anında ateş, sepsis ve nütropeni açısından iki grubu karşılaştırdığımızda ateş ve sepsis açısından maya ve küf grubunda istatistiksel fark olmadığı fakat küf grubunda nütropenin anlamlı olarak daha yüksek olduğu (%58,6'ya %15) sonucuna ulaşıldı ($p<0,05$) (tablo 4.14.). Çalışmamızda tanı anında nütropeni süre şartı aranmaksızın mutlak nötrofil sayısının $\leq 1500/\text{mm}^3$ olması şeklinde tanımlanmıştır. Tanı anında nütropeniye bu şekilde tanımlanmamızın nedeni özellikle uzamış nütropenin invazif aspergillus enfeksiyonuna yatkınlık yaratması, invazif küf grubu enfeksiyonları için özellikle AML, ALL, rekürren akut lösemi, allojenik HKHN, GVHH gibi nütropeniye yatkınlığı olan hastaların esas risk grubunu oluşturması ve bu hastalıklarda nütropenin düzelme süresinin uzayabileceğiydi (77,81). Küf grubunda tanı anında hastaların %58,6'sının hala nütropenik oluşu bu görüşü desteklemektedir.

Maya grubunda tanı anında ortalama CRP değeri $6,22\pm 7,19$ mg/dl, küf grubunda tanı anında ortalama CRP değeri $11,72\pm 11,79$ mg/dl'yd. Küf grubu hastalarda CRP değeri anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.16.). Literatürde maya ve küf grubunu CRP değeri açısından karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık, ancak bakteriyel veya invazif fungal enfeksiyonu olup immün baskılanması olan çocukları serum CRP düzeyi bakımından karşılaştıran bir çalışmada invazif fungal enfeksiyonu olan hastalarda bakteriyel enfeksiyonu olanlara göre CRP düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (145). İnvazif küf mantarı hastalığı olan çocuklardaki CRP düzeylerinin bakteri ve invazif mantar hastalığı veya invazif maya ve invazif küf enfeksiyonunun ayırt edilmesinde yararlı olup olmayacağı konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Ayrıca bu ayrımlar için CRP'nin kan düzeylerinin sınır (cut-off) değerinin ne olması gerektiği de belirlenmelidir.

Çalışmamızda 36 hastada (%14,2) galaktomannan pozitif saptanmıştı, galaktomannan pozitif saptanan hastaların tamamı aspergillus enfeksiyonu olan hastalardı. Otuz altı hastadan 13 tanesi kesin aspergillus enfeksiyonu, 23 tanesi muhtemel aspergillus enfeksiyonu tanısı almıştı. Kesin aspergillus enfeksiyonu olan hastalarda galaktomannanın sensitivitesi %33,3 (13/39) olarak saptandı.

Galaktomannan İA'nın klinik belirtileri ortaya çıkmadan önce serumda tespit edilebilir, ancak duyarlılığı ve özgüllüğü değişkendir. GM testinin duyarlılığı %30-100 aralığında değişirken özgüllüğünün %75'ten fazla olduğu rapor edilmiştir (111). Nötropenik olmayan hastalarda, KGH'de ve küf etkin profilaksi alanlarda duyarlılığı düşüktür (100,112). Çalışmamızda küf grubunda hastalarımızın %8'inin küf etkin profilaksi alması (tablo 4.18.), tanı anında küf grubunda hastaların %41,4'ünün nötropenik olmaması (tablo 4.14.), küf grubunda 7 hastamızın KGH olması (tablo 4.12.) galaktomannan sensitivitesinin düşük bulunmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Maya grubunda primer profilaksi alan hasta sayısı 11'di (%6,6). Maya grubunda primer profilaksidede en sık kullanılan ajan flukonazoldü. Küf grubunda primer profilaksi alan hasta sayısı 20'ydi (%23). Küf grubunda hastaların %8,7'si flukonazol, %1,6'sı posakonazol, %2'si itrakonazol almıştı (tablo 4.18.). Küf grubunda da primer profilaksidede en sık kullanılan ajan flukonazoldü. IDSA 2016 kılavuzunda İA için yüksek risk altında olanlarda uzun süreli nötropeni sırasında posakonazol, vorikonazol ve/veya mikafungin ile profilaksi uygulanması önerilmektedir (100). ECIL-8 kılavuzunda akut miyeloid lösemi, yüksek riskli akut lenfoblastik lösemi ve relaps akut lösemi için yoğun kemoterapi alan hastalar için, özellikle uzun süreli glukokortikosteroid kürleri veya uzun süreli ve derin granülositopeni aşamaları sırasında, allojenik HKHN uygulanan kişilerde (nakil öncesi ve sonrası aşamalarda immün rekonstitüsyon sağlanana kadar) veya GVHH sırasında artırılmış immüsupresif tedavi durumlarında antifungal profilaksi önerilmektedir (129). Çalışmamızda küf grubunda primer profilaksi uygulanan hastaların oranının maya grubunda primer profilaksi uygulanan hastaların oranından yüksek bulunmuş olması; ulusal ve uluslararası invazif fungal enfeksiyonların profilaksisi ile ilgili kılavuzlarda iyi belirlenmiş profilaksi önerilerine hastanemizde uyulduğunu desteklemektedir. Ancak küf grubunda primer profilaksidede küf etkin profilaksi alan hasta oranının %3,6' olması çalışmamızda sadece küf grubunda hastaların %20,7'sinin AML olması, AML tanılı hastaların uluslararası kılavuzlarda belirlenmiş endikasyonlarda küf etkin profilaksi almaları gerektiği göz önüne alındığında dahi küf etkin profilaksi alan hasta oranımız düşük görünmektedir. Küf etkin profilaksi alan hasta oranımızın olması gerekenin altında gibi gözükmesi hastaların önemli bir kısmına altta yatan AML, ALL gibi hastalıklarının tanı sürecinde invazif fungal

enfeksiyon düşündüren, uzamış ateş ve diğer semptom ve bulgulara sahip olmaları nedeni ile antifungal tedavinin başlanması ve invazif fungal enfeksiyon tanısı kesinleştiğinde tedavi dozundan antifungal tedavilerine devam edilmesinden dolayı primer profilaksi alan grupta değerlendirilmemiş olmalarından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda küf grubundaki 87 hastadan 72 (%82,75) hastaya toraks BT çekilmiştir. Toraks BT çekilen 72 hastanın 67' (%93) sinde en az bir radyolojik bulgu saptanmıştır. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 34'ünde halosu olan tekli veya çoklu nodül saptanmıştır, radyolojik bulgusu pozitif olan hastalar içerisinde halosu olan tekli veya çoklu nodül görülme olasılığı %50,7'di. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 15 hastada (%22,3) konsolidasyon saptanmıştır. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 9'unda (%13,4) kavite veya hava hilal işareti içeren en az bir nodül görülmüştü. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 61 hastada en az bir nodül görülmüştü. Radyolojik bulgusu pozitif olan hastalar içerisinde nodül görülme olasılığı %91'di. Çalışmamızda hiçbir hastada ters halo bulgusuna rastlanmamıştır. Bilgisayarlı tomografi İPA şüphesi olan çocuklarda tercih edilen tanısal görüntüleme yöntemidir. Çocuklarda yetişkinlere benzer şekilde en sık nodüler opasiteler tanımlanır (%59-100), bunu kama şekilli/segmenter veya lobar konsolidasyon (%21-63) takip eder. Kavite (%0-43) ve hava hilal işareti (%0-21) daha az görülür. Halo işaretinin prevalansı serilerde %0 ile %100 arasında değişmektedir (83). Ters halo işareti pulmoner mukormikozun erken radyografik bulgusu olabilir (120). Çalışmamızda 87 hastadan sadece 6 hastamız mucorales enfeksiyonu tanısı almıştı ve hiçbirinde pulmoner mucorales tanısı konulmamıştır, bu nedenle çalışmamızda ters halo bulgusunun hiç olmaması şaşırtıcı değildir. Toraks BT bulgularının büyük oranda aspergillus hastalarının bulgularını temsil ettiği açıktır, bulgularımız literatürdeki oranlar ile uyumlu görülmektedir. Özen ve ark.'nın (140) ülkemizden yayınladıkları invazif aspergillus enfeksiyonu olan 59 hastayı değerlendirdikleri çalışmalarında 49 hastada İPA tanısı konulmuş, bu 49 hastanın %75,5'inde halosu olan veya olmayan nodül veya nodüller, %18,3'ünde segmenter veya lobar konsolidasyon, %12,2'sinde kavite veya hava hilal işareti saptanmıştır. Toraks BT bulgularımızın ülkemizden çocuklarda invazif aspergillus ile ilgili yapılan en geniş çalışmalardan birinde saptanan bulgular ile örtüştüğü düşünülmüştür.

Çalışmamızda küf grubundaki 87 hastadan 10'unda kraniyal MRG'de fungal enfeksiyon bulgusuna rastlanmıştır. Üç hastada hemorajik infarkt paterni, 2 hastada beyin apsesi paterni, 1 hastada kortikomedüller bileşkede lezyonlar, 1 hastada parankimal hemoraji paterni, 1 hastada miks patern, 1 hastada parankimal hemoraji + kortikomedüller bileşkede lezyonlar, 1 hastada hemorajik infarkt + kortikomedüller bileşkede lezyonlar saptanmıştır. En sık saptanan radyolojik bulgu hemorajik infarkt (%40) paterniydi. Nöroaspergillozda beyin görüntüleme tetkiki önemlidir ancak nöroaspergilloza özgü radyolojik bulgular yoktur (87). Apselerle uyumlu halka şeklinde lezyonlar nadir değildir. Sinüslerden doğrudan invazyona sekonder SSS aspergillozu olan hastalarda frontal veya temporal lobda tekli lezyonlar gelişirken, hematojen yayımlı hastalarda gri-beyaz kavşakta tekli veya çoklu lezyonlar ortaya çıkabilir. Hemorajik transformasyon ve mikotik anevrizmaların eşlik ettiği veya etmediği serebral kortikal ve subkortikal enfarktüs, tipik olarak anjiyoinvazyonun sonucu olarak gelişir (88,89). Kesin tanıdaki zorluklar nedeniyle santral sinir sistemi invazif küf enfeksiyonu olan pediatrik hastalarda beyin görüntülemeye ilişkin veriler azdır (146). Çalışmamızın küf enfeksiyonlarının SSS görüntüleme bulguları konusunda literatüre katkı sağlama potansiyeli vardır.

Aspergillus grubundaki 79 hasta içerisinde en sık üç tutulum yeri %78,5 ile akciğer (62 hasta), %21,5 ile paranasal bölge (17 hasta), %11 ile SSS (9 hasta)'ydi. Literatürdeki çalışmalarda sıklıkla ilk iki sırada tutulumun olduğu yerler akciğer ve paranasal sinüs iken SSS tutulumu oranları değişmektedir (85,138,140). Çalışmamızda SSS tutulum oranı %11'di. Bu yaklaşık 10 hastadan birine denk gelmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular İA küf enfeksiyonu şüphesi olan pediatrik bir hastada taranacak bölgeler konusunda klinisyene değerli ipucu sağlamıştır.

Mucorales grubunda en sık tutulan bölge %66,6 ile paranasal bölge (4 hasta)'ydi. Yüz yirmi dört pediatrik mukormikoz vakasının incelendiği 10 yıllık sistematik incelemede en sık tutulum yeri olarak %28 oranıyla paranasal sinüsler saptanmıştır. Enfeksiyonun ayrıca travma veya yanık geçirmiş (%11) veya bilinen hiçbir risk faktörü olmayan (%10) çocuklar da dahil olmak üzere bağışıklık sistemi normal olan konakçılarda da meydana geldiği bildirilmiştir (147). Çalışmamızda paranasal bölge (paranasal sinüs) tutulum oranının literatürdekinden daha yüksek

bulunması hasta sayımızın az olması (6 hasta) ile ilgili olabilir. Çalışmamızda bir hastada mucorales cilt enfeksiyonu saptanmıştı, bu hastamız immün yetmezliği olmayan yakın dönemde travma öyküsü olan bir hastaydı, yine benzer şekilde bir hastamızda osteomyelit saptanmıştı, bu hastamızda travma kanıtı olmamakla beraber yapılan immünolojik değerlendirmede herhangi bir immün yetmezlik saptanmamıştı. Çalışmamızda fusarium tanısı alan 2 hastadan birinde cilt tutulumu saptanmıştı. Fusarium immün sistemi baskılanmış konakçılarda hematojen yolla yayılarak deride eritematöz papüller, nodüller, püstüller, eritema nodozum benzeri lezyonlar, hedef lezyonlar, büllöz ve veziküler lezyonlar oluşturabilir ve birden fazla organ tutulumuna neden olabilir (122). Cilt lezyonlarından alınan kültürde fusarium üreyen hastamızın aynı zamanda kan kültüründe de fusarium üremesi mevcuttu, bu da bize enfeksiyonun hematojen yol ile yayılarak cildi tuttuğunu düşündürmektedir.

İki yüz elli dört hastadan 39'unda 40 aspergillus türü tespit edilmişti. Tespit edilen 40 aspergillus türü içerisinde en sık saptanan *Aspergillus fumigatus* (%47.5)'tu. İkinci sırada tespit edilen aspergillus türü *A. flavus* (%25)'tu. İnsanlarda en sık hastalık yapan aspergillus türü *A. fumigatus*'tur. İkinci sıklıkta ise *A. flavus* görülmektedir. *A. nidulans*, *A. niger* ve *A. terreus* daha nadir görülen türlerdir (77,78). Yüz otuz dokuz invazif aspergillus enfeksiyonu olan pediatrik hastanın dahil edildiği bir çalışmada 125 hastada 127 aspergillus türü tespit edilmiş olup, en sık tespit edilen tür %52,8 ile *A. fumigatus*, ikinci sırada tespit edilen tür %15,7 ile *A. flavus*'tur (85). Altmış altı invazif aspergillus enfeksiyonu olan pediatrik hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada 28 hastada *A. flavus*, 15 hastada *A. fumigatus* saptanmıştır (138). Bulgularımız bu literatür verileri ile uyumludur.

İnvazif kandida enfeksiyonu olan 166 hastamızdan 163'ünde 169 kandida türü tespit edilmiştir. Yüz altmış dokuz kandida türünün %45'i *C. albicans*, %55'i *C. albicans* dışı kandida türleriydi. Tespit edilen 169 kandida türü içerisinde en sık ilk üç kandida türü %45 ile *C. albicans* (76 hasta), %20,1 ile *C. parapsilosis* (34 hasta) ve %8,3 ile *C. tropicalis* (14 hasta) idi. Ülkemizden pediatrik hemotolojik/onkolojik maligniteli kandidemisi olan çocuklar ile yapılan retrospektif bir analizde *albicans* dışı kandida türleri (%80,4) ve *C. albicans* (%19,6) dahil olmak üzere toplam 56 kandida izolatu tespit edilmiş, en sık izole edilen kandida türü *C. parapsilosis* (%42,9) olurken, bunu *C. albicans* (%19,6) izlemiştir (148). Yine ülkemizden invazif

kandidiyazis tanısı alan 94 pediatrik hasta ile yapılan bir başka retrospektif analizde kandida enfeksiyonu ataklarının %29,8'inin *C. albicans*'tan, %70,2'sinin ise *albicans* dışı kandida türlerinden kaynaklandığı saptanmıştır. En sık izole edilen tür *C. parapsilosis* olmuştur (149). Yine ülkemizden sadece çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 102 invazif kandidiyazis tanısı olan hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada tüm izolatlar arasında en sık görülen tür *C. albicans* (%42,2) olurken, bunu *C. parapsilosis* (%17,6) izlemiştir (136). Messini ve ark. (141) üçüncü basamak bir pediatri hastanesinde invazif kandida enfeksiyonunun epidemiyolojisini tanımlamak için yaptıkları 10 yıllık prospektif bir incelemede 262 hastada toplam 299 invazif kandidida enfeksiyonu belgelemişlerdir. En sık saptadıkları kandida türü %60 ile *C. albicans* olmuştur. Literatüre bakıldığında bazı çalışmalarda en sık saptanan türün *C. parapsilosis* olduğu görülmektedir, çalışmamızda *C. parapsilosis* %20,1 ile 2. sırada saptanmıştır. *C. parapsilosis*'in sağlık çalışanlarının ellerindeki kolonizasyonu bilinmektedir (150). Çalışmamızda *C. albicans*'ın en sık tür olarak saptanmış olması literatür verilerinin önemli bir kısmı ile uyumludur. Çocuklarda invazif kandida enfeksiyonu ile ilgili çalışmalarda en sık izole edilen kandida türünün farklı olabilmesinin nedenleri arasında çalışmanın yapıldığı ülke, hastane, hastanenin özellikle immün yetmezlikli hasta oranı, yoğun bakım ünitelerindeki hastaların özellikleri, çalışmaya alınan hastaların yaşları, kandida izolatlarının kan, idrar veya diğer bölgelerden izole edilme oranları ve çalışmanın yapıldığı zaman gibi çeşitli faktörlerin bulunduğu bilindiğinden sonuçlarımızın belli bir zaman diliminde hastanemizdeki durumu yansıttığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Tanı kategorisi kesin aspergillus enfeksiyonu olan 39 hastanın 14 (%35,8)'ünde hem histopatolojik incelemede hem de doku kültüründe, 9 (%23)'unda sadece doku kültüründe, 8 (%20,5)'inde sadece histopatolojik incelemede, 2 (%5,1)'sinde plevra sıvısı kültüründe, 2 (%5,1)'sinde BOS kültüründe, 1 (%2,6)'inde apse materyali kültüründe, 1'er hastada eklem sıvısı, periton sıvısı ve perikard sıvısı kültüründe (%7,9) mantar gösterilmişti (tablo 4.27.). Kesin aspergillus enfeksiyonu olan hastaların %79,5'inde aspergillus mantarı en az bir kültürde üretilbilmişti, %20,5'inde sadece histopatolojik olarak aspergillus mantarı gösterilmişti. Özen ve ark. (140) ülkemizden yayınladıkları invazif aspergillus enfeksiyonu olan 59 pediatrik hastanın retrospektif analizinde kesin kategorisindeki 16 hastanın 3 (%18,75)'ünde

aspergillus mantarını sadece histopatolojik incelemede gösterebilmişler. Histopatolojik tanı oranımız bu çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Maya hasta grubunda flukonazol (%38,2), kaspofungin (%56,9) kullanım oranları istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.29.). IDSA 2016 kılavuzunda kandidemi tedavisinde nötropenik ve nötropenik olmayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak ekinokandin (kaspofungin, mikafungin veya anidulafungin) önerilmektedir (17). Maya grubunda 167 hastadaki tanı dağılımımız dikkate alındığında (tablo 4.9.) kaspofungin kullanım oranının (%56,9) flukonazol kullanım oranı (%38,2)'ndan yüksek bulunması şaşırtıcı değildir. Küf hasta grubunda amfoterisin-B (%85,1), vorikonazol (%59,8), mikafungin (%3,4) ve kombine kullanım (%65,5) oranları istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.29.). IDSA 2016 kılavuzunda invazif aspergillus tedavisinde primer tedavide vorikonazol kullanılması önerilmektedir (güçlü öneri; yüksek kalitede kanıt). Alternatif tedaviler arasında lipozomal amfoterisin B (güçlü öneri; orta kalitede kanıt), izavukonazol (güçlü öneri; orta kalitede kanıt) veya amfoterisin B'nin diğer lipid formülasyonları (zayıf öneri; düşük kalitede kanıt) yer alır. Aynı kılavuzda ampirik tedavi seçenekleri arasında amfoterisin B'nin lipid formülasyonu ve ekinokandin öncelikli olarak yer almaktadır (100). Küf grubundaki tanı dağılımımız dikkate alınır (tablo 4.10.) bu verilerin büyük oranda aspergillus hastalarını temsil ettiği açıktır. Küf hasta grubunda amfoterisin-B (%85,1) kullanım oranının vorikonazol (%59,8) kullanım oranından yüksek olması tedavinin ampirik olarak başlandığının göstergesidir.

Ortalama tedavi süresi kesin kandidemi tanısı alan hastalarda $22,58\pm 10,73$ gündür. Olası kandidemi tanısı alan hastalar kesin kandidemi tanısı alan hastalara eklenip tedavi süresi hesaplandığında (kesin + olası kandidemi tanısı alan hastalar) tedavisi süresi $22,54\pm 11,24$ gün olarak bulunmuştur (tablo 4.32.). Kesin ve olası kandidemide hastaların benzer sürelerde tedavi ihtiyacının olması sadece kateter kültüründe kandida üremesi olan hastaların kan kültüründe kandida üremesi olan hastalar gibi tedavi edilmiş olduğunu göstermektedir.

Kesin pulmoner aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi $71,1\pm 56,17$ gün, kesin serebral aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi $82,25\pm 61,35$ gün, kesin aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi $101,71\pm 52,43$ gün olarak saptandı. Çalışmada tedavi

süreleri hesaplamalarına ölüm veya diğer nedenlerle tedavisi tamamlanamayan hastalar da dahil edildiği için paranazal sinüs enfeksiyonu tanısı olan hastaların daha ciddi tutulumlar olarak yorumlanabilecek pulmoner ve serebral aspergilloz hastalarından daha uzun süre tedavi almış olmaları pulmoner ve serebral aspergilloz tanısı alan hastaların bazılarının erken dönemde kaybedilmesi ile ilişkili olabilir.

Maya grubunda 140 (%83,8) hastanın tedavisi tamamlanmıştı, 26 (%15,6) hastanın tedavisi ölüm nedeni ile tamamlanamamıştı. Bir hasta tedavisi tamamlanamadan sağlık kuruluşunu terk etmişti (tablo 4.40.). Mortalite oranımız %15,6'ydı. Kandidemili çocuklarda kaba ölüm oranları %10 ila %26 arasında değişmekte olup, çocuklarda atfedilebilir kandidemi ölüm oranının %10 olduğu tahmin edilmektedir (12). Aslan ve ark.'ı (136) çocuk yoğun bakım ünitesinde yatan 102 invazif kandidiyaz tanılı hastayı değerlendirdikleri retrospektif incelemede mortalite oranını %13,7 olarak saptamışlardır. Aslan ve ark.'nın çalışmalarına sadece yoğun bakım ünitesinde yatan hastaları dahil etmeleri nedeni ile mortalite oranımız görece olarak yüksek gözükse de, çalışmalarındaki tanı dağılımları, kandidayı izole ettikleri yer ve HSK, endokardit gibi mortalite oranı yüksek tanılarının olmadığı dikkate alındığında (43'ünde [%42,1] kan kültürü pozitif, 59'unda [%57,8] idrar kültürü pozitif) hastanemizdeki mortalite oranının kabul edilebilir düzeyde olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda sadece kesin kandidemi tanısı olan 80 hastanın 12 (%15)'si tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Olası kandidemisi olan 40 hastanın 4' (%10)'ü tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Bu oranlar da literatür verileri ile uyumludur.

Aspergillus enfeksiyonu olan 79 hastadan 27'si kaybedilmişti, tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanların oranı %34,1'di. Kesin aspergillus grubundaki 39 hastadan 11 tanesi tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Kesin aspergillus grubunda mortalite oranımız %28,2'ydi. Özen ve ark.'nın (140) çalışmasında 16 kesin aspergillus enfeksiyonu tanısı olan hastanın 6 tanesi (%37,5) invazif fungal enfeksiyon nedeniyle kaybedilmiştir. Burgos ve ark.'nın (85) 139 pediatrik hastayı dahil ettikleri çok merkezli çalışmasında hastaların %52'si (139 hastanın 73'ü) tedavi sırasında kaybedilmiştir. Aspergillus enfeksiyonu alt grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde tedavisi ölüm nedeni ile tamamlanamayanların en yüksek olduğu grup %47,8 ile muhtemel aspergillus enfeksiyonu olan hastalardı. Muhtemel

aspergillus enfeksiyonu olan hastaların tamamı invazif fungal enfeksiyon için uygun risk faktörleri olan galaktomannanı pozitif saptanıp uyumlu radyolojik görüntülemeleri olan hastalardan oluşmaktaydı. Muhtemel aspergillus tanısı alan 23 hastada galaktomannan pozitifliği olmasına rağmen kesin kategoriye dahil edilememelerinin nedenleri; genel durumlarının kötü olması nedeniyle fungal örnekleme için uygun olmamaları, ailelerinin bazı tanısal işlemlere izin vermemesi, trombositopeni ve diğer bazı nedenlerle kanamaya meyili olmaları nedeniyle tanısal tetkiklerin ve dokudan mikrobiyolojik tetkiklerin yapılamamış olmasıdır. Bu gruptaki yüksek mortalite, hastaların çoğu veya bir kısmında gerçekte kesin invazif aspergillus enfeksiyonu olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Mucorales enfeksiyonu olan 6 hastadan 3'ü kaybedilmişti, tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanların oranı %50'ydi. Alabaz ve ark.'ı (144) mucorales enfeksiyonu olan 20 pediatrik hastayı dahil ettikleri retrospektif incelemelerinde mortalite oranını %45 olarak saptamışlardır. Literatürdeki bazı çalışmalarda daha düşük mortalite oranları (sırayla %32 ve %33,3) raporlanmıştır (147,151). Mortalite oranımızın bir miktar yüksek bulunmasına hasta sayımızın az olması ve hastaların primer hastalıklarının veya invazif mantar hastalıklarının ciddiyeti katkıda bulunmuş olabilir.

Maya grubunda tanı anında nütropenisi olan grupta ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamama oranı %20, tanı anında nütropenisi olmayan grupta ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamama oranı %14,9'du (tablo 4.43.). Küf grubunda tanı anında nütropenisi olan grupta ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamama oranı %44, tanı anında nütropenisi olmayan grupta ölüm nedeniyle tedavi tamamlanamama oranı %22,2'di (tablo 4.43.). Tanı anında nütropenisi olan hem küf hem de maya grubu hastalarında nütropenisi olmayanlara göre ölüm oranları daha fazla iken, tanı anında nütropeni ile tedavi sonucu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun muhtemel nedeni nütropeni dışındaki faktörlerin de mortaliteye katkıda bulunmuş olmasıdır. Yine de nötrofil sayısı tanı anında mm^3 'de 1500'ün üzerinde olan grupta oransal olarak mortalite oranlarının daha az olması, nötrofil sayısını düzeltmedeki hedefin mm^3 'de 1500'ün üzeri olması gerektiğini düşündürmektedir.

Maya grubunda primer profilaksi uygulananlarda ölüm nedeni ile tedavisi tamamlanamayanların oranı %27,3, primer profilaksi uygulanmayan grupta %14,8'di.

Küf grubunda primer profilaksi alanlarda ölüm oranı %25, profilaksi almayan grupta %35'ti. Hastalarda maya ve küf için primer profilaksi durumu ile tedavi sonucu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (4.44.). İstatistiksel fark olmasa da maya grubunda profilaksi alan grupta, profilaksi almayan gruba göre ölüm oranının yüksek çıkmasının nedeni profilaksi uygulananların invazif kandida enfeksiyonuna neden olabilecek ciddi hastalıklarının oluşu veya gruptaki hasta sayısının daha doğru istatistiksel analiz açısından kısıtlı oluşu olabilir. Maya grubunda profilaksi almayan 155 hastadan 23'ü (%14,8) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişken, profilaksi alan 11 hastadan 3'ü (%27,3) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmiştir. Küf grubunda profilaksi alımı tedavi sonucunu değiştirmiyor gibi görünse de, küf grubunda profilaksi alan 20 hastamızdan sadece 7 hastanın küf etkin profilaksi almış olması sağlıklı değerlendirme yapılamayacağını düşündürmektedir.

Küf grubu hastalarda tedavi sonucu ile CRP düzeyi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanlarda CRP değeri daha yüksekti (15,94 mg/dl) (tablo 4.45.). Çocuklarda invazif küf enfeksiyonlarında tanı anında CRP değerinin yüksekliği ile mortalite ilişkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunamadı. Küf enfeksiyonu olan bir hastada tanı anında mortaliteyi artırabilecek CRP cut off değerinin belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda *A. fumigatus* üreyen bir hastada amfoterisin-B ve itraconazol direnci, *A. fumigatus* üreyen bir hastada itraconazol direnci, *A. fumigatus* üreyen bir hastada amfoterisin-B direnci, *A. niger* üreyen bir hastada amfoterisin-B direnci saptanmıştı (tablo 4.47.). *A. fumigatus*'ta amfoterisin-B direnci bazı çalışmalarda hiç saptanmamakla beraber bazı çalışmalarda saptanmıştır. Bir çalışmada 4 aya varan süreler boyunca yalnızca amfoterisin-B veya amfoterisin-B ve itraconazol ile tedavi edilen 18 hastadan elde edilen 100'den fazla *A. fumigatus* izolatında amfoterisin-B direnci saptanmamıştır (152). Bir başka yayında 228 klinik izolatın %74'ünü *A. fumigatus* oluşturmakta olup %43'ünde amfoterisin-B için yüksek MIC ($\geq 2 \text{ mg L}^{-1}$) değerleri saptanmıştır (153). *A. fumigatus*'ta itraconazol direnci bir çok çalışmada raporlanmıştır (154,155). Çalışmamızda *C. parapsilosis* üreyen 3 hastada flukonazol direnci, *C. parapsilosis* üreyen bir hastada flukonazol ve vorikonazol direnci saptandı (tablo 4.47.). *C. parapsilosis*'in çoğunlukla flukonazol ve daha yeni triazolere duyarlı

olduğu düşünölmüştür, ancak rapor edilen flukonazole dirençli izolatların sayısı son birkaç yılda farklı ölkelerde eş zamanlı olarak artmaktadır. C. parapsilosis'teki azol direnci, türün ekinokandinlere karşı duyarlılığının azalması göz önüne alındığında endişe verici bir konudur (156). Hastanemizdeki antifungal direncinin düzenli takibi, antifungal tedavilerin uygunluğu açısından önemlidir.

Maya grubunda en sık saptanan ilk üç risk faktörü santral kateter (%82), bakteriyel enfeksiyon (%46,7) ve yoğun bakım yatışıydı (%31,7). Maya grubunda küf grubuna göre üriner kateter (%12,0), İMV (%26,9), cerrahi girişim (%26,3), yoğun bakım yatışı (%31,7), bakteriyel enfeksiyon (%46,7), santral kateter (%82,0) varlığı oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.54.). İnvazif kandidiyaz için en sık tanımlanan risk faktörleri geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, santral venöz kateterizasyon, TPN, renal replasman tedavisi, nötropeni, malignite ve immüsupresif ajanların kullanımınıdır (157). Daha önce yapılan bir çalışmada cinsiyet, yoğun bakım ünitesinde uzun süreli kalış ve mekanik ventilatör desteğinin invazif kandidiyaz için majör risk faktörleri olduğu ve yüksek mortalite oranları ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (137). Başka bir çalışmada ise potansiyel risk faktörleri santral venöz kateter varlığı (%97,8), idrar sondası (%73,3), mekanik ventilasyon (%64,4) ve geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi (%95,6) olarak rapor edilmiştir (158). Ülkemizden yapılan bir çalışmada en sık kolaylaştırıcı faktör mekanik ventilatör desteğinin kullanılması olarak saptanmıştır (136). Çalışmamızda bulunan invazif maya hastalığı gelişimi için risk faktörleri literatür verileri ile uyumludur.

Küf hasta grubunda en sık saptanan ilk üç risk faktörü santral kateter (%60,9), nötropeni (%56,3) ve bakteriyel enfeksiyon (%25,3)'du. Küf hasta grubunda nötropeni (%56,3) görülme oranı maya grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Çocuklarda invazif küf enfeksiyonu için en önemli risk faktörleri uzamış (≥ 10 gün) ve derin (ANS $\leq 500/\text{mm}^3$) nötropeni, $\geq 0,3$ mg/kg/gün prednizon eşdeğeri dozda glukokortikoid kullanımı, mukozal doku hasarıdır. Özellikle AML, yüksek riskli ALL, rekürren akut lösemi, yoğun bakımda kalma öyküsü, allojenik HKHN, GVHH olan hastalar esas risk grubunu oluşturur (77,81). Risk faktörlerinin hastaneler arasında bile değişebildiği göz önünde bulundurulduğunda sonuçlarımızın hastanemizdeki yakın dönemdeki risk faktörlerini gösterdiği düşünölmelidir.

Maya grubunda hastaların %76'sı, küf grubunda hastaların %83,9'u antibiyotik kullanmıştı. Antibiyotik kullanımı konusunda iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Maya grubunda kullanılan en sık ilk üç antibiyotik grubu glikopeptid (%50,9), karbapenem (%49,1), ve 3. veya 4. kuşak sefalosporinlerdi (%19,2). Küf grubunda kullanılan en sık ilk üç antibiyotik grubu glikopeptid (%66,7), karbapenem (%65,5) ve kinolonlardı (%31). Küf hasta grubunda karbapenem (%65,5), kinolon (%31,1), piperasilin-tazobaktam (%19,5) ve glikopeptid (%66,7) kullanım oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Antibiyotik kullanımının invazif kandida enfeksiyonları için risk faktörü olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (158). Küf enfeksiyonlarına yatkınlık açısından herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Çalışmamızda antibiyotik kullanımı diğer risk faktörleri içerisinde değerlendirilseydi mevcut sonuçlar ile küf grubunda en yüksek oranda saptanan risk faktörü olarak bulunacaktı, bu yüzden ayrı olarak değerlendirmenin daha doğru olacağı düşünüldü.

Maya grubunda 45 (%26,9) hasta immünsupresif tedavi almıştı. En sık alınan immünsupresif tedavi %18 ile kemoterapiydi, 2. sırada %9,6 ile steroid bulunmaktaydı. Küf grubunda 60 (%69) hasta immünsupresif tedavi almıştı. En sık alınan immünsupresif tedavi %44,8 ile kemoterapiydi, 2. sırada %41,4 oranı ile steroid alınmıştı. Küf hasta grubunda immünsupresif tedavi (%69) alanların oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). İmmünsupresif tedavi diğer risk faktörleri ile beraber değerlendirilseydi invazif küf enfeksiyonları için en sık saptanan risk faktörü olacaktı ve aynı zamanda nötrojeni ile beraber anlamlı olarak maya grubuna göre daha yüksek saptanacak 2. risk faktörü olarak bulunacaktı.

Tanı anında ateş, sepsis ve nötrojeni varlığı ile 7. ve 30. günde sağkalım ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda maya ve küf grubu hastalarda sepsis varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Sepsis bulunmayanlarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti. Ateş, nötrojeni için ilişki anlamlı değildi (tablo 4.58.). Çalışmamızda irdelediğimiz bu veri hastanın başlangıç kliniğinin sepsis ile uyumlu olmasının 30. gün sağkalım oranını anlamlı şekilde etkilediğini ve klinisyenlerin bu açıdan erken tedbir almaları gerektiğini göstermektedir.

Maya ve küf grubu hastalarda üreme veya histopatolojik inceleme veya biyopside gösterme ile antifungal başlanma zamanı ve sağkalım arasında istatistiksel

anlamli iliŝki saptanmadı (tablo 4.59.). Bu veri aslında invazif mantar enfeksiyonlarında çoęu zaman ampirik tedavi ile etken gösterildikten sonraki tedavi arasında ciddi farkların olmadığını dűŝündürmektedir. Hastaların çoęu kanıtlanmış invazif mantar hastalığı tanısı almadan invazif mantar hastalığı gibi tedavi edilmiŝ olmalıdır.

Maya grubunda İMV uygulanmayan ve santral kateteri olmayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı %89,3 ve %100 ile anlamli olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Daha önce invazif kandida enfeksiyonları ile yapılan bir çok çalışmada bu iki faktör kandida enfeksiyonları için faktörü olarak bulunmuştur (136,137,158). Çalışmamız da daha önce tanımlanan bu iki risk faktörünün 30 günlük sağkalıma olumsuz etkisini göstermiştir.

Maya ve küf grubunda tanı öncesi kinolon kullanımı bulunmayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranları anlamli olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.62.). Literatürde daha önce invazif fungal enfeksiyonlarda sağkalım ve kinolon kullanımı iliŝkisini irdeleyen bir çalıŝmaya rastlanmadı. Bu durumun kinolon grubu ilaçların yan etkisinden ziyade, hastaların genel durumu kötü olduğu için gram negatif etkinliği artırmak açısından tedavilerine kinolon grubu antibiyotik eklenmesi ile iliŝkili olabileceği dűŝünülmüŝtür. Bu iliŝkinin irdelenmesi için daha ileri çalıŝmalara ihtiyaç vardır.

Küf grubu hastalarda immünsupresif tedavi almayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (%88,9) ($p<0,05$) (tablo 4.63.). Pediatrik hastalarda özellikle invazif aspergillus enfeksiyonlarının tedavisi için predispozan faktörlerin kontrolü (örneğin granülositopenisi olan hastalarda koloni uyarıcı faktörlerin uygulanması ve immünsupresif tedavinin azaltılması, özellikle glukokortikosteroidlerin azaltılması veya kesilmesi) ECIL-8 kılavuzunda da vurgulanmaktadır (129). Çalışmamız bu önerinin haklılığını ortaya koymaktadır. İnvazif mantar enfeksiyonlarının azaltılmasında immünsupresif tedavilerin çok dikkatle uygulanması yararlı olabilir.

Maya grubunda otuzuncu gün hayatta olmayanlarda tanı öncesi hastanede yatış süresi daha yüksek (42,35 gün) bulundu ($p<0,05$) (tablo 4.64.). Tanı öncesi hastanede yatış süresi uzadıkça 30. gün sağkalım oranının azalması altta yatan hastalıkların daha uzun süre yatış gerektirebilen hastalıklar olması ile ilişkili olabilir

ve klinikte bu hastaların tedavisinde daha dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir. İnvazif mantar enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastaların hastanede yatış sürelerinin kısaltılması için azami gayret gösterilmelidir.

Çalışmamızın avantajlarına bakıldığında 3. basamak çocuk hastanesi olmamız, pediatrik hasta popülasyonu bakımından mantar enfeksiyonlarına yatkınlık oluşturan malignite, kemik iliği nakli, immün yetmezliği olan hastaların hastanemizde tedavi edilebiliyor olması, literatürde yapılan çoğu çalışmadan farklı olarak spesifik bir popülasyon elle alınmadan tüm invazif mantar enfeksiyonu gelişen hastaları hem klinik hem de radyolojik olarak değerlendirme imkanı sayılabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif bir çalışma olması, geniş bir zaman aralığını kapsamaması nedeniyle bazı hasta dosyalarına ulaşamamış olması sayılabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1-) Çalışmamızda 254 hastanın %59,4'ü erkek, %40,6'sı kızdı. Maya hasta grubunda erkek oranı (%64,1) istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Küf grubunda erkek hasta sayısı (44 hasta, %50,6) ve kız hasta sayısı (43 hasta, %49,4) birbirine benzerdi.

2-) Hastaların tanı anındaki yaşları, minimum 1,3 ay ve maksimum 230,5 ay arasında değişmekteydi. Ortalama tanı yaşı $67,13 \pm 70,71$ aydı. Küf grubu hastalarda tanı yaşı (96,98 ay) maya grubundaki tanı yaşından daha yüksekti ($p<0,05$).

3-) İnvazif mantar hastalığı tanısı alan hastaların tanı öncesi hastanede yatış süresi ortalama $35,33 \pm 37,83$ gündü. Küf grubu hastalarda tanı öncesi hastanede yatış süresi (ortalama 47,77 gün) daha fazlaydı ($p<0,05$).

4-) İki yüz elli dört hastanın 167 tanesi (%65,7) maya mantarı enfeksiyonu, 87 tanesi (%34,3) küf mantarı enfeksiyonu tanısı almıştı. Maya grubundaki hasta sayısı küf grubundaki hasta sayısından anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0.05$).

5-) Yüz yetmiş hastanın (%66,9) tanı kategorisi kesin, 61 hastanın (%24) olası, 23 hastanın (%9,1) muhtemeldi.

6-) Yüz altmış altı hasta (%65,3) kandida, 79 hasta (%31,1) aspergillus, 6 hasta (%2,4) mucorales, 2 hasta (%0,8) fusarium, 1 hasta (%0,4) malassezia enfeksiyonu tanısı almıştı.

7-) İki yüz elli dört hastadan 122 tanesi (%48,0) kesin kandida enfeksiyonu, 44 tanesi (%17,3) olası kandida enfeksiyonu, 39 tanesi (%15,3) kesin aspergillus enfeksiyonu, 23 tanesi (%9,1) muhtemel aspergillus enfeksiyonu, 17 tanesi (%6,7) olası aspergillus enfeksiyonu, 6 tanesi (%2,4) kesin mucorales enfeksiyonu, 2 tanesi (%0,8) kesin fusarium enfeksiyonu, 1 tanesi (%0,4) kesin malassezia enfeksiyonu tanısı almıştı.

8-) Maya grubundaki 166 kandida hastasındaki en sık tek tanı kesin kandidemiydi (%48,1). İkinci en sık tanı idrar yolu enfeksiyonuydu (%16,8). İnvazif kandidiyaz ile ilgili bazı çalışmalarda en sık tanı kandidemi olarak raporlanmışken bazı çalışmalarda idrar yolu enfeksiyonu en sık tanı olarak raporlanmıştır. Çalışmamızda idrar yolu enfeksiyonunun 2. en sık tanı olarak bulunmasının sebebinin

idrar cc'si başına $\geq 10^5$ kandida üreyen hastaların çalışmaya dahil edilmesiyle ilgili olabileceği düşünülmüştür.

9-) Küf grubundaki 87 hastadan 79'u aspergillus enfeksiyonu, 6'sı mucorales enfeksiyonu, 2'si fusarium enfeksiyonu tanısı almıştır. Dünyanın birçok ülkesinde invazif küf enfeksiyonları sıklık sırasına göre aspergillus, mucorales ve fusarium şeklindedir, bu çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir.

10-) Kesin aspergillus enfeksiyonu grubunda en sık tanı %43,5 (17/39) ile aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonuydu. Muhtemel aspergillus enfeksiyonu grubunda en sık tanı %86,9 (20/23) ile pulmoner aspergillozdu. Olası aspergillus enfeksiyonu grubunda en sık tanı %94,1 ile pulmoner aspergillozdu.

11-) Çalışmamızda literatüre uygun olarak en sık pulmoner aspergilloz görülürken, literatürde yaygın olmayan İA bölgelerinin enfeksiyonları arasında değerlendirilen endokardit tanısı alan 1 hastamız, perikardit tanısı alan 1 hastamız, osteomyelit tanısı alan 1 hastamız, hepatit tanısı alan 1 hastamız, artrit tanısı alan 1 hastamız, peritonit tanısı alan 1 hastamız mevcuttu (tablo 4.10.). Bu hastaların hepsinin tanı kategorisi kesindi. Bu tanıların konulabilmesinin hastanemizin 3. basamak hastanesi olması ve tanısal kapasitenin yüksek olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

12-) Çalışmamızda maya grubunda altta yatan en sık üç hastalık genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6), nörolojik hastalık (%15), gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı (%13,8)'ydi. Maya grubunda küf grubuna göre nörolojik hastalık (%15), santral sinir sistemi malignitesi (%9,6), diğer maligniteler (%13,2), gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı (%13,8), genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6), konjenital kalp hastalığı (%9,6) anlamlı olarak daha yüksek orandaydı ($p < 0,05$) (tablo 4.12.). Çalışmamızda genitoüriner sistem anomalisi veya hastalığı (%15,6)'nın sık bulunmasının nedeninin kandidanın genitoüriner sistem kolonizasyonu olabileceği düşünülmüştür. Yine benzer şekilde gastrointestinal sistem anomalisi veya hastalığı (%13,8)'nin sık görülmesinin nedeni bu hastalık ve durumlar sonucu kandidanın gastrointestinal sistemden kan dolaşımı ve dokulara daha kolay geçişi olabilir.

13-) Küf grubunda altta yatan en sık üç hastalık ALL (%23), AML (%20,7) ve kemik iliği transplantasyonuydu (%14,9). Küf hasta grubunda ALL (%23), AML

(%20,7), lenfoma (%8), diğer hematolojik hastalıklar (%5,7), aplastik anemi (%5,7), kronik granülomatöz hastalık (%8,0), kemik iliği transplantasyonu (%14,9) anlamlı olarak daha yüksek orandaydı ($p<0,05$) (tablo 4.12.).

14-) Çalışmamızda tanı anında ateş, sepsis ve nötropeni açısından iki grup karşılaştırıldığında ateş ve sepsis açısından maya ve küf grubunda istatistiksel fark olmadığı fakat küf grubunda nötropeninin anlamlı olarak daha yüksek olduğu (%58,6'ya %15) saptanmıştır ($p<0,05$) (tablo 4.14.).

15-) Maya grubunda tanı anında ortalama CRP değeri $6,22\pm 7,19$ mg/dl, küf grubunda tanı anında ortalama CRP değeri $11,72\pm 11,79$ mg/dl'di. Küf grubu hastalarda CRP değeri anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.16.). İnvazif mantar enfeksiyonu olan çocuklardaki CRP düzeylerinin bakteri ve invazif mantar hastalığı veya invazif maya ve invazif küf enfeksiyonunun ayırt edilmesinde yararlı olup olmayacağı konusunda ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Ayrıca bu ayrımlar için CRP'nin kan düzeylerinin sınır (cut-off) değerinin ne olması gerektiği de belirlenmelidir.

16-) Kesin aspergillus enfeksiyonu olan hastalarda galaktomannanın sensitivitesi %33,3 (13/39) olarak saptandı. Çalışmamızda küf grubunda hastalarımızın %8'inin küf etkin profilaksi alması (tablo 4.18.), tanı anında küf grubunda hastaların %41,4'ünün nötropenik olmaması (tablo 4.14.), küf grubunda 7 hastamızın KGH olması (tablo 4.12.) galaktomannan sensitivitesinin düşük bulunmasına katkı sağlamış olabilir.

17-) Çalışmamızda küf grubunda primer profilaksi uygulanan hastaların oranının maya grubunda primer profilaksi uygulanan hastaların oranından yüksek bulunmuş olması; ulusal ve uluslararası invazif fungal enfeksiyonların profilaksisi ile ilgili kılavuzlarda iyi belirlenmiş profilaksi önerilerine hastanemizde uyulduğunu desteklemektedir. Ancak küf grubunda primer profilaksidede küf etkin profilaksi alan hasta oranının %3,6 olması çalışmamızda sadece küf grubunda hastaların %20,7'sinin tanısının AML olması AML tanılı hastaların uluslararası kılavuzlarda belirlenmiş endikasyonlarda küf etkin profilaksi almaları gerektiği göz önüne alındığında dahi küf etkin profilaksi alan hasta oranımız düşük görünmektedir. Küf etkin profilaksi alan hasta oranımızın olması gerekenin altında gibi gözükmesinin nedeninin tanı sürecinde antifungal tedavi başlanmış ve invazif mantar enfeksiyonu tanısı kesinleştiğinde

primer profilaksi uygulanamadan antifungal tedaviye devam edilmiş hastaların mevcudiyeti olabileceği düşünülmüştür.

18-) Küf grubunda radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 34'ünde halosu olan tekli veya çoklu nodül saptanmıştı, radyolojik bulgusu pozitif olan hastalar içerisinde halosu olan tekli veya çoklu nodül görülme olasılığı %50,7'di. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 15 hastada (%22,3) konsolidasyon saptanmıştı. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 9 hastada (%13,4) kavite veya hava hilal işareti içeren en az bir nodül görülmüştü. Radyolojik bulgusu pozitif olan 67 hastadan 61 hastada en az bir nodül görülmüştü. Radyolojik bulgusu pozitif olan hastalar içerisinde nodül görülme olasılığı %91'di.

19-) Çalışmamızda küf grubunda kraniyal MRG'de 10 hastada fungal enfeksiyon bulgusuna rastlanmıştı. En sık saptanan radyolojik bulgu hemorajik infarkt (%40) paterniydi. Çalışmamızın küf enfeksiyonlarının SSS görüntüleme bulguları konusunda literatüre katkı sağlama potansiyeli vardır.

20-) *Aspergillus* grubundaki 79 hasta içerisinde en sık üç tutulum yeri %78,5 ile akciğer (62 hasta), %21,5 ile paranasal bölge (17 hasta), %11 ile SSS (9 hasta)'ydi. Literatürdeki çalışmalarda sıklıkla ilk iki sırada tutulumun olduğu yerler akciğer ve paranasal sinüs iken SSS tutulumu oranları değişmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz bu bulgular İA küf enfeksiyonu şüphesi olan pediatrik bir hastada taranacak bölgeler konusunda klinisyene değerli ipucu sağlamıştır.

21-) *Mucorales* grubunda en sık tutulan bölge %66,6 ile paranasal bölge (4 hasta)'ydi. Literatürdede *mucorales* grubu mantarların en sık tuttuğu bölge paranasal sinüslerdir.

22-) İki yüz elli dört hastadan 39'unda 40 *aspergillus* türü tespit edilmişti. Tespit edilen 40 *aspergillus* türü içerisinde en sık saptanan *Aspergillus fumigatus* (%47,5)'tu. İkinci sırada tespit edilen *aspergillus* türü *A. flavus* (%25)'tu. Bu veriler literatür ile uyumluydu.

23-) Yüz altmış altı invazif kandida enfeksiyonlu hastamızın 163'ünde 169 kandida türü tespit edilmiştir. Yüz altmış dokuz kandidanın %45'i *C. albicans*, %55'i *C. albicans* dışı kandida türleriydi. Tespit edilen 169 kandida türü içerisinde en sık ilk üç kandida türü %45 ile *C. albicans* (76 hasta), %20,1 ile *C. parapsilosis* (34 hasta) ve %8,3 ile *C. tropicalis* (14 hasta) idi.

24-) Tanı kategorisi kesin aspergillus enfeksiyonu olan 39 hastanın 14 (%35,8)'ünde hem histopatolojik incelemede hem de doku kültüründe, 9 (%23)'unda sadece doku kültüründe, 8 (%20,5)'inde sadece histopatolojik incelemede, 2 (%5,1)'sinde plevra sıvısı kültüründe, 2 (%5,1)'sinde BOS kültüründe, 1 (%2,6)'inde apse materyali kültüründe, eklem sıvısı, periton sıvısı ve perikard sıvısı kültüründe 1'er hasta (%7,9)'da mantar gösterilmişti (tablo 4.27.). Kesin aspergillus enfeksiyonu olan hastaların %79,5'inde aspergillus mantarı en az bir kültürde üretilebilmişti, %20,5'inde sadece histopatolojik olarak aspergillus mantarı gösterilmişti.

25-) Maya hasta grubunda flukonazol (%38,2), kaspofungin (%56,9) kullanım oranları istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.29.). IDSA 2016 kılavuzunda kandidemi tedavisinde nütropenik ve nütropenik olmayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak ekinokandin (kaspofungin, mikafungin veya anidulafungin) önerilmektedir (17). Maya grubunda 167 hastadaki tanı dağılımımız dikkate alındığında (tablo 4.9.) kaspofungin kullanım oranının (%56,9) flukonazol kullanım oranı (%38,2)'ndan yüksek bulunması şaşırtıcı değildir.

26-) Küf hasta grubunda amfoterisin-B (%85,1), vorikonazol (%59,8), mikafungin (%3,4) ve kombine kullanım (%65,5) oranları istatistiksel olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.29.). Küf grubundaki tanı dağılımımız dikkate alındığında (tablo 4.10.) bu verilerin büyük oranda aspergillus hastalarını temsil ettiği açıktır

27-) Ortalama tedavi süresi kesin kandidemi tanısı alan hastalarda $22,58\pm 10,73$ gündür. Kesin ve olası kandidemide hastaların benzer sürelerde tedavi ihtiyacının olması sadece kateter kültüründe kandida üremesi olan hastaların kan kültüründe kandida üremesi olan hastalar gibi tedavi edilmiş olduğunu göstermektedir.

28-) Kesin pulmoner aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi $71,1\pm 56,17$ gün, kesin serebral aspergilloz tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi $82,25\pm 61,35$ gün, kesin aspergillus ilişkili paranazal sinüs enfeksiyonu tanısı alan hastalarda ortalama tedavi süresi $101,71\pm 52,43$ gün olarak saptandı.

29-) Maya grubunda 140 (%83,8) hastanın tedavisi tamamlanmıştı, 26 (%15,6) hastanın tedavisi ölüm nedeni ile tamamlanamamıştı. Bir hasta tedavisi tamamlanamadan sağlık kuruluşunu terk etmişti (tablo 4.40.). Mortalite oranımız %15,6'ydı ve literatür verileri ile uyumluydu.

30-) Sadece kesin kandidemi tanısı olan 80 hastanın 12 (%15)'si tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Olası kandidemisi olan 40 hastanın 4 (%10)'ü tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişti. Bu oranlar da literatür verileri ile uyumludur.

31-) *Aspergillus* enfeksiyonu olan 79 hastadan 27'si kaybedilmişti, tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanların oranı %34,1'di. Kesin *aspergillus* grubunda ki 39 hastadan 11 tanesi tedavisi tamamlanmadan kaybedilmişti. Kesin *aspergillus* grubunda mortalite oranımız %28,2'ydi. *Aspergillus* enfeksiyonu alt grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde tedavisi ölüm nedeni ile tamamlanamayanların en yüksek olduğu grup %47,8 ile muhtemel *aspergillus* enfeksiyonu olan hastalardı. Bu gruptaki yüksek mortalite hastaların çoğu veya bir kısmının gerçekte kesin invazif *aspergillus* enfeksiyonu olmasından kaynaklanıyor olabilir.

32-) *Mucorales* enfeksiyonu olan 6 hastadan 3'ü kaybedilmişti, tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanların oranı %50'ydi. Mortalite oranımızın bir miktar yüksek bulunmasına hasta sayımızın az olması ve hastaların primer hastalıklarının veya invazif mantar hastalıklarının ciddiyeti katkıda bulunmuş olabilir.

33-) Tanı anında nötropeni olan hem küf hem de maya grubu hastalarında nötropeni olmayanlara göre ölüm oranları daha fazla iken, tanı anında nötropeni ile tedavi sonucu arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunun muhtemel nedeni nötropeni dışındaki faktörlerin de mortaliteye katkıda bulunmuş olmasıdır. Yine de nötrofil sayısı tanı anında mm^3 'de 1500'ün üzerinde olan grupta oransal olarak mortalite oranlarının daha az olması, nötrofil sayısını düzeltmedeki hedefin mm^3 'de 1500'ün üzeri olması gerektiğini düşündürmektedir.

34-) Maya grubunda primer profilaksi uygulanmayan 155 hastadan 23'ü (%14,8) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmişken, profilaksi alan 11 hastadan 3'ü (%27,3) tedavisi tamamlanamadan kaybedilmiştir. Küf grubunda primer profilaksi uygulanan ve uygulanmayanlarda mortalite benzer bulunmuştur. Küf grubunda profilaksi alımı tedavi sonucunu değiştirmiyor gibi görünse de, küf grubunda profilaksi alan 20 hastadan sadece 7'sinin küf etkin profilaksi almış olması sağlıklı değerlendirme yapılamayacağını düşündürmektedir.

35-) Küf grubu hastalarda tedavi sonucu ile CRP düzeyi bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p < 0,05$). Tedavisi ölüm nedeniyle tamamlanamayanlarda CRP değeri daha yüksekti (15,94 mg/dl) (tablo 4.45.). Küf

enfeksiyonu olan bir hastada tanı anında mortaliteyi artırabilecek CRP cut off değerinin belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

36-) Çalışmamızda *A. fumigatus* üreyen bir hastada amfoterisin-B ve itraconazol direnci, *A. fumigatus* üreyen bir hastada itraconazol direnci, *A. fumigatus* üreyen bir hastada amfoterisin-B direnci, *A. niger* üreyen bir hastada amfoterisin-B direnci saptanmıştı. Çalışmamızda *C. parapsilosis* üreyen 3 hastada flukonazol direnci, *C. parapsilosis* üreyen bir hastada flukonazol ve vorikonazol direnci saptandı (tablo 4.47.). *C. parapsilosis*'in çoğunlukla flukonazol ve daha yeni triazolere duyarlı olduğu düşünülmüştür, ancak rapor edilen flukonazole dirençli izolatların sayısı son birkaç yılda farklı ülkelerde eş zamanlı olarak artmaktadır. *C. parapsilosis*'teki azol direnci, türün ekinokandinlere karşı duyarlılığının azalması göz önüne alındığında endişe verici bir konudur. Hastanemizdeki antifungal direncinin düzenli takibi, antifungal tedavilerin uygunluğu açısından önemlidir.

37-) Maya grubunda en sık saptanan ilk üç risk faktörü santral kateter (%82), bakteriyel enfeksiyon (%46,7) ve yoğun bakım yatışıydı (%31,7). Maya grubunda küf grubuna göre üriner kateter (%12,0), İMV (%26,9), cerrahi girişim (%26,3), yoğun bakım yatışı (%31,7), bakteriyel enfeksiyon (%46,7), santral kateter (%82,0) varlığı oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.54.).

38-) Küf hasta grubunda en sık saptanan ilk üç risk faktörü santral kateter (%60,9), nötropeni (%56,3) ve bakteriyel enfeksiyon (%25,3)'du. Küf hasta grubunda nötropeni (%56,3) görülme oranı maya grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

39-) Maya grubunda hastaların %76'sı, küf grubunda hastaların %83,9'u antibiyotik kullanmıştı. Antibiyotik kullanımı konusunda iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Maya grubunda kullanılan en sık ilk üç antibiyotik grubu glikopeptid (%50,9), karbapenem (%49,1), ve 3. veya 4. kuşak sefalosporinlerdi (%19,2). Küf grubunda kullanılan en sık ilk üç antibiyotik grubu glikopeptid (%66,7), karbapenem (%65,5) ve kinolonlardı (%31). Küf hasta grubunda karbapenem (%65,5), kinolon (%31,1), piperasilin-tazobaktam (%19,5) ve glikopeptid (%66,7) kullanım oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

40-) Maya grubunda 45 (%26,9) hasta immünespresif tedavi almıştı. En sık alınan immünespresif tedavi %18 ile kemoterapiydi, 2. sırada %9,6 ile steroid

bulunmaktaydı. Küf grubunda 60 (%69) hasta immünsupresif tedavi almıştı. En sık alınan immünsupresif tedavi %44,8 ile kemoterapiydi, 2. sırada %41,4 oranı ile steroid alınmıştı.

41-) Küf hasta grubunda immünsupresif tedavi (%69) alanların oranı anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$).

42-) Tanı anında ateş, sepsis ve nötropeni varlığı ile 7. ve 30. günde sağkalım ilişkisini değerlendirdiğimiz çalışmamızda maya ve küf grubu hastalarda sepsis varlığı ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmaktaydı ($p<0,05$). Sepsis bulunmayanlarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti. Ateş, nötropeni için ilişki anlamlı değildi (tablo 4.58.). Çalışmamızda irdelediğimiz bu veri hastanın başlangıç kliniğinin sepsis ile uyumlu olmasının 30. gün sağkalım oranını anlamlı şekilde etkilediğini ve klinisyenlerin bu açıdan erken tedbir almaları gerektiğini göstermektedir.

43-) Maya ve küf grubu hastalarda üreme veya histopatolojik inceleme veya biyopside gösterme ile antifungal başlanma zamanı ve sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

44-) Maya grubunda İMV uygulanmayan ve santral kateteri olmayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı %89,3 ve %100 ile anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$). Daha önce invazif kandida enfeksiyonları ile yapılan bir çok çalışmada bu iki faktör kandida enfeksiyonları için faktörü olarak bulunmuştur. Çalışmamız da daha önce tanımlanan bu iki risk faktörünün 30 günlük sağkalıma olumsuz etkisini göstermiştir.

45-) Maya ve küf grubunda tanı öncesi kinolon kullanımı bulunmayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,05$) (tablo 4.62.). Bu ilişkinin irdelenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

46-) Küf grubu hastalarda immünsupresif tedavi almayan hastalarda 30. günden sonra hayatta kalma oranı daha yüksekti (%88,9) ($p<0,05$) (tablo 4.63.). Pediatrik hastalarda özellikle invazif aspergillus enfeksiyonlarının tedavisi için predispozan faktörlerin kontrolü (örneğin granülositopenisi olan hastalarda koloni uyarıcı faktörlerin uygulanması ve immünsupresif tedavinin azaltılması, özellikle glukokortikosteroidlerin azaltılması veya kesilmesi) ECIL-8 kılavuzunda da

vurgulanmaktadır (129). İnvazif mantar enfeksiyonlarının azaltılmasında immünsupresif tedavilerin çok dikkatle uygulanması yararlı olabilir.

47-) Maya grubunda otuzuncu gün hayatta olmayanlarda tanı öncesi hastanede yatış süresi daha yüksek (42,35 gün) bulundu ($p<0,05$) (tablo 4.64.). Tanı öncesi hastanede yatış süresi uzadıkça 30. gün sağkalım oranının azalması altta yatan hastalıkların daha uzun süre yatış gerektirebilen hastalıklar olması ile ilişkili olabilir. İnvazif mantar enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastaların hastanede yatış sürelerinin kısaltılması için azami gayret gösterilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. Calle-Miguel L, Garrido-Colino C, Santiago-García B, Moreno Santos MP, Gonzalo Pascual H, Ponce Salas B, vd. Changes in the epidemiology of invasive fungal disease in a Pediatric Hematology and Oncology Unit: the relevance of breakthrough infections. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):348.
2. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2017;6(suppl_1):S3-11.
3. Huang J, Liu C, Zheng X. Clinical features of invasive fungal disease in children with no underlying disease. *Sci Rep.* 2022;12(1):208.
4. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(1):133-63.
5. Mantadakis E, Tragiannidis A. Invasive Fungal Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(9):e216.
6. Arendrup MC, Fisher BT, Zaoutis TE. Invasive fungal infections in the paediatric and neonatal population: diagnostics and management issues. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(7):613-24.
7. Saffioti C, Mesini A, Bandettini R, Castagnola E. Diagnosis of invasive fungal disease in children: a narrative review. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2019;17(11):895-909.
8. Tragiannidis A, Tsoulas C, Groll AH. Invasive candidiasis and candidaemia in neonates and children: update on current guidelines. *Mycoses.* 2015;58(1):10-21.
9. Brissaud O, Guichoux J, Harambat J, Tandonnet O, Zaoutis T. Invasive fungal disease in PICU: epidemiology and risk factors. *Ann Intensive Care.* 2012;2(1):6.
10. Seth R, Xess I, Jana M. Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Children. *Indian Pediatr.* 2019;56(3):229-36.
11. Candidiasis | Types of Diseases | Fungal Diseases | CDC [Internet]. 2022. Erişim adresi: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/index.html>
12. Güdeloğlu E, Tezer H. Çocuklarda Candida Enfeksiyonları. *Turk Klin Pediatr Infect Dis - Spec Top.* 2021;2(4):1-10.
13. Mba IE, Nweze EI. Mechanism of Candida pathogenesis: revisiting the vital drivers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2020;39(10):1797-819.
14. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, vd. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009;302(21):2323-9.
15. De Rosa FG, Garazzino S, Pasero D, Di Perri G, Ranieri VM. Invasive candidiasis and candidemia: new guidelines. *Minerva Anestesiol.* 2009;75(7-8):453-8.

16. Limon JJ, Skalski JH, Underhill DM. Commensal Fungi in Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2017;22(2):156-65.
17. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, vd. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis*. 2016;62(4):e1-50.
18. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, vd. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis*. 2021;72(Suppl 2):S121-7.
19. Noni M, Stathi A, Vaki I, Velegraki A, Zachariadou L, Michos A. Changing Epidemiology of Invasive Candidiasis in Children during a 10-Year Period. *J Fungi*. 2019;5(1):19.
20. Zaoutis T. Candidemia in children. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1761-8.
21. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, vd. 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):e327-340.
22. Fisher BT, Smith PB, Zaoutis TE. Candidiasis. İçinde: Cherry JD, Harrison G, Kaplan SL, et al, eds Feigin and Cherry's Textbook of pediatric infectious Diseases. 8. bs.
23. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Koksall N, Kavurt S, Ozkan H, Cetinkaya M, vd. Nosocomial infections in neonatology clinic and neonatal intensive care unit/Yenidogan ve yenidogan yogun bakim servisinde hastane enfeksiyonlari. *Turk Pediatr Arch*. 2011;302-8.
24. Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, vd. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS): variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis*. 1999;29(2):253-8.
25. Staniszewska M. Virulence Factors in *Candida* species. *Curr Protein Pept Sci*. 2020;21(3):313-23.
26. Tobudic S, Kratzer C, Lassnigg A, Presterl E. Antifungal susceptibility of *Candida albicans* in biofilms. *Mycoses*. 2012;55(3):199-204.
27. 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):712-8.
28. Silvester EJ, Watanabe MMY, Pittet LF, Boast A, Bryant PA, Haeusler GM, vd. Candidemia in Children: A 16-year Longitudinal Epidemiologic Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021;40(6):537.

29. Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19(9):822-7.
30. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, vd. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections. *N Engl J Med*. 2014;370(13):1198-208.
31. Xiao H, Miao Y, Liu L, Feng W, Liu S, Guo L, vd. Clinical characteristics of central nervous system candidiasis due to *Candida albicans* in children: a single-center experience. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):945.
32. Benjamin DK, Poole C, Steinbach WJ, Rowen JL, Walsh TJ. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics*. 2003;112(3 Pt 1):634-40.
33. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2017;6(suppl_1):S22-31.
34. Geers TA, Gordon SM. Clinical significance of *Candida* species isolated from cerebrospinal fluid following neurosurgery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis*. 1999;28(5):1139-47.
35. Lopez AA, Kazina C, Del Bigio MR, Fanella S. *Candida albicans* ventriculoperitoneal shunt infection in an infant: A case report and review of the literature. *J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can*. 2020;5(1):35-8.
36. Bhalla GS, Malik M, Sarao MS, Bandyopadhyay K, Singh P, Tadepalli S, vd. Device-associated Central Nervous System Infection Caused by *Candida parapsilosis*. *Cureus*. 10(8):e3140.
37. Fuller R, Jacobs SE. *Candida* Infectious Endocarditis and Implantable Cardiac Device Infections. *Mycopathologia*. 2023;188(6):893-905.
38. Millar BC, Jugo J, Moore JE. Fungal Endocarditis in Neonates and Children. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(5):517-36.
39. Ganesan V, Ponnusamy SS, Sundaramurthy R. Fungal endocarditis in paediatrics: a review of 192 cases (1971-2016). *Cardiol Young*. 2017;27(8):1481-7.
40. Meersseman W, Lagrou K, Spriet I, Maertens J, Verbeken E, Peetermans WE, vd. Significance of the isolation of *Candida* species from airway samples in critically ill patients: a prospective, autopsy study. *Intensive Care Med*. 2009;35(9):1526-31.
41. Myerowitz RL, Pazin GJ, Allen CM. Disseminated candidiasis. Changes in incidence, underlying diseases, and pathology. *Am J Clin Pathol*. 1977;68(1):29-38.
42. Franquet T, Müller NL, Lee KS, Oikonomou A, Flint JD. Pulmonary Candidiasis after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Thin-Section CT Findings. *Radiology*. 2005;236(1):332-7.
43. Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, vd. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy

- homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1981;305(24):1425-31.
44. Winston DJ, Chandrasekar PH, Lazarus HM, Goodman JL, Silber JL, Horowitz H, vd. Fluconazole prophylaxis of fungal infections in patients with acute leukemia. Results of a randomized placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Ann Intern Med.* 1993;118(7):495-503.
 45. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, vd. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis.* 2009;48(5):503-35.
 46. Fierro JL, Prasad PA, Fisher BT, Gerber JS, Coffin SE, Walsh TJ, vd. Ocular Manifestations of Candidemia in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(1):84-6.
 47. Shah CP, McKey J, Spirn MJ, Maguire J. Ocular candidiasis: a review. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):466-8.
 48. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Sipsas NV, Moriyama B, Kontoyiannis DP, vd. Candida Arthritis: Analysis of 112 Pediatric and Adult Cases. *Open Forum Infect Dis.* 2015;3(1):ofv207.
 49. Lerch K, Kalteis T, Schubert T, Lehn N, Grifka J. Prosthetic joint infections with osteomyelitis due to *Candida albicans*. *Mycoses.* 2003;46(11-12):462-6.
 50. Arias F, Mata-Essayag S, Landaeta ME, Capriles CH de, Pérez C, Núñez MJ, vd. *Candida albicans* osteomyelitis: case report and literature review. *Int J Infect Dis.* 2004;8(5):307-14.
 51. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on Fungal Peritonitis and its Treatment. *Perit Dial Int.* 2009;29(2_suppl):161-5.
 52. Fisher JF, Kavanagh K, Sobel JD, Kauffman CA, Newman CA. *Candida* urinary tract infection: pathogenesis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis.* 2011;52 Suppl 6:S437-451.
 53. Seifi Z, Azish M, Salehi Z, Zarei Mahmoudabadi A, Shamsizadeh A. Candiduria in children and susceptibility patterns of recovered *Candida* species to antifungal drugs in Ahvaz. *J Nephropathol.* 2013;2(2):122-8.
 54. Ekinçi F, Yildizdas D, Horoz OO, Ozgur Gundeslioglu O, Alabaz D. Treatment of *Candida* urinary tract infections with micafungin in children. *Pediatr Int.* 2022;64(1):e15033.
 55. Lehner T. SYSTEMIC CANDIDIASIS AND RENAL INVOLVEMENT. *Lancet Lond Engl.* 1964;2(7348):1414-6.
 56. Hitchcock RJ, Pallett A, Hall MA, Malone PS. Urinary tract candidiasis in neonates and infants. *Br J Urol.* 1995;76(2):252-6.
 57. Johnson JR, Ireton RC, Lipsky BA. Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida albicans*. *J Urol.* 1986;136(1):80-2.
 58. Argyle C, Schumann GB, Genack L, Gregory M. Identification of fungal casts in a patient with renal candidiasis. *Hum Pathol.* 1984;15(5):480-1.

59. Erden A, Fitoz S, Karagülle T, Tükel S, Akyar S. Radiological findings in the diagnosis of genitourinary candidiasis. *Pediatr Radiol.* 2000;30(12):875-7.
60. Sadegi BJ, Patel BK, Wilbur AC, Khosla A, Shamim E. Primary renal candidiasis: importance of imaging and clinical history in diagnosis and management. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2009;28(4):507-14.
61. Zumla A. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(5):303-4.
62. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res.* 2005;29(5):493-501.
63. van Prehn J, Menke-van der Houven van Oordt CW, de Rooij ML, Meijer E, Bomers MK, van Dijk K. Hepatosplenic Candidiasis Without Prior Documented Candidemia: An Underrecognized Diagnosis? *The Oncologist.* 2017;22(8):989-94.
64. Cornely OA, Bangard C, Jaspers NI. Hepatosplenic candidiasis. *Clin Liver Dis.* 2015;6(2):47-50.
65. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, vd. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis.* 2008;46(12):1813-21.
66. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, vd. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis Off Publ Infect.* 2020;71(6):1367-76.
67. Warris A, Lehrnbecher T. Progress in the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Children. *Curr Fungal Infect Rep.* 2017;11(2):35-44.
68. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, vd. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;18 Suppl 7:9-18.
69. Devrim İ. Kan dolaşımı enfeksiyonları. İçinde: *Pediyatrik Hastalarda Sağlık Hizmeti İlişkili enfeksiyonlar*, Editör Ali Bülent Cengiz, Nuri Bayram, İlker Devrim. 1. bs Ankara: Ankara Nobel Tıp Kitabevleri; 2020. s. 79-106.
70. Theel ES, Doern CD. β -d-Glucan Testing Is Important for Diagnosis of Invasive Fungal Infections. *J Clin Microbiol.* 2013;51(11):3478-83.
71. Monday LM, Parraga Acosta T, Alangaden G. T2Candida for the Diagnosis and Management of Invasive Candida Infections. *J Fungi.* 2021;7(3):178.
72. Rossetti F, Brawner DL, Bowden R, Meyer WG, Schoch HG, Fisher L, vd. Fungal liver infection in marrow transplant recipients: prevalence at autopsy,

- predisposing factors, and clinical features. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis.* 1995;20(4):801-11.
73. Anttila VJ, Ruutu P, Bondestam S, Jansson SE, Nordling S, Färkkilä M, vd. Hepatosplenic yeast infection in patients with acute leukemia: a diagnostic problem. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis.* 1994;18(6):979-81.
 74. Rammaert B, Desjardins A, Lortholary O. New insights into hepatosplenic candidosis, a manifestation of chronic disseminated candidosis. *Mycoses.* 2012;55(3):e74-84.
 75. Ifergan J, Pommier R, Brion MC, Glas L, Rocher L, Bellin MF. Imaging in upper urinary tract infections. *Diagn Interv Imaging.* 2012;93(6):509-19.
 76. Sharma R. Radiopaedia. Neurocandidiasis | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/articles/neurocandidiasis>
 77. Taşkin EÇ, Çiftçi E. Çocuklarda Aspergillus Enfeksiyonları. *Türkiye Klin Çocuk Enfeksiyon Hastalık - Özel Konular.* 2021;2(4):11-23.
 78. Wattier RL, Ramirez-Avila L. Pediatric Invasive Aspergillosis. *J Fungi.* 2016;2(2):19.
 79. Ramage G, Rajendran R, Gutierrez-Correa M, Jones B, Williams C. Aspergillus biofilms: clinical and industrial significance. *FEMS Microbiol Lett.* 2011;324(2):89-97.
 80. Rivera A, Hohl T, Pamer EG. Immune Responses to Aspergillus fumigatus Infections. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(1, Supplement 1):47-9.
 81. Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018048.
 82. Terlizzi V, Motisi MA, Pellegrino R, Galli L, Taccetti G, Chiappini E. Management of pulmonary aspergillosis in children: a systematic review. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):39.
 83. Yeoh DK, McMullan BJ, Clark JE, Slavin MA, Haeusler GM, Blyth CC. The Challenge of Diagnosing Invasive Pulmonary Aspergillosis in Children: A Review of Existing and Emerging Tools. *Mycopathologia.* 2023;188(5):731-43.
 84. Latgé JP, Chamilos G. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev.* 2019;33(1):e00140-18.
 85. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, vd. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics.* 2008;121(5):e1286-1294.
 86. Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *Int J Infect Dis.* 2007;11(5):381-93.
 87. Miceli MH. Central Nervous System Infections Due to Aspergillus and Other Hyaline Molds. *J Fungi.* 2019;5(3):79.

88. Starkey J, Moritani T, Kirby P. MRI of CNS Fungal Infections: Review of Aspergillosis to Histoplasmosis and Everything in Between. *Clin Neuroradiol.* 2014;24(3):217-30.
89. Nadkarni T, Goel A. Aspergilloma of the brain: an overview. *J Postgrad Med.* 2005;51 Suppl 1:S37-41.
90. Smith A, Thimmappa V, Shepherd B, Ray M, Sheyn A, Thompson J. Invasive fungal sinusitis in the pediatric population: Systematic review with quantitative synthesis of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:231-5.
91. Gaillard F. Radiopaedia. Acute invasive fungal sinusitis. Radiopaedia.org. Erişim adresi: <https://radiopaedia.org/articles/acute-invasive-fungal-sinusitis>
92. Soler JAV, Camacho WJM, Rodríguez CXF, Mejía JAN, Guerrero CF, Camacho MAM. Aspergillus flavus endocarditis in an immunocompetent child. Case report. *Med Mycol Case Rep.* 2018;22:48-51.
93. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, Workowski KA, Ganesh G, Jacob JT. Aspergillus endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis.* 2010;14(12):e1040-7.
94. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Moriyama B, Sipsas NV, Kontoyiannis DP, vd. Aspergillus Osteomyelitis: Epidemiology, Clinical Manifestations, Management, and Outcome. *J Infect.* 2014;68(5):478-93.
95. Gamaletsou MN, Rammaert B, Bueno MA, Sipsas NV, Moriyama B, Kontoyiannis DP, vd. Aspergillus arthritis: analysis of clinical manifestations, diagnosis, and treatment of 31 reported cases. *Med Mycol.* 2017;55(3):246-54.
96. Comez AT, Komur B, Akcali A, Otkun MT. Ocular aspergillosis: Obtaining a specimen is crucial for diagnosis. A report of three cases. *Med Mycol Case Rep.* 2012;1(1):39-41.
97. Khambati A, Wright RE, Das S, Pasula S, Sepulveda A, Hernandez F, vd. Aspergillus Endophthalmitis: Epidemiology, Pathobiology, and Current Treatments. *J Fungi.* 2022;8(7):656.
98. López-Gamboa JA, Toledo-Bahena ME, Bonifaz A, Valencia-Herrera A, Camargo-Sánchez KA, Duarte-Abdala M, vd. Cutaneous Aspergillosis in Children and Adolescents. *Curr Fungal Infect Rep.* 2021;15(2):41-8.
99. Adusumilli V, Mundkur S, Hebbar S, Shravan K. Akut Lenfoblastik Lösemili Bir Çocukta Kutanöz Aspergilloz [İnternet]. 2017 [2024]. Erişim adresi: <https://www.anncaserep.com/full-text/accr-v2-id1398.php>
100. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, vd. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis.* 2016;63(4):e1-60.
101. Karaman I, Karaman A, Boduroğlu EC, Erdoğan D, Tanır G. Invasive Aspergillus infection localized to the gastric wall: report of a case. *Surg Today.* 2013;43(6):682-4.

102. Fischer J, Simon T, Hamprecht A, Hos N, Möricke A, Cernaianu G, vd. Surgical Implications for Diagnosis and Treatment of Intestinal Aspergillosis in Pediatric Patients with ALL. *Eur J Pediatr Surg.* 2018;28(6):477-83.
103. King J, Henriët SSV, Warris A. Aspergillosis in Chronic Granulomatous Disease. *J Fungi.* 2016;2(2):15.
104. Bongomin F, Morgan B, Ekeng BE, Mushi MF, Kibone W, Olum R, vd. Isolated renal and urinary tract aspergillosis: a systematic review. *Ther Adv Urol.* 2023;15:17562872231218621.
105. Maquera-Afaray J, Luna-Vilchez M, Portillo-Alvarez D, López JW. Primary renal aspergillosis in a newborn: a case report and review of the literature on children. *Turk J Pediatr.* 2022;64(3):580-4.
106. Parize P, Chandesris MO, Lanternier F, Poirée S, Viard JP, Bienvenu B, vd. Antifungal Therapy of Aspergillus Invasive Otitis Externa: Efficacy of Voriconazole and Review. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):1048-53.
107. Yang SC, Ho HC, Lay CJ, Tsai CC. Aspergillus invasive otitis externa as a complication of herpes zoster oticus. *Tzu Chi Med J.* 2011;23(1):28-30.
108. 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. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(9):1096-113.
109. Lehrnbecher T, Hassler A, Groll AH, Bochennek K. Diagnostic Approaches for Invasive Aspergillosis—Specific Considerations in the Pediatric Population. *Front Microbiol.* 2018;9:518.
110. Hayden R, Pounds S, Knapp K, Petraitiene R, Schaufele RL, Sein T, vd. Galactomannan Antigenemia in Pediatric Oncology Patients With Invasive Aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(9):815-9.
111. Avcu G, Karapinar DY, Akinci AB, Sivis ZO, Sahin A, Bal ZS, vd. Utility of the serum galactomannan assay for the diagnosis of invasive aspergillosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Int J Infect Dis.* 2017;54:8-12.
112. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, vd. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:e1-38.
113. Ray A, Mittal A, Vyas S. CT Halo sign: A systematic review. *Eur J Radiol.* 2020;124:108843.
114. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, Novelli V, Costoli V. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. *Pediatr Radiol.* 2003;33(7):453-60.
115. Francis JR, Villanueva P, Bryant P, Blyth CC. Mucormycosis in Children: Review and Recommendations for Management. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2018;7(2):159-64.

116. Deniz M, Tapisiz A. Çocuklarda Mukormikoz (Zigomikoz). Türkiye Klin Çocuk Enfeksiyon Hastalık - Özel Konular. 2021;2(4):24-9.
117. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K, vd. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. Clin Microbiol Infect. 2011;17(12):1859-67.
118. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, vd. Epidemiology and Outcome of Zygomycosis: A Review of 929 Reported Cases. Clin Infect Dis. 2005;41(5):634-53.
119. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. Clin Infect Dis. 2012;54(suppl_1):S23-34.
120. Sun HY, Singh N. Mucormycosis: its contemporary face and management strategies. Lancet Infect Dis. 2011;11(4):301-11.
121. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, vd. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Lancet Infect Dis. 2019;19(12):e405-21.
122. Erbaş İC, Güzin AÇ, Belet N. Çocuklarda Fusarium Enfeksiyonları. Türkiye Klin Çocuk Enfeksiyon Hastalık - Özel Konular. 2021;2(4):30-8.
123. Hoenigl M, Jenks JD, Egger M, Nucci M, Thompson GR. Treatment of Fusarium Infection of the Central Nervous System: A Review of Past Cases to Guide Therapy for the Ongoing 2023 Outbreak in the United States and Mexico. Mycopathologia. 2023;188(6):973-81.
124. Carlesse F, Amaral APC, Gonçaves SS, Xafranski H, Lee MLM, Zecchin V, vd. Outbreak of Fusarium oxysporum infections in children with cancer: an experience with 7 episodes of catheter-related fungemia. Antimicrob Resist Infect Control. 2017;6(1):93.
125. Hoenigl M, Salmanton-García J, Walsh TJ, Nucci M, Neoh CF, Jenks JD, vd. Global guideline for the diagnosis and management of rare mould infections: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the International Society for Human and Animal Mycology and the American Society for Microbiology. Lancet Infect Dis. 2021;21(8):e246-57.
126. Nucci M, Marr KA, Vehreschild MJGT, de Souza CA, Velasco E, Cappellano P, vd. Improvement in the outcome of invasive fusariosis in the last decade. Clin Microbiol Infect. 2014;20(6):580-5.
127. Ning JJ, Li XM, Li SQ. Disseminated Fusarium bloodstream infection in a child with acute myeloid leukemia: A case report. World J Clin Cases. 2021;9(21):6049-55.

128. Muhammed M, Anagnostou T, Desalermos A, Kourkoumpetis TK, Carneiro HA, Glavis-Bloom J, vd. Fusarium Infection. *Medicine (Baltimore)*. 2013;92(6):305-16.
129. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, vd. 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):e254-69.
130. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, vd. Hyalohifomikoz tanısı ve tedavisine ilişkin ESCMID ve ECMM ortak kılavuzları: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. ve diğerleri. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:27-46.
131. Al-Hatmi AMS, Bonifaz A, Ranque S, Sybren de Hoog G, Verweij PE, Meis JF. Current antifungal treatment of fusariosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):326-32.
132. Boccia R, Glaspy J, Crawford J, Aapro M. Chemotherapy-Induced Neutropenia and Febrile Neutropenia in the US: A Beast of Burden That Needs to Be Tamed? *The Oncologist*. 2022;27(8):625-36.
133. eucast: Breakpoints for antifungals [Internet]. [2024]. Erişim adresi: <https://www.eucast.org/astoffungi/clinicalbreakpointsforantifungals>
134. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. 2008;36(5):309-32.
135. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, vd. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis*. 2009;49(1):1-45.
136. Aslan N, Yildizdas D, Alabaz D, Horoz OO, Yontem A, Kocabas E. Invasive Candida Infections in a Pediatric Intensive Care Unit in Turkey: Evaluation of an 11-Year Period. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;9(1):21-6.
137. Almoosa Z, Ahmed GY, Omran A, AlSarheed A, Alturki A, Alaqeel A, vd. Invasive Candidiasis in pediatric patients at King Fahad Medical City in Central Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2017;38(11):1118-24.
138. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in Children with Cancer: A 34-Year Experience. *Clin Infect Dis*. 1999;29(5):1210-9.
139. Han SB, Kim S koo, Bae EY, Lee JW, Yoon JS, Chung NG, vd. Clinical Features and Prognosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Korean Children with Hematologic/Oncologic Diseases. *J Korean Med Sci*. 2015;30(8):1121-8.
140. Özen S, Özdemir H, Taşkin EÇ, Arga G, Konca HK, Çakmakli HF, vd. Pediatric Invasive Aspergillosis: a Retrospective Review of 59 Cases. *Jpn J Infect Dis*. 2023;76(2):113-9.

141. Mesini A, Bandettini R, Caviglia I, Fioredda F, Amoroso L, Faraci M, vd. Candida infections in paediatrics: Results from a prospective single-centre study in a tertiary care children's hospital. *Mycoses*. 2017;60(2):118-23.
142. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(1):133-63.
143. Tashiro M, Takazono T, Izumikawa K. Invasive Malassezia Infections. *Med Mycol J*. 2023;64(4):79-83.
144. Alabaz D, Yılmaz G, Uğuz A, Özdemir S, Şaşmaz İ, Bayram İ. Mucormycosis in a pediatric population: a review of 20 cases from southern Turkey. *Turk J Pediatr*. 2021;63(1):11-22.
145. Liu Y, Zhang X, Yue T, Tang Y, Ke Z, Li Y, vd. Combination of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Distinguishing Fungal from Bacterial Infections Early in Immunocompromised Children. *Antibiotics*. 2022;11(6):730.
146. Porto L, You SJ, Attarbaschi A, Cario G, Döring M, Moser O, vd. Invasive Mold Infection of the Central Nervous System in Immunocompromised Children. *J Fungi*. 2020;6(4):226.
147. Otto WR, Pahud BA, Yin DE. Pediatric Mucormycosis: A 10-Year Systematic Review of Reported Cases and Review of the Literature. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2019;8(4):342-50.
148. Duzgol M, Boncuoglu E, Kiyem E, Akaslan Kara A, Erdem M, Odaman Al I, vd. Evaluation for Metastatic Candida Focus and Mortality at Candida-associated Catheter-related Bloodstream Infections at the Pediatric Hematology-oncology Patients. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2022;44(3):e643.
149. Öncü B, Belet N, Emecen AN, Birinci A. Health care-associated invasive Candida infections in children. *Med Mycol*. 2019;57(8):929-36.
150. Delfino D, Scordino F, Pernice I, Lo Passo C, Galbo R, David A, Barberi I, Criseo G, Cascio A, Romeo O. Potential association of specific Candida parapsilosis genotypes, bloodstream infections and colonization of health workers' hands. *Clin Microbiol Infect*. 2014 ;20(11):O946-51. doi: 10.1111/1469-0691.12685. Epub 2014 Jul 25. PMID: 24845557.
151. Pana ZD, Seidel D, Skiada A, Groll AH, Petrikos G, Cornely OA, vd. Invasive mucormycosis in children: an epidemiologic study in European and non-European countries based on two registries. *BMC Infect Dis*. 2016;16:667.
152. Dannaoui E, Meletiadiis J, Tortorano AM, Symoens F, Nolard N, Viviani MA, vd. Susceptibility testing of sequential isolates of *Aspergillus fumigatus* recovered from treated patients. *J Med Microbiol*. 2004;53(Pt 2):129-34.
153. Reichert-Lima F, Lyra L, Pontes L, Moretti ML, Pham CD, Lockhart SR, vd. Surveillance for azoles resistance in *Aspergillus* spp. highlights a high number of amphotericin B-resistant isolates. *Mycoses*. 2018;61(6):360-5.
154. Denning DW, Venkateswarlu K, Oakley KL, Anderson MJ, Manning NJ, Stevens DA, vd. Itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997;41(6):1364-8.

155. Arendrup MC. Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clin Microbiol Infect*. 2014 Jun;20 Suppl 6:42-8. doi: 10.1111/1469-0691.12513. Epub 2014. PMID: 24372701.
156. Escribano P, Guinea J. Fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*: A new emerging threat in the fungi arena. *Front Fungal Biol* [Internet]. 2022; 3. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ffunb.2022.1010782>
157. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence*. 2014;5(1):161-9.
158. Conde-Rosa A, Amador R, Perez-Torres D, Colón E, Sánchez-Rivera C, Nieves-Plaza M, vd. Candidemia Distribution, Associated Risk Factors, and Attributed Mortality at a University-Based Medical Center. *P R Health Sci J*. 2010;29(1):26-9.

8. EKLER

EK 1. Veri Toplama Formu

Hasta kodu

Yaşı (doğum tarihi)

Cinsiyet

Altta yatan hastalık

Klinik bulgular

- ✓ Ateş varlığı
- ✓ Sepsis varlığı
- ✓ Nötropeni varlığı
- ✓ CRP değeri

Klinik bulgular öncesinde antifungal profilaksi kullanımı

Galaktomannan pozitifliği ve örnekleme yeri

Radyolojik bulgular

- ✓ Toraks BT/MRG
- ✓ Paranasal BT/MRG
- ✓ Kranial BT/MRG
- ✓ Abdomen BT/MRG
- ✓ Abdomen USG
- ✓ EKO

İnvazif fungal enfeksiyon tanı tarihi

İnvazif fungal enfeksiyonun anatomik yeri (tutulan organ)

Fungal etken (izole edilen)

Fungal etkenin izole edilme yeri

İzole edilen mantar için antifungal tedavi

Antifungal tedavi süresi

Fungal etkenin ilaç direnci

Mikrobiyolojik örnekteki mantar üremesi ile antifungal tedavi başlanması arasında geçen süre

Antibakteriyel tedavi

- ✓ Piperasilin-tazobaktam

- ✓ 3. veya 4. kuşak sefalosporin
- ✓ Karbapenemler
- ✓ Kinolonlar
- ✓ Glikopeptidler
- Risk faktörleri (son 4 hafta içerisinde)
- ✓ Santral kateter varlığı
- ✓ Üriner kateter varlığı (sonda)
- ✓ Travma
- ✓ Nötropeni
- ✓ Total parenteral nütrisyon
- ✓ Mekanik ventilasyon
- ✓ Cerrahi girişim
- ✓ Hemodiyaliz
- ✓ Tam öncesi hastanede yatış süresi
- ✓ Yoğun bakım yatışı
- ✓ Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı
- Piperasilin-tazobaktam
- 3. veya 4. kuşak sefalosporin
- Karbapenemler
- Kinolonlar
- Glikopeptidler
- ✓ İmmüsupresif tedavi (kemoterapi, biyolojik ajan, steroid, diğer immüsupresif ilaçlar)
- ✓ Eş zamanlı bakteriyel enfeksiyon
- Sağkalım
- ✓ 7. günde
- ✓ 30. günde
- ✓ Tedavi tamamlandı mı
- ✓ Dosyasında mevcutsa kaç ay sonra hayatta olduğu

EK 2. Etik Kurul Kararı

Tarih: 29/03/2023 12:29
Page: 1.6985371-83.01.04.
800279140

89002103443

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**KURUL KARARI**

OTURUM TARİHİ	OTURUM SAYISI	KARAR SAYISI
21.03.2023	2023/05	2023/05-20
Araştırma Numarası : GO 23/245		Değerlendirme Tarihi : 21.03.2023

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ali Bülent CENGİZ'in sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Azer KARAMAN'ın uzmanlık tezi olan, GO 23/245 kayıt numaralı "*Çocuklarda İnvazif Mantar Enfeksiyonları: Klinik Özellikler, Tedavi ve Prognozun Değerlendirilmesi*" başlıklı araştırma önerisi gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ocak 2010 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasındaki arşiv kayıtlarının 22 Mart 2023 – 31 Aralık 2023 tarihleri arasında geçerli olmak üzere incelenmesi etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

Prof. Dr. Nüket
PAKSOY ERBAYDAR
Kurul Başkanı

Prof. Dr. Güzide Burça
AYDIN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Mehmet Özgür
UYANIK
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Ayşe KİN
İŞLER
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Sibel
PEHLİVAN
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Burcu Balam
DOĞU
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Tolga
YILDIRIM
Kurul Üyesi

Prof. Dr. Hande GÜNEY
DENİZ
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Betül ÇELEBİ
SALTIK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Merve BATUK
Kurul Üyesi

Doç. Dr. Gülten IŞIK
KOÇ
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Müge
DEMİR
Kurul Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Burcu
Ersöz ALAN
Kurul Üyesi

Av. Buket ÇINAR
Kurul Üyesi

Evrakın elektronik imzalı suretine <https://www.turkiye.gov.tr/bu-cbys> adresinden 4f80c8f8-a31c-45e0-b147-02bc77765f741

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu'na uygun olarak Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır.