

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

**HEMATOLOJİK MALİGNANSİLİ PEDIATRİK FEBRİL
NÖTROPENİ OLGULARINDA İNVAZİF FUNGAL
ENFEKSİYONUN ERKEN TANISINDA SERUM
GALAKTOMANNANIN YERİ**

Dr. Melda ÇELİK

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

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

**HEMATOLOJİK MALİGNANSİLİ PEDIATRİK FEBRİL
NÖTROPENİ OLGULARINDA İNVAZİF FUNGAL
ENFEKSİYONUN ERKEN TANISINDA SERUM
GALAKTOMANNANIN YERİ**

Dr. Melda ÇELİK

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ateş KARA**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA
2013**

TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda olduğu kadar, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bir çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı olarak yetişmemdeki değerli katkılarından dolayı tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Ateş Kara'ya, değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet Ceyhan'a, Prof. Dr. Ali Bülent Cengiz'e ve emeği geçen herkese sonsuz teőekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Melda ÇELİK

ÖZET

ÇELİK Melda, Hematolojik Malignansili Pediatrik Febril Nötropeni Olgularında İnvazif Fungal Enfeksiyonun Erken Tanısında Serum Galaktomannanın Yeri. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, 2013. Hematolojik malignansili pediatrik hastalarda yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan invazif fungal enfeksiyonların (İFE) erken tanı ve tedavisi çok önemlidir. Bu çalışmada hematolojik malignansili pediatrik febril nötropeni hasta grubunda serumda Platelia® *Aspergillus galactomannan* (GM) EIA testinin İFE'nin erken tanısında yerinin araştırılması amaçlanmıştır. Febril nötropeni nedeniyle Ekim 2011 ile Ekim 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yatan 55 hematolojik malignansili pediatrik vakanın 75 febril nötropeni atağı incelenmiştir. Atakların birinci, üçüncü, beşinci, yedinci günlerinde ve riskli dönemde haftada iki kez, toplam 417 serum örneği alınmış ve GM testi çalışılmıştır. Çalışmamızda İFE tanısı koyulan 27 ataktan 2(%7.4)'si kanıtlanmış, 12 (%44.4)'si kuvvetle muhtemel ve 13(%48.1)'ü muhtemel İFE'dir. Eşik değere eşit veya büyük en az 2 GM değeri pozitif olarak alındığında GM testinin İFE tanısındaki duyarlılığı % 55.6, özgüllüğü % 97.9, pozitif tahmini değeri % 93.7, negatif tahmini değeri % 79 bulunmuştur. Hastaların yaşı, ataklardaki nötropeni süresi, ateş süresi ve kullanılan son kemoterapi ajanları ile GM pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.05$). Birinci haftadaki en fazla sayıda pozitif GM değeri atağın 1. gününde (19 [%32.7]) tespit edilmiştir. Toraks BT çekilen 28 ataktan BT'de pozitif bir bulgu saptanan 21(%75)'inde en yüksek GM değerleri atağın 1. gününde saptanmıştır. Hem GM pozitif hem de toraks BT bulgusu olan ataklarda en yüksek GM değerleri 3.günde saptanmıştır. İFE olan ataklarda genel olarak en yüksek GM değerleri atağın 5. gününde saptanmıştır. Bu bulgular hematolojik malignansili çocuklardaki febril nötropenik ataklarda GM değerlendirmesinin erken dönemde sık aralıklarla yapılmasının İFE tanısının erken konulmasında faydalı olacağını ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Febril nötropeni, Galaktomannan, Hematolojik malignansi, İnvazif fungal enfeksiyon, Pediatrik.

ABSTRACT

CELİK Melda, The role of serum galactomannan in the early diagnosis of invasive fungal infections in pediatric febrile neutropenic cases with hematological malignancy. Hacettepe University, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Thesis in Pediatric Infectious Diseases, 2013. Early diagnosis and treatment of invasive fungal infections (IFI) that are causes of high morbidity and mortality rate is very important. In this study, we aimed to investigate the place of serum Platelia® *Aspergillus* galactomannan (GM) EIA test in the early diagnosis of IFI. Seventy-five febrile neutropenia episodes of 55 patients with hematologic malignancy who were hospitalized because of febrile neutropenia between October 2011 and October 2012 at Hacettepe University Children's Hospital were observed. On the first, third, fifth, seventh day of the episodes, and twice a week during the risky period, a total of 417 serum samples were taken and the GM test was performed. In our study, among 27 episodes with IFI, 2(%7.4) was proven, 12 (%44.4) probable and 13(%48.1) was possible IFI. When at least 2 GM values equal to or higher than the threshold were considered positive, the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of GM test in the diagnosis of IFI was % 55.6, % 97.9, % 93.7 and % 79, respectively. There was statistically significant correlation between GM positivity and age distribution, duration of neutropenia and fever and the last chemotherapy agents used ($p<0.05$). The highest number of GM positivity in the first week was detected on the first day (%32.7). Among 28 episodes, 21 (%75) had positive thorax BT findings and the highest GM values were on the first day. The episodes both with GM positivity and positive thorax BT findings, the highest GM values were detected on the 5th day. These findings suggest that making GM evaluation frequently at the early period of the febrile neutropenic children with hematologic malignancy will be useful for earlier diagnosis of IFI.

Keywords: Febrile neutropenia, Galactomannan, Hematologic malignancy, Invasive fungal infection, Pediatric.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI.....	2
2.2. FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON KATEGORİLERİ	3
2.2.1.FUO (Nedeni açıklanamayan ateş)	4
2.2.2.Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon	4
2.2.3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon	4
2.3. FEBRİL NÖTROPENİDE ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ	4
2.4. ÇOCUKLARDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSK SINIFLAMASI	6
2.5. HEMATOLOJİK MALİGNANSİLİ FEBRİL NÖTROPENİK ÇOCUĞA YAKLAŞIM.....	8
2.5.1 Ampirik Antibiyotik Tedavisi	8
2.5.2. Düşük Riskli Febril Nötropenik Çocuklarda Tedavi.....	9
2.5.3.Febril Nötropenide Başlangıç Değerlendirmesi	9
2.5.4. Febril Nötropenide Başlangıç Değerlendirme Tetkikleri	10
2.5.4.1. Tam kan sayımı ve Biyokimya.....	10
2.5.4.2.Kan kültürü.....	10
2.5.4.3.İdrar Tetkiki ve İdrar Kültürü.....	11
2.5.4.4. Akciğer Grafisi.....	11
2.5.5. Febril Nötropenide Persistan Ateş Durumunda Değerlendirme Tetkikleri	12
2.5.5.1.Kültürler	12
2.5.5.2. Akciğer Grafisi.....	14
2.5.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	14
2.5.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	17
2.5.5.5. Galaktomannan (GM)	18

2.5.5.6. (1,3)-Beta-D-glukan (BDG)	23
2.5.5.7. DNA Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)	23
2.5.5.8. Bronkoalveoler Lavaj (BAL)	24
2.6. İFE TANI KRİTERLERİ.....	25
2.6.1. Kanıtlanmış (proven) invazif fungal enfeksiyon.....	25
2.6.2. Kuvvetle muhtemel (probable) invazif fungal enfeksiyon.....	25
2.6.3. Muhtemel (possible) invazif fungal enfeksiyon.....	27
2.7. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA OLASI İFE ETKENLERİ.....	28
2.7.1. İnvazif Aspergilloz.....	29
2.7.1.1. Mikrobiyolojik Özellikler	29
2.7.1.2. Klinik Özellikler.....	30
2.7.1.2.1. İnvazif Pulmoner Aspergilloz.....	30
2.7.1.2.2. Akut İnvazif Rinosinüzit	30
2.7.1.2.3. Serebral Aspergilloz ve Yaygın Hastalık	31
2.7.1.3. Epidemiyoloji	31
2.7.1.4. Risk Faktörleri.....	32
2.7.2. İnvazif Kandidiyaz.....	34
2.7.2.1. Epidemiyoloji	34
2.7.2.2. Klinik Özellikler.....	35
2.7.2.3. Risk Faktörleri.....	36
2.7.3. İnvazif Hyalohifomikoz ve İnvazif Faohifomikoz	37
2.7.4. İnvazif Mukormikoz.....	37
2.8. İFE'DE PROFİLAKSİ VE TEDAVİ.....	38
2.8.1. Antifungal profilaksi	38
2.8.2. Ampirik Antifungal Tedavi.....	38
2.8.3. Preemptif antifungal tedavi	39
2.8.4. Kanıtlanmış İFE Tedavisi	40
2.8.4.1. İnvazif Aspergilloz Tedavisi.....	40
2.8.4.2. Kandidemi ve İnvazif Kandidiyaz Tedavisi.....	41
2.8.4.3. İnvazif Hyalohifomikoz ve İnvazif Faohifomikoz Tedavisi	41
2.8.4.4. İnvazif Mukormikoz Tedavisi.....	41
3. MATERYAL ve METOD	43
3.1. ÇALIŞMA PLANI.....	43
3.2. ÇALIŞMA GRUBU	43
3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI.....	44

3.4. SERUM GM İNDEKSİ TAYİNİ.....	47
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	48
3.6. ETİK KURUL ONAYI.....	48
4.BULGULAR.....	49
4.1.HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ.....	49
4.2.FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARIN ÖZELLİKLERİ	51
4.3. FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARIN BAŞLANGICINDA İFE'YE YÖNELİK YAPILAN TANISAL ÇALIŞMALAR	55
4.4.ATAKLARDA HASTALARIN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI.....	57
4.5. ATAKLARDA LABORATUVAR PARAMETRELERİ	58
4.6. ATAKLARDA UYGULANAN ANTİBİYOTİK VE ANTİFUNGAL TEDAVİLER	59
4.7. GM POZİTİFLİĞİ İLE İFE TANISI ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	60
4.8. İFE TANISINDA GM'NİN PERFORMANSI (DUYARLILIK, ÖZGÜLLÜK, PPV, NPV, YANLIŞ POZİTİFLİK)	62
4.9. GM POZİTİFLİĞİ İLE HASTA VE ATAK ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	64
4.10. GM POZİTİFLİĞİ VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI	66
4.12. GM POZİTİFLİĞİ VE ATAK GÜNÜ	67
4.13. İFE TANISI VE FARKLI ATAK GÜNLERİNDEKİ GM POZİTİFLİĞİ	69
4.14. FEBRİL NÖTROPENİK ATAKTA BİRİNCİ GÜN İLE ÜÇÜNCÜ GÜN GM POZİTİFLİĞİ- NEGATİFLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	69
4.15. ATEŞİN SÜRESİ VE GM DEĞERLERİNİN DAĞILIMI	70
4.16. TORAKS BT BULGULARI VE GM DEĞERLERİNİN DAĞILIMI.....	71
4.17. TORAKS BT BULGULARI VE GM POZİTİFLİĞİ.....	71
4.18. BİRİNCİ GÜN GM POZİTİFLİĞİ VE TORAKS BT BULGULARI	73
4.19. İFE TANISI İLE ATAKLARIN ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	74
4.20. İFE TANISI VE GM DEĞERLERİNİN DAĞILIMI.....	77
5. TARTIŞMA	79
6. SONUÇLAR.....	88
7. KAYNAKLAR	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABLC	:	Amfoterisin B Lipid Kompleksi
ANS	:	Mutlak Nötrofil Sayısı
BAL	:	Bronkoalveoler Lavaj
BDG	:	Beta D-Glukan
BOS	:	Beyin-Omurilik Sıvısı
BT	:	Bilgisayarlı Tomografi
CRP	:	C-Reaktif Protein
CBC	:	'Complete Blood Count' Tam kan sayımı
CI	:	'Confidence Interval' Güvenlik aralığı
D-AmB	:	Deoksikolat Amfoterisin B
EIA	:	'Enzyme Immunoassay'
ECIL	:	'European Council on Infections in Leukemia' Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konseyi
EORTC/MSG	:	'European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group' Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu/Mikozlar Çalışma Grubu
ESCMID	:	'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases' Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
ESH	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FDA	:	'Food and Drug Administration' Amerika Besin ve İlaç Dairesi
FUO	:	'Fever of Unknown Origin' Nedeni bilinmeyen ateş
GM	:	Galaktomannan
GVHH	:	Graft-Versus-Host Hastalığı

IDSA	: ‘Infectious Diseases Society of America’ Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği
ÍA	: İnvazif Aspergilloz
İFE	: İnvazif Fungal Enfeksiyon
İPA	: İnvazif Pulmoner Aspergilloz
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
mg/dl	: miligram/desilitre
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRSA	: Metisilline Dirençli <i>S.Aureus</i>
NPV	: ‘Negative Predictive Value’ Negatif tahmini değer
PCR	: ‘Polimerase Chain Reaction’ Polimeraz zincir reaksiyonu
PPV	: ‘Positive Predictive Value’ Pozitif tahmini değer
SCID	: ‘Severe Combined Immune Deficiency’ Ağır Kombine İmmün Yetmezlik
VRE	: Vankomisine-Dirençli Enterokok

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Öneri Kuvveti ve Kanıt Kalitesi	3
Tablo 2.2.	Febril Nötropenide En Sık Saptanan Enfeksiyöz Etkenler	6
Tablo 2.3.	GM EIA Testi Performansını Etkileyen Faktörler)	21
Tablo 2.4.	GM Yanlış-Pozitifliği Nedenleri	21
Tablo 2.5.	İFE Tanı Kriterleri	27
Tablo 2.6.	Pediyatrik Kanser Hastaları ve KİT Yapılmış Hastalarda Hastalığa Göre İFE Risk Sınıflaması	34
Tablo 4.1.	Hastaların Demografik Özellikleri.....	51
Tablo 4.2.	Febril Nötropenik Atakların Özellikleri.....	54
Tablo 4.3.	Atakların Başlangıcında İFE'ye Yönelik Yapılan Tanısal Çalışmaların Sonuçlarının Dağılımı	56
Tablo 4.4.	Ataklarda GM Değerlerinin Dağılımı	57
Tablo 4.5.	Ataklarda Hastaların Klinik Belirti ve Bulgularının Dağılımı	58
Tablo 4.6.	Ataklarda Hematolojik Parametreler ve Akut Faz Reaktanlarının Dağılımı	59
Tablo 4.7.	Ataklarda Uygulanan Antibiyotik ve Antifungal Tedavilerin ve Kullanım Sürelerinin Dağılımı	60
Tablo 4.8.	GM Pozitifliği ile İFE Tanısı Arasındaki İlişki	61
Tablo 4.9.	İFE Tanısında GM'nin Performansının Hasta ve Ataklar Düzeyinde Değerlendirilmesi.....	63
Tablo 4.10.	GM Pozitifliği ile Hasta ve Atak Özellikleri Arasındaki İlişki.....	65
Tablo 4.11.	GM Pozitifliği ile Antibiyotik Kullanımı Arasındaki İlişki.....	66
Tablo 4.12.	GM Pozitifliği ile Antifungal Kullanımı Arasındaki İlişki	67
Tablo 4.13.	GM Pozitifliği ile Atak Günü Arasındaki İlişki.....	68
Tablo 4.14.	İFE Tanısı ile Farklı Atak Günlerindeki GM Pozitifliği Arasındaki İlişki	69
Tablo 4.15.	Febril Nötropenik Atakta Birinci Gün ile Üçüncü Gün GM Pozitifliği- Negatifliği Arasındaki İlişki	70
Tablo 4.16.	Toraks BT Bulguları ile GM Pozitifliği Arasındaki İlişki	72
Tablo 4.17.	Birinci Gün GM Pozitifliği ile Toraks BT Arasındaki İlişki	74
Tablo 4.18.	İFE Tanısı ile Atakların Özellikleri Arasındaki İlişki.....	76
Tablo 4.19.	İFE Tanısı ile Toraks BT Bulguları Arasındaki İlişki	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	A.Toraks BT'de periferik yerleşimli bir konsolidasyon alanı etrafındaki halo işareti (soldaki şekil) B. Hava-hilal işareti (sağdaki şekil, kırmızı okun gösterdiği alan).....	15
Şekil 2.2.	Galaktomannanın Kimyasal Yapısı.....	18
Şekil 4.1.	Hastaların Cinsiyet Dağılımı	49
Şekil 4.2.	Hastaların Altta Yatan Hastalıklarına Göre Dağılımı.....	50
Şekil 4.3.	ALL ve AML Hastalarının Atak Sırasındaki Tedavi Durumunun Dağılımı.....	50
Şekil 4.4.	Hastaların Atak Sırasında Kateter Varlığına Göre Dağılımı	50
Şekil 4.5.	Hastaların Atak Sırasında Hastalık Durumuna Göre Dağılımı	52
Şekil 4.6.	GM Pozitifliği ile Atak Günü Arasındaki İlişki	68
Şekil 4.7.	Ateşin 96 Saatten Uzun veya Kısa Sürdüğü Ataklarda GM Değerlerinin Dağılımı.....	70
Şekil 4.8.	Toraks BT Bulguları ve GM Değerlerinin Dağılımı	71
Şekil 4.9.	GM Pozitif ve Toraks BT Bulgusu Olan Ataklarda GM Değerlerinin Dağılımı.....	73
Şekil 4.10.	İFE Tanısı ile GM Değerlerinin Dağılımı Arasındaki İlişki.....	77

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde hematolojik malignansilerde tedavi başarısı belirgin şekilde artmıştır. Sağ kalımdaki bu artışta daha yoğun kemoterapi ve daha invazif izlemin etkisi ön plandadır. Bununla birlikte enfeksiyon sıklığında da artış olmaktadır. Enfeksiyonlar hematolojik malignansili çocuklarda en büyük morbidite nedenidir. Bu hasta popülasyonunda, ampirik antimikrobiyal tedavilerin kullanımı, hastaların febril nütropenik olduklarında daha hafif ve enfeksiyöz olmayan hastalıklarla ölümcül enfeksiyonların ayrılamadığının gözlenmesiyle başlamıştır (1). Febril nütropenik hastalarda, ampirik antibakteriyel tedavi başlanması ile bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde elde edilen başarı sonrasında, hastalarda mortalite nedeni olarak fungal enfeksiyonlar, ön plana çıkmıştır. Özellikle, son yıllarda, yüksek morbidite ve mortalite nedeni olan invazif fungal enfeksiyonların önlenmesi, erken tanı ve tedavisi de önem kazanmıştır. Bu çalışmada, hematolojik malignansili pediatrik febril nütropeni hasta grubunda invazif fungal enfeksiyonun özellikle de invazif aspergillozun erken tanısında kullanılan serumda galaktomannan (GM) tayininin yerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FEBRİL NÖTROPENİ TANIMI

Nötropenin tanımlanmasında absolü nötrofil sayısı (ANS) veya diğer bir ifade şekli ile mutlak nötrofil sayısı (MNS) değerlendirilir. Absolü nötrofil sayısı toplam lökosit sayısı içindeki nötrofil ve band yüzde oranından hesaplanır (ANS= Toplam Lökosit Sayısı x [% Nötrofil + % Band]) (2).

Nötropenin derecelendirmesi de ANS'ye göre yapılır. ANS'nin 500 hücre/mm³ ve altında olması nötropeni olarak tanımlanır. Ancak, gerek nötropeni tanımı gerekse nötropenin şiddeti açısından literatürde tam bir fikir birliği bulunmamaktadır. Çocukluk yaş grubunda bazı çalışmalarda ANS'nin 1000 hücre/mm³'ün altında olması da nötropeni olarak kabul edilmektedir (3, 4). ANS'nin ≤100 hücre/mm³ olması; ağır nötropeni olarak kabul edilir. Ayrıca, nötrofil sayısının 500-1000 hücre/mm³ arasında olmasını hafif nötropeni olarak kabul eden araştırmacılar da bulunmaktadır. Bununla beraber, ANS'nin <200 hücre/mm³ olmasını ağır nötropeni, 200-500 olmasını ise hafif nötropeni olarak kabul eden çalışmalar da literatürde yer almaktadır (2). Bazı kaynaklarda ise ANS 1000-1500 hücre/mm³ (1-1.5 X 10⁹ /L) hafif nötropeni, 500-1000 hücre /mm³ (0.5-1 X 10⁹ /L) orta dereceli nötropeni ve <500 hücre /mm³(0.5 X 10⁹ /L) ağır nötropeni olarak değerlendirilmektedir (5) .

Enfeksiyon riski açısından önem taşıyan bir diğer belirleyici de nötropeni süresidir. Nötropeni süresi; ANS'nin 500 hücre/mm³ ve altına düştüğü gün ve bu sayıya tekrar ulaştığı gün arası geçen süredir. ANS'nin 500 hücre/mm³'nin üzerinde oluşu ve nötropeni süresinin yedi günden kısa olması, iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Febril nötropeni; ANS 500 hücre/mm³'nin altında olan veya 500-1000 hücre /mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500 hücre/mm³'nin altına ineceği tahmin edilen hastada, ateşin oral veya aksiller yolla bir kez 38.3°C veya üzerinde veya 1 saatten uzun bir süre 38° C veya üzerinde ölçülmesi (6, 7) olarak tanımlanmaktadır.

Nötropeni ve ateş, kanser kemoterapisi alan çocuklarda sık görülen bir komplikasyondur. Febril nötropeni tedavisinde çeşitli rehberler geliştirilmiştir (7-11),

ancak genel olarak çocuklara özel rehberler oldukça nadirdir (1). Febril nötropeni rehberleri önerilerinde kullanılan kanıtların düzey ve derecesini değerlendiren sistematik bir derecelendirme kullanmaktadır.

Tablo 2.1. rehberlerde yer alan önerilerin kuvvet ve kanıt düzeylerinin derecelendirilmesini göstermektedir.

Tablo 2.1. Öneri Kuvveti ve Kanıt Kalitesi (7)

Kategori / Derece	Tanım
Önerinin Kuvveti	
A	Bir önerinin kullanılması veya kullanılmamasını destekleyen iyi kanıt
B	Bir önerinin kullanılması veya kullanılmamasını destekleyen orta derecede kuvvetli kanıt
C	Bir öneriyi destekleyen zayıf kanıt
Kanıt Kalitesi	
I	≥1 uygun şekilde randomize, kontrollü çalışmadan elde edilmiş kanıt
II	≥1 randomizasyonsuz iyi-tasarlanmış klinik çalışmadan; kohort veya vaka-kontrollü analitik çalışmalardan (tercihen >1 merkezden); çoklu zaman-serilerinden; kontrolsüz deneylerin dramatik sonuçlarından elde edilmiş kanıt
III	Saygı duyulan otoritelerin klinik deneyime dayanan fikirlerinden, tanımlayıcı çalışmalar veya uzman komitelerin raporlarından elde edilmiş kanıt

2.2. FEBRİL NÖTROPENİDE ENFEKSİYON KATEGORİLERİ

Febril nötropenik hastaların değerlendirilmesinde, başlangıç ve izlem sırasında ataklar başlıca üç grupta değerlendirilmektedir. Bunlarla ilgili tanımlar aşağıda belirtilmiştir (12).

2.2.1.FUO (Nedeni açıklanamayan ateş)

Gösterilebilmiş klinik ve laboratuvar enfeksiyon bulgusu olmayan, izole ateş olarak tanımlanmaktadır.

2.2.2.Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon

Klinik olarak belirlenmiş ancak mikrobiyolojik olarak enfeksiyon etkeninin dökümanite edilemediği enfeksiyondur (örn; pnömoni, perianal enfeksiyon gibi).

2.2.3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon

Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanmayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyondur.

2.3. FEBRİL NÖTROPENİDE ETİYOLOJİ VE EPİDEMİYOLOJİ

Ateş, sıklıkla kemoterapiye bağlı gelişen nötropeni sırasında meydana gelir. Solid tümürlü hastaların %10-50'si, hematolojik malignansili hastaların %80'inden daha fazlası bir veya daha fazla kemoterapi dönemi sırasında nötropeniyle ilişkili ateş geliştirmektedir (13). Hastaların çoğunda (~%60) ateşin nedeni açıklanamamaktadır (7). Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyonlar, febril atakların %20-30'unda görülmektedir ve doku kaynaklı enfeksiyonların en sık görüldüğü yerler intestinal yol, akciğerler ve cilt yumuşak dokudur. Febril nötropeni vakalarının, sadece %10-30'unda mikrobiyolojik olarak etken dökümanite edilebilmektedir. Bakteriyemi, çoğunlukla uzamış veya derin ($ANS < 100$ hücre/mm³) nötropeniyle giden ataklarda görülmektedir (7) Febril nötropenide %5-10 oranında enfeksiyon dışı nedenlerle (örn.sitarabin gibi kemoterapötiklere yanıt olarak) ateş gelişmektedir (7).

Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış vakalarda enfeksiyon etkenleri bakteriler, mantarlar, virüsler veya protozoalardır ve çoğu konakçının endojen bakteriyel florasından kaynaklanır. Febril nötropenik hastalardan elde edilen kan kültürü, izolatlarının epidemiyolojik spektrumunda son 40 yıl içinde önemli değişiklikler gözlemlenmiştir. Sitotoksik kemoterapinin yeni geliştirildiği 1960 ve 1970'lerde Gram-negatif patojenler ön plandayken, 1980 ve 1990'larda Gram-pozitif cilt florası

ile kolonizasyona yol açabilen lümen içi plastik venöz kateterlerin kullanımının artması nedeniyle Gram-pozitif organizmalar daha sık görülür hale gelmiştir (7). Ancak EORTC'nin son verilerine göre Gram-pozitif ve Gram-negatif patojenler eşit sıklıkta görülmektedir (14). Günümüzde pek çok merkezde Gram-pozitif organizmalar (özellikle en sık koagülaz-negatif stafilocoklar, *Staphylococcus aureus* (özellikle metisiline-dirençli *S.aureus*, MRSA), α -hemolitik streptokoklar, enterokoklar ve *Corynebacterium* türleri) kanserli hastalardaki gösterilmiş enfeksiyonların yarısından fazlasını oluştururlar ve *E.coli*, *Pseudomonas* türleri, *Stenotrophomonas* türleri ve Enterobakter-Klebsiella-Serratia grubu, hastaların daha küçük bir bölümünde tanımlanmaktadır (7) (Tablo 2.2). Gram- pozitif organizmalar sıklıkla lümenli santral kateterler ve yoğun kemoterapinin neden olduğu mukozitle ilişkilidir. Gram-negatif ve anaerob organizmaların etken olduğu enfeksiyonlar ise sıklıkla konakçının gastrointestinal mikrobiotasından kaynaklanırken, Gram-pozitifler cilt ve solunum yolu mikrobiotasından etken olarak köken almaktadır. Dirençli Gram-negatif bakteri türleri de, özellikle son yıllarda, febril nötropenik hastalarda gelişen enfeksiyonlarda artan oranlarda, enfeksiyon etkeni olarak tespit edilmektedir. Bu durum, bazı merkezlerde febril nötropenik hastalarda, son bir kaç yılda epidemiyolojik eğilimin, tekrar, Gram-negatif patojenlere kaymasına neden olmuştur (15, 16).

Özellikle *Klebsiella* ve *E. coli* türlerinde görülen kazanılmış GSBL (genişletilmiş spektrumlu beta-laktamaz) genleri geniş bir aralıkta β -laktam antibiyotik direnci göstermektedir. Bu GSBL taşıyan patojenler genellikle imipenem ve meropenem gibi karbapenemlere duyarlıdır. Ancak, karbapenemaz üreten *Klebsiella* ve *P.aeruginosa*'nın neden olduğu karbapenemlere dirençli enfeksiyonlar da, nötropenik hastalarda, bildirilmektedir (7, 15).

Tablo 2.2'de febril nötropenide en sık saptanan enfeksiyöz etkenler sıralanmıştır.

Fungal patojenler hematolojik malignansili hastalarda özellikle nötropenin erken döneminde ateşin daha az görülen nedenleridir, ancak uzamış nötropeni (>10 gün), hastalık relapsı, uzun süreli ya da yüksek doz steroid kullanımı, KİT sonrasında kronik immüsupresyon gibi daha sonra da ayrıntılı olarak bahsedilecek risk faktörleri olan hastalarda, göreceli olarak daha sık tespit edilmektedir (1, 7)

Febril nötropenide ampirik antibiyotik ve antifungal ajan seçilirken ilgili merkezin antibiyotik direncinin değerlendirilmesi çok önemlidir.

Tablo 2.2. Febril Nötropenide En Sık Saptanan Enfeksiyöz Etkenler (4)

Bakteriyel		Viral	Fungal	Diğer
Aeroblar (~ %90)		Herpes simpleks	<i>Candida</i> türleri	<i>Pneumocystis jirovecii</i>
Gram-pozitif	Gram-negatif	Varicella –zoster	<i>Aspergillus</i> türleri	Protozoa
Koklar (~ %45)	Basiller (~ %45)	Solunumsal sınırsız virus	<i>Zygomycetes</i>	Kemoterapi-ilişkili ateş
<i>Staphylococcus</i> türleri	<i>Echericia coli</i>	İnfluenza A ve B	<i>Fusarium</i> türleri	
<i>Streptococcus</i> türleri	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Parainfluenza	<i>Scedosporium</i> türleri	
<i>Enterococcus</i> türleri	<i>Klebsiella</i> türleri	Adenovirus	<i>Cryptococcus neoformans</i>	
Basiller	<i>Enterobacter</i> türleri	Rotavirus		
<i>Corynebacterium</i> türleri		Enterovirus		
<i>Bacillus</i> türleri		Sitomegalovirus		
<i>Clostridium</i> türleri		Epstein-Barr virus		
Anaeroblar (% 4- 5)		Human herpes virus 6		
Koklar(Gram-pozitif)	Basiller(Gram-negatif)	BK virus		
Peptococci	<i>Bacteriodes fragilis</i>	JC virus		
Peptostreptococci	<i>Fusobacterium</i> türleri			

2.4. ÇOCUKLARDA FEBRİL NÖTROPENİ RİSK SINIFLAMASI

Febril nötropenide risk sınıflaması yaş, malignansi tipi ve hastalığın durumu gibi *hastaya özgül faktörler*, kemoterapinin tipi ve zamanı gibi *tedaviye özgül faktörler* ve başvuru anında, ateş yüksekliği, hipotansiyon, mukozit, kan sayımı bulguları ve C-reaktif protein [CRP] gibi *atağa özgül faktörleri* içermektedir.

Hastaya özgül faktörlerden; hastalığın tekrarı durumunda, sistemik dolaşımdaki kanser hücrelerinin immün fonksiyonları bozuktur ve kemik iliğinin normal sayıda fonksiyonel hücre üretme kapasitesi azalmıştır (6). Hastanın 1 yaşından küçük olması da doğal bağışıklığın gelişimsel immatüritesi, cildin idrar ve gaitayla uzun süreli temasına neden olan bez kullanımı ve yakınmaların anlatılamaması ve ağrının lokalize edilememesi gibi nedenlerle bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (6).

Pediyatrik febril nötropenik hastalarda yüksek risk olarak değerlendirilen genellikle atağa özgül olan klinik bulgulardır. Bunlar 1. Pnömoni, 2. Ağır mukozitin eşlik etmesi, 3. Kompanse veya dekompanse şok belirtileri, 4. Dehidratasyon, 5. Hipotansiyon, 6. Solunum sıkıntısı veya yetmezliği, 7. Majör bir organ sisteminin yetmezliği şeklinde sayılabilir (1).

Mukozit, mukozal ülserasyon, kusma ve diare, mukokutanöz bariyer tahribatı nedeniyle enfeksiyon riskini arttırır. CRP'nin 90 mg/L (normal aralık olarak 0-5 mg/L alındığında)'den yüksek, trombosit sayısının $50.000/mm^3$ 'ten düşük ve mutlak monosit sayısının $100/mm^3$ 'den düşük olması da febril nötropenik hastalarda yüksek enfeksiyon riskiyle ilişkilendirilen laboratuvar parametrelerindedir (7).

Riskle ilişkili laboratuvar belirteçleri ile ilgili bugün için bir fikir birliği bulunmamaktadır ve CRP, IL-6, IL-8, tümör nekroz faktörü- α , interferon- γ ve diğerleri ile ilgili araştırmalar devam etmektedir ve bu belirteçler için de, günümüzde hala sınır değerler belirlenememiştir (7)

Mevcut risk sınıflaması hematopoetik kök hücre nakli (KİT) yapılmış daha ağır kemik iliği supresyonu olan hastaları, direkt olarak düşük-risk değerlendirmelerinin dışında bırakmaktadır. Ayrıca erişkin rehberlerinden farklı olarak çocuklarla yapılan çalışmalarda, hangi hastaların komplikasyon riskinin daha yüksek olduğunu tahmin etmekte nötropeni süresinin uzunluğunun tahmini yerine trombositopeni veya lökopeninin derinliği daha çok incelenmiştir (1).

Farklı pediyatrik popülasyonlarda, tam olarak valide edilmiş risk sınıflaması şemaları üzerinde fikir birliği sağlanabilmiş değildir. Bu nedenle de bu risk değerlendirmelerine göre önerilebilecek daha etkili veya güvenilir olduğu gösterilen tek bir risk tahmini şeması da bulunmamaktadır (1). Ayrıca pediyatrik febril nötropeni

komplifikasyonu gelişebilecek hastaları tanımlamak için valide edilmiş herhangi bir şema da bulunmamaktadır .

Pediyatrik febril nütropeni hastalarında düşük riskle ilişkilendirilen bazı faktörler (1,7):

1. Solid tümör olması,
2. AML dışındaki hematolojik malignansiler,
3. 39°C'den düşük ateş,
4. ANS'nin 1000/mm³ veya daha fazla olması,
5. Eşlik eden başka bir hastalığın olmaması,
6. Radyolojik pnömoni kanıtı bulunmaması,
7. Hastaneye ulaşımı kolay ve günlük ayaktan takip edilebilir olmak,
8. Beklenen nütropeni süresinin 7 günden kısa olması

şeklinde sıralanabilir (4,8).

2.5. HEMATOLOJİK MALİGNANSİLİ FEBRİL NÖTROPENİK ÇOCUĞA YAKLAŞIM

Febril nütropeni hem hematolojinin hem de enfeksiyon hastalıklarının en önemli acillerindendir ve oldukça yüksek mortaliteye sahiptir (1,3,7). Mortalite oranları bazı hematolojik malignansilerde %11'e, solid tümörlerde de %5'e kadar ulaşabilmektedir (7). Kanıtlanmış bakteriyemisi olan hastalarda Gram-negatif bakteriyemide %18, Gram-pozitif bakteriyemide % 5'e kadar çıkabilen mortalite oranlarıyla prognoz, genel popülasyona göre daha kötüdür (7,8).

Bu nedenle febril nütropenik bir hastayla karşılaşıldığında en hızlı şekilde kültürler alınarak, vakit kaybetmeden ampirik antipsödomonal etkinliği de olan antimikrobiyal tedavi başlanması gerekmektedir.

2.5.1 Ampirik Antibiyotik Tedavisi

Günümüzde, pediyatrik yüksek riskli febril nütropeni vakalarında antipsödomonal bir β -laktam veya antipseudomonal etkinliği olan bir karbapenemle monoterapi önerilir (AI) (1). İkinci bir Gram-negatif etkili ajanı veya glikopeptidi (vankomisin) eklemeyi klinik olarak stabil olmayan, dirençli bir enfeksiyondan şüphelenilen hastalar veya yüksek dirençli patojen oranlarına sahip merkezler için

saklamak bugün için kabul edilen yaklaşımdır (BI) (1). Dördüncü kuşak sefalosporin olan sefepim de febril nötropenik çocuklar için uygun bir başlangıç tedavi seçeneği olabilir (1, 17). Gram-pozitif veya dirençli Gram-negatif enfeksiyon olasılığı düşünülüyorsa seftazidimin tek başına kullanılmasından kaçınılmalıdır (18). Ampirik antibiyotik seçimleri merkezin mikrobiyal direnç paternlerinin ışığında yapılmalıdır. Monoterapi, yüksek direnç oranlarına sahip merkezlerde uygun olmayabilir. Tedavinin 24-72. saatinden sonra ateşi devam eden ancak klinik olarak stabil olup, klinik bulguları düzelme eğiliminde olan çocuklarda başlangıç tedavisinde değişiklik yapılması tercih edilmemektedir (CI) (1). Bununla beraber, yeterli klinik düzelmesi olmayan veya klinik olarak stabil olmayan çocuklarda ise ampirik antibiyotik tedavisinin Gram-negatif, Gram-pozitif ve anaerob bakterileri kapsayacak şekilde genişletilmesi önerilmektedir (CI) (1).

2.5.2. Düşük Riskli Febril Nötropenik Çocuklarda Tedavi

Düşük riskli febril nötropenik çocuklarda eğer çocuk bu yolla uygulanan antibiyotiği güvenilir bir şekilde alabileceyse, çok yakın günlük takip edilebileceyse oral antibiyotik uygulaması düşünülebilir (BII) (1). Düşük riskli febril nötropenik hastalarda tedavinin başlangıcından itibaren 24 saat içinde başlanan parenteral ve oral tedaviyi karşılaştıran prospektif pediatrik çalışmalarda kullanılan oral ajanlar tek başına florokinolon (yedi çalışma, n=851), florokinolon ve amoksisilin-klavulanat birlikte (üç çalışma, n=159) ve sefiksim (bir çalışma, n=45) olmuştur (19). Oral antibiyotik uygulanan 676 çocuk arasında tedavi başarısızlığı (tedavi değişikliği dahil) açısından herhangi bir fark bulunmamış ve hiç enfeksiyon-ilişkili ölüm olmamıştır.

Çoğunlukla ekonomik ve sosyal sorunlar nedeniyle hastaların hastaneye ulaşmasında ve tedaviye uyumda güçlüklerle karşılaşılacağından düşük-riskli pediatrik febril nötropenik hastaların ayaktan takibi ülkemiz koşullarında uygulanabilir görünmemektedir.

2.5.3. Febril Nötropenide Başlangıç Değerlendirmesi

Febril nötropenik hastanın ilk değerlendirmesinde; mutlaka çok iyi öykü alınmalı, enfeksiyonun kaynağını belirlemek için tam bir fizik muayene yapılmalı ve

gerekli değerlendirme tetkikleri yapılmalıdır. Fizik muayene günlük olarak tekrarlanmalıdır (7).

2.5.4. Febril Nötropenide Başlangıç Değerlendirme Tetkikleri

Başlangıçtaki ateş, enfeksiyöz olmayabilir veya etken bakteriyel, viral ya da daha az sıklıkla diğer patojenlerle ilişkili olabilir. İlk değerlendirme belirti ve bulgulara yönelik yapılmalıdır. Ancak nötropenik hastalarda, belirti ve bulguların belirgin olmayabileceğini, hatta başlangıçta hiç gelişmeyebileceğini de akılda tutmak gereklidir (7).

2.5.4.1. Tam kan sayımı ve Biyokimya

Başlangıç laboratuvar tetkikleri; periferik yaymayla birlikte, tam kan sayımı (CBC) ve serum kreatinin, kan üre azotu, elektrolitler, karaciğer enzimleri ve total bilirubini içermelidir (AIII) (7).

2.5.4.2. Kan kültürü

Febril nötropeni değerlendirmesinde kan kültürü alınması mutlaka gereklidir. Kemoterapi alan kanserli çocukların büyük çoğunluğunun bir santral venöz kateteri (SVK) mevcuttur. Bu çocukların değerlendirmesinde SVK'nın tüm lümenlerinden yeterli miktarda kan kültürü alınması önemlidir. Ancak, SVK ile birlikte periferik kan kültürlerinin de alınması konusu tartışmalıdır. Hematolojik malignansili ve /veya KİT yapılmış erişkin ve çocuk hastalarda eş zamanlı periferik ve santral venöz kateter kültürlerinin değerlendirildiği yedi çalışmada tek başına periferik kan kültürleriyle tespit edilen bakteriyemi oranı %13'tür (1).

Kan kültürü hacmi, seçilen besiyeri tipi, ekim yapılan kan kültürü şişesi sayısı ve kültür sıklığı gibi çok sayıda değişken kan kültürü sonuçlarını değiştirebilir (20). Yeterli hacimde kan alınması önemlidir ve sıklıkla özellikle de çocuklar ve bebeklerden uygun şekilde alınmamaktadır. Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) rehberleri eğer varsa santral venöz kateterin her bir lümeninden ve periferik bir venden olacak şekilde en az iki kan kültürü alınmasını; SVK yoksa iki ayrı periferik venden iki ayrı kan kültürü alınmasını önermektedir (AIII) (7). Kan kültürü hacimlerinin ise ağırlığı 40 kg'dan az olan hastalarda toplam kan hacminin

(genellikle ~70 ml/kg) %1'inden daha azıyla sınırlandırılması önerilmiştir (CIII) (7). Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (ESCMID)'nin rehberinde de özellikle mantarların da tespitini kolaylaştırmak için tek bir seferde 3 (2-4) adet olmak üzere, en az 2 set halinde, toplam hacim olarak erişkinler için 40-60 ml, 2kg'nin altındaki çocuklar için 2-4 ml, 2-12 kg çocuklar için 6 ml ve 12-36 kg çocuklar için 20 ml kan kültürü alınması önerilmektedir (21). Zamanlama olarak da birinin hemen ardından başka venlerden diğer kan kültürlerinin alınması önerilmektedir (7).

Amerika Klinik Onkoloji Derneği tarafından Eylül 2012'de pediatrik yaş grubuna yönelik yayınlanan son febril nütropeni rehberi febril nütropenin başlangıcında SVK'nın tüm lümenlerinden kültür alınmasının kanıt düzeyi olarak CI, eş zamanlı periferik kan kültürü alınmasını CII kanıt düzeylerinde önermektedir (1). Bu öneri, periferik kan kültürü almanın ağırlı, zahmetli olması ve kontaminasyon sıklığı nedeniyle zayıf olarak önerilmektedir. Ancak, yukarıda da belirtmiş olduğumuz diğer klavuzlarda periferik kan kültürü alınması daha kuvvetle önerilmektedir. Pediatrik klavuzda, öneri; periferik kültürler tanıdaki klinik yararı net olmasa da, kateter-ilişkili enfeksiyonlara tanı konabilmesi için ilk değerlendirmede kateter kültürüyle eş zamanlı alınması şeklindedir (AIII) (1).

2.5.4.3. İdrar Tetkiki ve İdrar Kültürü

Çocuklarda febril nütropenin başlangıcında rutin idrar tetkiki ve kültürü tartışmalıdır. Nütropenik hastanın, idrar tetkikinde lökosit görülmeyebilir ve çocukların semptomları yeterince ifade edemeyeceği akılda tutulmalıdır. Bu nedenle idrar kültürünün sadece semptomu ve anormal idrar tetkiki olanlarla sınırlanması, çocuklarda kabul gören bir uygulama değildir. Nütropenik olmayan kanserli hastalarla karşılaştırıldığında (%68) piyüri nütropeni süresince sadece %4 hastada bulunmuştur (1). Bu nedenle, tedaviyi geciktirmeyecek şekilde ve tedaviye başlamadan önce idrar kültürü alınmasını öneren görüşlerde bulunmaktadır (CII) (1).

2.5.4.4. Akciğer Grafisi

Önceki yıllarda, akciğer grafisi pediatrik febril nütropenin ilk değerlendirmesinin bir rutini olarak kabul edilmekteydi, çünkü nütropenik çocuğun

pnömoni klinik belirti ve bulgularını immün sistemi normal olan bir çocuktan daha düşük oranda gösterme eğiliminde olduğuna inanılmaktaydı (1). Rutin akciğer grafisinin değerini araştıran bazı çalışmalarda asemptomatik bir çocukta pnömoni sıklığının %5 veya daha az olduğu, akciğer grafisi çekilmeyen asemptomatik çocuklarda önemli istenmeyen klinik sonuçlarla karşılaşılmadığı gözlenmiştir (22,23). Bu nedenle öykünün şüpheli olduğu durumlar dışında sadece semptomatik çocuklarda rutin akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir (BI) (1).

2.5.5. Febril Nötropenide Persistan Ateş Durumunda Değerlendirme

Tetkikleri

Ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanan febril nötropenik çocuğun ateşinin persistan seyretmesi durumunda 4- 7. günlerde çoğunlukla ampirik veya preemtif tedavi protokollerine uygun olarak antifungal tedavi eklenmesi yaygın olarak kabul gören yaklaşımdır. Bu hastalarda invazif fungal enfeksiyon (İFE), özellikle de invazif aspergilloz (İA) ve invazif kandidiyaz riski yüksektir (1).

4- 7 günlük ampirik antibiyotik tedavisine rağmen ateşi devam eden veya tekrarlayan nötropenik çocuklarda tam fizik muayenenin tekrarlanması, enfeksiyon odağı olabilecek mümkün olan her bölgeden kültür alınması, İFE'ye yönelik tanısal tetkikler yapılması ve uygun ampirik antifungal tedavi başlanması önerilmektedir (AI) (1).

2.5.5.1.Kültürler

Hematolojik malignansili hastalarda, en yüksek mortaliteye sahip olan IA'nın kesin tanısı için küfün kültürde izole edilmesi ve histolojik olarak gösterilmesi gereklidir. Altın standart olan doku biyopsisi sıklıkla çok invazif kabul edilmektedir ve hematolojik malignansili ve KİT yapılmış hastalarda kanama veya sekonder enfeksiyon ile komplike olabilme riski taşımaktadır. Çok-merkezli bir retrospektif çalışmada çoğunlukla steril olmayan solunum yolu sıvılarından (balgam, BAL) alınan kültürlerinde aspergillus üretilen hastaların sadece %12'sinin IA kriterlerini karşıladığı tespit edilmiştir. Yüksek riskli hastalarda vakaların %50-65'inde, orta riskli hastaların %8-28'inde solunum yolu kültürlerinde aspergillus üretilmiştir ve IA bulgusu mevcuttur (24). Başka bir çalışmada invazif pulmoner aspergillozda (İPA)

solunum yolu kültürlerinin prediktif değerinin %40-100 olduğu bulunmuştur (21). Kesin tanımlı hastalarda bile balgam kültürleri negatif olabilir çünkü invazif pulmoner aspergilloz (İPA) esas olarak infiltratif ve organizma bronş ağacındaki hava sütununda büyümmez. Bununla birlikte solunum yolu kültürleri, kolonizasyonun tespiti de önem taşımaktadır, aspergillusla kolonizasyon kısa dönem sağkalımın azalmasına işaret edebilir, çünkü kolonize olan hastaların %12'si 3 ay içinde ölmüştür (24).

Aspergilloz tanısı kan kültürüyle nadiren konulabilir. Aspergillus normal şartlarda fungemi yapan bir küf mantarı değildir. Literatürde hematolojik malignansili hastalarda mikrobiyolojik olarak kabul edilebilir dökümantasyonu yapılan sadece 39 Aspergillus fungemisi vakası olduğu bilinmektedir (25). Aspergillus anjiyoinvazyon yapmasına rağmen fungemi yapmamaktadır. Genellikle anjiyoinvazyon sırasında damar lümeninde oluşan Aspergillus hif kitlesi, kan akımının gücü hifal kırılmaya yol açarak kitlenin dolaşıma katılmasına neden olana kadar kadar yerinde kalır. Sadece bu durumda gerçek anlamda olmasa da fungemi gerçekleşir. Bir kan kültürüyle bu düzensiz ve sık olmayan bir şekilde dolaşıma karışan kitlelerin yakalanma olasılığı çok düşüktür. *A.fumigatus*un kan kültüründe saptanmasındaki zorluk, bir kan örneğinde yakalanması daha olası olan diğer anjiyoinvazif filamantöz mantarların (örn. *Fusarium* türleri, *Scedosporium prolificans*, *Acremonium* türleri)'avantajlı sporlanma' denilen durumuna ters düşmektedir (26). Bu mantarlar tek hücreli sporlarını kan dolaşımına düzenli olarak bırakabilirler. Bu nedenle, avantajlı sporlanma gösteren *A.terreus*veya diğer mantarlar açısından pozitif bir kan kültürü mutlaka dikkate alınmalıdır.

İnvazif kandidiyazda duyarlılığı bakterilerle karşılaştırıldığında düşük olsa da özgüllüğü %100 olan kan kültürü halen tanıda altın standarttır. Kandida türleri sıklıkla doku tropizmi gösterdiğinden uzamış kandidemi olmaksızın derin organ tutulumu meydana gelebilir. Kan kültürü duyarlılığı tutulan derin organ sayısı ile orantılı olarak artar (<%30'dan %80'e) (27). Ayrıca küçük bebekler ve çocuklarda alınan kan kültürü hacminin çok az olması da duyarlılığı azaltmaktadır. Kan kültüründen kandida izolasyonu hiçbir zaman kontaminasyon olarak kabul edilmemelidir. Kemoterapi alan veya KİT yapılmış hematolojik malignansili pediatrik hastaların büyük çoğunluğunda bulunan santral venöz kateterler kandida

türlerinin yapışarak büyümesini ve konakçı savunma sisteminden korunmasını sağlayarak enfeksiyonu kolaylaştıran bir trombin örtüsü oluştururlar (27). Ayrıca, bazı kandida türleri (özellikle *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis*) kateter iç çeperinde immünolojik etkilerden ve antifungal ilaç etkisinden korunmalarını sağlayan bir biofilm tabakası da oluşturabilirler. Bu nedenle santral venöz kateterin varlığı hem bebeklerde hem de çocuklarda artmış kandidemi riski ile ilişkilidir ve kandidemi şüphesinde kateterin her lümeninden her gün, tekrarlayan (en az 2 set 3'er şişeye) kültürler alınması gereklidir (21).

2.5.5.2. Akciğer Grafisi

Hematolojik malignansili ve persistan febril nötropeni olan çocuklarda görüntüleme yöntemlerine dair veriler oldukça kısıtlıdır. İPA tanısında direkt akciğer grafisi bulguları özgül değildir. İPA direkt akciğer grafisinde tipik olarak çok sayıda, birleşerek daha büyük kitleler veya segmental veya subsegmental konsolidasyon oluşturan 1-3 cm'lik periferik nodüller şeklinde kendini gösterir, ancak bu bulgular sıklıkla erken dönemde tespit edilemez. Lober veya yaygın konsolidasyon sık bulgulardır. Direkt akciğer grafilerinin sıklıkla anormal olmasına karşın, bazı vaka serilerinde ölümden önceki haftada hastaların yaklaşık %30'unda direkt grafilerin normal bulunmuştur (28). Bir çalışmada pediatrik vakalara KİT yapıldıktan sonra ancak pulmoner fungal enfeksiyon tanısı sırasında genellikle bilateral (%66) ve alveoler veya nodüler (%74) infiltrasyonlar ve hastaların %22'sinde kaviter lezyonlar saptanmıştır (29). Hiler veya mediastinal lenfadenopati veya plevral efüzyon/kalınlaşma nadir görülmüştür.

2.5.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

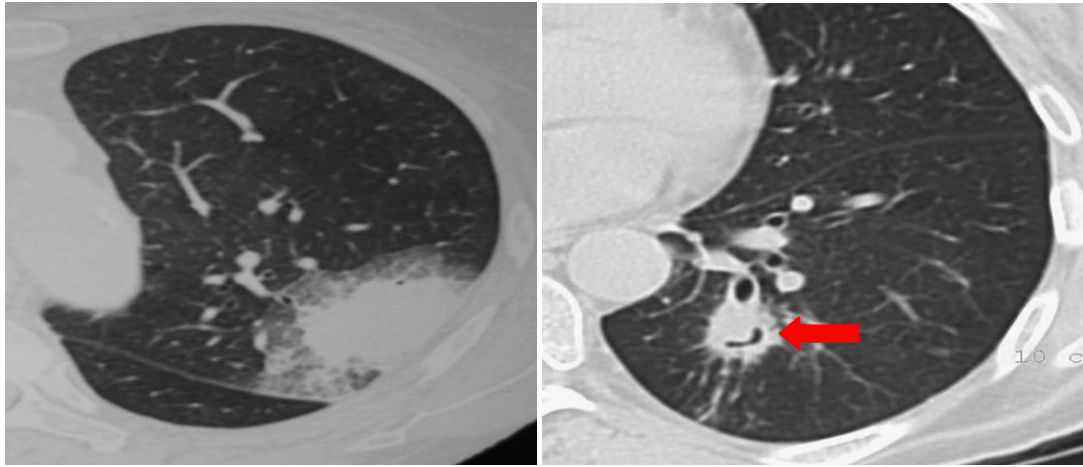
Toraks BT İPA'nın erken tanısında sıklıkla kullanılmaktadır, ancak sonuçlar genellikle yeterli oranda yönlendirici değildir ve destekleyici başka tanı testleri de gerekir. Çocukluk çağında yapılmış olan çalışmaların hiçbiri BT görüntülemenin antifungal tedavi için bekleme veya başlama kararı üzerindeki etkisini değerlendirmek üzere dizayn edilmemiştir.

Ayrıca İPA olan erişkinler ve çocukların BT görüntülemeleri arasında da farklar olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (30). Ancak toraks BT

görüntülemesi İPA tanısında halen temel bir radyolojik yöntemdir ve erken hastalık döneminde geleneksel akciğer grafileri ile karşılaştırıldığında çok daha duyarlı ve özgüdür (23,31). BT İPA için karakteristik ancak tanısız olmayan 'halo' işareti ve 'hava-hilal belirtisi'ni gösterebilir.'Halo' işareti erken dönemde bir nodülü çevreleyen sis veya buzlu cam alanı olarak ortaya çıkar, ilerleyen zamanda kaybolur ve klinikte İPA için hava-hilal işaretinden çok daha özgüdür (23, 32) (Şekil.2.1.A)

Ancak 'halo' işaretiyle birlikte pulmoner nodüller *Aspergillus* dışındaki fungal pnömoni etkenlerinden *Fusarium* türleri, *Scedosporium* türleri veya *Zygomycetes*, *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu bakteriyel pnömoni ve neoplastik ve enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalıklarda da görülebileceği akılda tutulmalıdır (32).

Hava-hilal işareti anjiyoinvazyona bağlı bir hemorajik nodüle ait opasitenin olduğu bölgede hilal şekilli bir radyolusen (hava ile dolu) alan olarak ortaya çıkar (Şekil 2.1 B).



Şekil 2.1. A. Toraks BT'de periferik yerleşimli bir konsolidasyon alanı etrafındaki halo işareti (soldaki şekil) **B.** Hava-hilal işareti (sağdaki şekil, kırmızı okun gösterdiği alan).

(Kaynak: Hidalgo A, et al. Correlation between high-resolution computed tomography and galactomannan antigenemia in adult hematologic patients at risk for invasive aspergillosis. *Eur J Radiol.* 2009;71:55-60.)

İnvazif pulmoner aspergillozlu hastalarda sıklıkla rastlanan diğer radyolojik bulgular; tek bir nodül (en erken radyografik işaret), lobar veya yaygın konsolidasyon, kama-şekilli infarktlar ve kavitasyondur (32). Diğer klinik ve konakçı

faktörleriyle birlikte, bu işaretlerin her biri İPA'yı düşündürebilir, ancak hiç birisi patognomonik olarak değerlendirilebilecek bulgu değildir. Hava- hilal işareti halo işaretinden daha sonraki dönemde ortaya çıkar. Hava-hilal işareti çoğunlukla nötropenik hastalarda görülmez, ancak birkaç hafta sonra nötrofillerin arttığı iyileşme döneminde gelişir (33,34). Hava-hilal işaretinin ortaya çıkması, nötropeninin süresiyle ilişkili değildir ve nodüller gibi küçük lezyonlardan ziyade konsolidasyon veya kitle gibi daha geniş lezyonların bulunduğu alanlarda gelişir. Nodül veya kitlelerin, kavitasyonu genel olarak hastaların %40'ında ortaya çıkar ve bozulmuş akciğer dokusu ve kenarını çevreleyen hava görünümünden oluşan bir kavite içi kitle görünümündedir (34).

Erişkin İPA vaka serilerinde hastaların yaklaşık %50'sinde kavitasyon ve %40'ında hava-hilal oluşumu tespit edilebilmektedir (34). Çocukluk çağında ise bulguların tespiti çok daha az oranda gerçekleşmektedir, bazı çalışmalar ise kavitasyon ve hava-hilal işaretinin daha sıklıkla daha büyük çocuklarda görüldüğü ve sıklıkla pulmoner İA olan daha küçük çocukların BT'lerinde görülmeyebildiğini öne sürmektedir (33, 35). Erişkinlerin aksine çocukların çoğunluğunda İFE'nin tipik radyolojik bulguları görülmez. Özellikle küçük çocuklarda (örn. < 5 yaş) İFE radyolojik bulguları çok sayıda nodül veya yumuşak kitleler ve kitle lezyonunu andıran infiltratlar gibi özgül olmayan bulgular şeklinde olabilir. On yıllık bir sürede ortalama yaşı 5 olan pediatrik hastaların değerlendirildiği bir derlemede çocukların sadece %25'inde küçük nodüllerin santral kavitasyonu mevcuttur ve hiçbir konsolidasyon alanında hava-hilal işareti gözlenmemiştir (36). Ortalama yaşı daha büyük olan çocukların toraks BT'sinde kavitasyon oranları %22-43 arasında değişmektedir (33, 34). Bu bulgular hastalığın radyolojik prezentasyonunun küçük çocuklardan ziyade daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde kavitasyon ve hava-hilal oluşumu ile birlikte, yaşa bağlı olduğunu göstermektedir. Bu durum, İPA'dan şüphelenilen çocukların BT'leri değerlendirilirken mutlaka göz önüne alınmalıdır.

Antifungal tedaviden bağımsız olarak, İPA'lı hastalarda yapılan seri BT görüntülemelerinde farklı bir şekilde başlangıçta lezyon sayı ve büyüklüklerinde artışı takiben lezyon büyüklüğünde bir duraklama meydana gelir ve zamanla geriler. Kaviter lezyonu olan erişkin hastalarda tam radyolojik iyileşmeye kadar geçen sürenin kaviter lezyonu olmayanlara göre 2,5 kat daha uzun (CI:1.3-5.7), ancak

yaşam şanslarının da çok daha fazla (8.4 kat; CI:1.07-176) olduğu bildirilmiştir (34). Seri BT görüntülemelerde kaviteğin ortaya çıkması (sıklıkla nötropeni düzeldiğinde, hava-hilal işaretinin görülmesiyle birlikte) hastanın iyileşmesini gösterebilir (35).

Rehberler tarafından, ateşi, 96 saatten uzun süren veya fokal klinik bulguları olan persistan febril nötropenik yüksek-riskli çocuklarda toraks veya semptomatik bölgenin BT'si gibi görüntüleme yöntemlerinin uygulanması önerilmektedir (BII) (1). Ayrıca, toraks BT'de özellikle daha küçük yaş grubunda İPA'ya ait tipik belirtiler sıklıkla mevcut olmadığından ve tersine yüksek riskli bir hastada atipik pulmoner infiltratlar bile invazif pulmoner fungal hastalık tanısını destekleyebileceğinden, bu durumlarda daha ileri tanısal incelemelerin yapılması ve küflere karşı etkili antifungal tedavinin başlanması önerilmektedir (BII) (1).

Bilgisayarlı tomografi kullanımı, radyolojik tanının duyarlılığını arttırmıştır. Örneğin, 1997'de Caillot et al. tarafından erişkin KİT alıcılarında yapılmış bir çalışmaya göre toraks BT kullanımı aspergillozun ortalama tanı zamanını 7 günden 1.9 güne kadar kısaltmıştır (35).

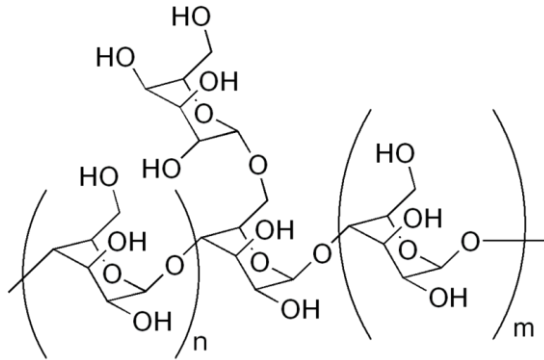
2.5.5.4. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

İPA tanısında Toraks MRG bulguları, BT bulguları kadar karakteristik değildir. Tipik MRG işareti 'hedef işareti' denen T_1 ağırlıklı görüntülerde kenardaki daha yüksek, kontrastlanması artmış, sinyal intensitesine göre merkezde daha düşük sinyal veren bir nodüler lezyon şeklindedir. Bu işaret hastalığın geç dönemini iyi bir şekilde gösterir (36). MRG daha çok serebral aspergilloz tanısı için tercih edilir ve santral sinir sistemi enfeksiyonunu göstermede, BT'den daha duyarlıdır. Bulgular sıklıkla bazal gangliyonlarda yerleşmiş, orta dereceli sinyal intensitesine sahip, kontrast tutmayan ve kitle etkisi olmayan çok sayıda lezyonu içerir (37). Kranial BT'de, bir ya da çok sayıda hipodens, iyi sınırlı lezyon şeklinde bulgu tespit edilir. Hemoraji ve kitle etkisi, sık görülmez, ancak nötrofil sayısı yeterli olan hastalarda bir yüzük şeklinde tutulum ve bunu çevreleyen ödem görüntüsü daha sıktır. Sinüs hastalığını değerlendirmede T2 ağırlıklı MRG görüntülerinde sinyal intensitesinde artış gözlenen bakteriyel sinüzitin aksine sinyal intensitesinde belirgin azalma görülür (37).

2.5.5.5. Galaktomannan (GM)

Fungal belirteçlerden GM fungal hücre duvarının bir komponentidir ve İA için ilk çalışılan antijen temelli testtir (36). Plazmada veya serumda, BAL'da ve beyin omurilik sıvısında (BOS)'ta bir çift sandviç enzim-bağlı immünosorbent (EIA) testi olan Platelia *Aspergillus* GM EIA (Biorad Laboratuvarları, Redmond, WA) ile tespit edilir (38-40).

Galaktomannan, invazif hastalıkta aspergillusun çoğalması ile birlikte salınan polisakkarit yapıda bir majör aspergillus hücre duvarı bileşenidir (Şekil 2.2) GM'nin serum düzeyleri deneysel olarak pulmoner aspergillozu olan hayvanların akciğer dokularındaki fungal yük ile korele bulunmuştur (41). İlk kez, 2009 yılı IDSA İA klinik uygulamalar rehberleri GM'nin İA'yı tespit etmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (42). Bugün gerek Amerika Birleşik Devletleri, gerekse Avrupa kaynaklı tüm klavuzlarda galaktomannan testinin tanısal amaçlı kullanımı önerilmektedir.



Şekil 2.2. Galaktomannanın Kimyasal Yapısı

Bunu tespit etmeye yönelik lateks aglütinasyonu da dahil ilk tanısal yöntemler düşük bir duyarlılığa sahipti (43). Bu nedenle ilk klinik kullanıma giren testler sonrasında, GM'nin tespiti için bir ikili sandviç EIA (enzim immünoassay) yöntemi geliştirilmiştir (44). Bu yöntem EB-A2 rat monoklonal antikoruyla çalışmakta ve GM molekülünün 1→5-β-D-galaktofuranozid yan zincirlerini tanıyarak, bağlanması esasına dayanmaktadır. Testin numerik olarak değerlendirilmesi, sonrasında, optik dansite indeks ölçümü ile yapılır. Bu testin,

hematoloji hastalarında, serum örneklerinde, 0.5 (optik dansite indeksi) eşik değeri alındığında, çok yüksek özgüllük ve duyarlılığı olduğu gösterilmiştir ve 2003 yılında Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration - FDA) tarafından, serumda 0.5'in eşik değeri alınarak kullanımı onaylanmıştır. Bu nedenle bu testte ≥ 0.5 değerler pozitif olarak alınmaktadır (39).

Tanıda, GM'nin kullanılması ile ilgili çalışmaların çoğunlukla retrospektif olması, kanıtlanmış vaka sayılarının kısıtlılığı, çalışma popülasyonunun heterojenitesi ve vaka tanımlarındaki farklılıklar ve örtüşmeler nedeniyle, çalışmalar arasında karşılaştırmaların istenilen şekilde yapılmamasına neden olmuştur (34, 43-45). Otopsi çalışmaları, hematolojik malignansili hastalarda, invazif fungal enfeksiyonun yarısından fazlasının, hasta kaybedilmeden farkedilemediğini ve ancak postmortem tanımlanabildiğini göstermiştir (46,47).

Galaktomannan EIA, en iyi hematolojik malignansi ve KİT yapılmış hasta gruplarında çalışılmıştır. GM EIA'nın, İA için hem duyarlılık hem de özgüllüğü bu popülasyonlardaki enfekte ve nötropenik erişkinler için yüksek bulunmuştur. 2004 yılında, Marr KA et al. tarafından yapılmış derlemede, GM EIA'nın erişkinlerdeki aspergillozda duyarlılık, özgüllük, pozitif-tahmini değeri ve negatif-tahmini değerleri sırasıyla %71 ila %100, %85 ila %100, %54 ila %100 ve %97 ila %99 olarak bildirilmiştir (48).

Yirmi yedi çalışmadan oluşan 2006 tarihinde yayınlanmış olan meta-analizde kanıtlanmış invazif aspergilloz vakalarında GM için %71 duyarlılık ve %89 özgüllük bildirilmiştir (49). Aynı meta-analizde kanıtlanmış İA'lı hematolojik malignansili hastalar için GM'nin duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %70 ve %92; KİT alıcılarında %82 ve %86 olarak bildirilmiştir. Yine kanıtlanmış İA'lı erişkinlerde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %62 ve %87 bulunurken, sadece çocukların alındığı çalışmalarda duyarlılık %89 ve özgüllük %85 olarak belirlenmiştir. Çocuklarla ilgili veri sağlayan çalışma sayısı (sadece 2 adet) erişkinlerden çok daha az sayıdadır (50, 51). GM prognozla da iyi bir korelasyon göstermektedir (52, 53). Bazı veriler seri GM ölçümlerinin İA'lı çocuklarda ve erişkinlerde tedavi etkinliğinin izlenmesinde de kullanılabileceğini öne sürmektedir (54, 45). Bununla beraber, 2010 tarihli IDSA rehberleri antifungal tedavinin süresinin sadece GM'nin serumdan temizlenmesiyle

değil, klinik ve radyolojik bulguların da düzelmesiyle belirlenmesini önermektedir (7).

GM EIA'nın performansını etkileyen faktörler arasında; hasta popülasyonunun nötropenik olmaması, çok yüksek bir eşik değeri (1.0 veya 1.5) belirlenmesi, yavaş büyüyen *Aspergillus* türleriyle (örn. *A.terreus*), küflere etkili antifungal tedavi kullanımı ve kronik granüloematöz hastalık varlığı gibi faktörler sayılabilir (7, 21, 55, 56, Tablo 2.3).

GM *Aspergillus*'un yanında *Penicillium* türleri tarafından da büyüme esnasında üretilmektedir. Ayrıca, piperasillin/tazobaktam ve amoksisilin/klavulanat'ın intravenöz formunun, ilaç kesiminden sonra 5 güne kadar, sürebilen yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği de gösterilmiştir (57-59). Erişkinlerle karşılaştırıldığında çocuklarda GM EIA kullanımında daha yüksek yanlış-pozitiflik oranları bildirilmiştir (57-59). İA olan erişkin ve çocuklarda yanlış-pozitiflik oranları sırasıyla %3 ila %10 ve %10 ila %44 olarak bildirilmiştir (60). Çocuklarda yüksek miktarda GM içeren süt ve tahıllar beslenmenin önemli bir parçası olduğundan, özellikle anne sütü ve süt bazlı mamalarla beslenen bebeklerde ve bağırsaklarında anne sütünden gelen *Bifidobacterium bifidum* ile yaygın şekilde kolonizasyon olması nedeniyle yenidoğanlarda GM EIA testlerinde, yanlış pozitiflik erişkinlerden daha sık görülebilmektedir. Ayrıca GM ısıya dirençli bir moleküldür ve besinlerden sterilizasyon yoluyla temizlenemez. Bu nedenle, özellikle, kemoterapi sonucu ağızdan başlayarak tüm gastrointestinal sistemde gelişebilen mukozal lezyonlar (mukozit) nedeniyle diyetteki GM, daha yüksek oranlarda, kana geçerek yanlış pozitif sonuçlara da yol açabilir. *Penicillium* türleri, *Alternaria* türleri ve diğer mantarlar varlığında ve bakteriyemisi olan hastalarda da GM pozitifliği görülebilmektedir (1,7, 60). Tablo 2.3 ve Tablo 2.4'te GM EIA test performansını etkileyen faktörler ve yanlış-pozitiflik nedenleri sıralanmıştır.

Tablo 2.3. GM EIA Testi Performansını Etkileyen Faktörler (21)

Epidemiyolojik faktörler
Hasta popülasyonu
Örnekleme yöntemi
Pozitiflik tanımı
İnvazif aspergillozun tanımı
İnvazif aspergillozun prevalansı
Eşik değer
Laboratuvar deneyimi
Biyolojik faktörler
Enfeksiyon bölgesi
Enfeksiyon etkeni <i>Aspergillus</i> türleri
Enfeksiyon bölgesindeki mikroçevre (besinler, oksijen desteği, Ph)
Antifungal ajanlara maruziyet
Salınan GM'nin moleküler yapısı
Altta yatan hastalık ve immün süpresyonun derecesi
Böbrek klirensi, karaciğer metabolizması
GM antikorlarının varlığı
Örneğin saklanma koşulları
Örneğe uygulanan ön işlem prosedürü

Tablo 2.4. GM Yanlış-Pozitifliği Nedenleri (60)

Bazı beta-laktam antibiyotiklerin eş zamanlı kullanımı
Piperasillin/tazobaktam
Amoksisilin/klavulanat
Ampisilin
Aspergillus dışındaki İFE etkeni başka mantar türleriyle çapraz-reaksiyon
<i>Penicillium marneffe</i>
<i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Cryptococcus neoformans</i>
<i>Trichosporon</i> türleri
Nakledilen veya antiglobülin serumuyla çapraz-reaksiyon
Siklofosamid
Mukozit
Bebekler- Süt bazlı diyet veya soya proteini içeren beslenme desteği
Yenidoğanlar – <i>Bifidobacterium bifidum</i> ile kolonizasyon

Günümüzde, IDSA rehberleri yüksek-riskli hastalardaki İA'nın erken ve invazif olmayan bir şekilde tanısı için GM EIA'nın BT ile birlikte kullanımını önermektedir (7). Testin seri olarak, en yüksek risk dönemlerinde (nötropeni veya aktif GVHH varlığında) haftada iki kez yapılması önerilmektedir (7). Aynı şekilde 2011 Avrupa 4. Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı (ECIL 4) rehberine göre serum GM hematolojik malignansili veya KİT yapılmış çocuklarda İA için tarama testi olarak kullanıldığında, testin, erişkinlerdekine benzer bir duyarlılık ve özgüllük profiline sahip olduğu bildirilmiş ve kullanımı önerilmiştir (60). Mevcut pediatrik verilerin bazı kısıtlılıklarına rağmen (eşik değer, pozitiflik tanımı vs. gibi özellikleri tanımlayan çalışmalar arasındaki geniş varyasyonlar) İA'nın erken tanısı için İFE açısından yüksek risk taşıyan çocuklarda her 3-4 günde bir serum GM'nin prospektif izlemine yapılması önerilmektedir (AII) (1). Çocuklar için optimum serum GM eşik değeri iyi tanımlanmamışsa da, ECIL rehberi serum örneklerinde optik dansite indeks değeri 0.5'in eşik değer olarak kullanılmasını desteklemektedir (BIII) (60).

Çocuklarda literatürde 2012 yılı sonuna kadar, serum GM'yi değerlendiren 7'si prospektif 10 çalışma (7, 61- 66) bulunmaktadır. Bu çalışmalar hematolojik malignansileri olan ve KİT yapılmış çocuklarda seri GM testlerinin 'tarama' şeklinde haftada bir veya iki kez uygulandığı çalışmalardır. Bu çalışmalarda 20 ile 347 arasında hasta, en az 413 en fazla da 2376 örnek alınmıştır. Bu çalışmaların amaçları immün yetmezlikli çocuklarda GM testinin İA tanısında performansını ve tanısal değerini araştırmaktır. Serum GM doğru-pozitif sonuçları %0-100 arasında değişmekle beraber kanıtlanmış veya olası İA olan ≥ 10 hastanın olduğu 4 çalışmaya bakıldığında doğru-pozitif sonuç oranları %28-92 (median %71,5) arasındadır. Doğru-negatif sonuç oranları ise %22-100 arasında değişmekle birlikte ≥ 10 kontrolün olduğu 7 çalışma değerlendirildiğinde doğru-negatif sonuç oranları %49-100 (median %88,5) arasındadır.

Bununla beraber, güncel İFE kriterlerini kullanan ve yeterli bireysel bilgi sağlayan 5 çalışmanın sonuçları bir erişkin metaanaliz verileriyle karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllük oranlarının çocuklarda ve erişkinlerde birbirine benzer olduğu gözlenmiştir. Erişkinlerde duyarlılık %73 (%95CI 0,46-0,61), özgüllük %90 (%95CI 0,88-0,92), çocuklarda benzer şekilde duyarlılık % 76 (%95CI 0,62-0,87) ve özgüllük %86 (%95CI 0,68-0,95) bulunmuştur (60).

Serum GM tayininin esas yararlarından biri, klinik durum da uyumluysa pozitif bir sonucun kesin olmasa da yüksek olasılıkla İA tanısını desteklemesi ve invazif işlem ihtiyacını azaltmasıdır. Serum GM tayininin diğer bir yararı ise, sürveyans amacıyla yapıldığında, pozitif bir sonucun tespit edilmesi, tek başına tanısal olmasa da altta yatan bir İFE varlığını düşündürerek erken tanı şansını vermesi ve erken toraks BT gibi ek bir değerlendirme gerekliliğini göstermesidir (7).

2.5.5.6. (1,3)-Beta-D-glukan (BDG)

(1,3)- β -D-glukan fungal hücre duvarının bir bileşenidir ve GM'nin aksine normalde mantar hücresinden salınmaz. Türe veya cinse özgü değildir, ancak *Aspergillus* türleri, diğer küfler, *Kandida* türleri ve *Pneumocystis* dahil geniş bir fungal tür spektrumunda bulunmaktadır. Bununla beraber, mukor türleri, rhizopus türleri, *Lichtemia* türleri, *Cryptococcus neoformans* ve *Blastomyces dermatitidis*'in hücre duvarı, göreceli olarak az miktarlarda BDG içerdiğinden, bu organizmaların neden olduğu enfeksiyonların, BDG testi (G-test) ile güvenilir şekilde tespit edilemesi beklenmez. Deniz atnalının endolenfinde bulunan bir koagülasyon faktörü olan faktör G, BDG'nin yüksek duyarlılıktaki doğal bir belirleyicisidir (67). G-test *Aspergillus*, *Kandida* ve diğer mantarları tespit eder ancak mantarın türlerinin tanımlamasında yönlendirici olmaz. Bazı hastalarda, sadece hastalığın ileri döneminde pozitif sonuç verir.

İnvazif kandidiyazlı erişkinlerde 60 pg/ml sınır değeri alındığında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %70 ve %87 olarak bulunmuştur (68). BDG ve GM'yi karşılaştıran bir çalışmada her ikisi içinde duyarlılık, özgüllük, negatif ve pozitif tahmini değerler benzer bulunmuştur ve iki testin kombinasyonu duyarlılık ve negatif tahmini değerleri etkilemeksizin özgüllüğü ve pozitif tahmini değeri %100'e yükseltmiştir (69). Bugün için, literatürde, çocukluk çağı hastalarında, İFE tanısında BDG'nin değeri, kullanımı ve pozitif olarak kabul edilebilecek sınır değerleri konusunda yeterli veri yoktur.

2.5.5.7. DNA Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

İnvazif fungal enfeksiyon tanısı için çoğunlukla PCR bazlı çeşitli moleküler tayin yöntemleri tasarlanmıştır ve güvenilirlikleri ile ilgili çalışmalar devam

etmektedir. ‘Light Cycler SeptiFast®’ sistemi (Roche) kan kültürlerinde bakteriler ve mantarların tespit etmek için kullanılan PCR bazlı bir ticari kittir. Çalışmalar bazı kandidemi vakalarının bu yöntemle tespit edilebildiğini bildirmiştir, ancak vaka sayıları çok sınırlıdır ve bugüne kadar yayınlanmış olan klavuzların hiçbirisinde kullanımı yönünde, öneride bulunulmamıştır. Bir meta-analizde bazı PCR tekniklerinin duyarlılık ve özgüllükleri %85’in üzerinde bulunmuştur (70). Bazı çalışmalarda, İA için yüksek riskli hasta grubunda, serum PCR’ın negatif tahmini değeri %100 bulunmuştur (1). Bugün literatürde yer alan çalışmaların tamamı, araştırma merkezinde geliştirilmiş olan primerler ile yapılmış olan çalışmalar olduğu için, klinik kullanıma yönelik önerilerde bulunulmadan önce PCR-bazlı tekniklerin birbirlerine uyumlu hale getirilmesi, validasyonu ve sonuçlarının analizi gerekmektedir.

Yüksek riskli hematoloji hastalarında GM, PCR ve BDG’yi karşılaştıran 2005 yılında yapılmış bir çalışma GM testi için ard arda iki pozitif sonuç kullanılmasının yüksek riskli hematoloji hastalarında İA’yı öngörmede en duyarlı test olduğunu göstermiştir (69).

2.5.5.8. Bronkoalveoler Lavaj (BAL)

Bronkoalveolar lavaj, şüpheli İPA vakalarında, serum GM testi ve radyolojik tetkiklerden daha invazif bir işlemdir. Aspergillus türleri sıklıkla BAL sıvısında galaktomannan EIA testi veya kültürle tespit edilebilir (39). Böyle bir bulgu pozitif bir serum GM EIA testi, klinik ve radyolojik sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde İPA tanısını kuvvetlendirmek için kullanılabilir. GM EIA, İPA şüphesi olan hastalarda BAL sıvısında kullanılmaktadır ve BAL sıvısında serumdan daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (39). Ancak, bu şekilde kullanım henüz rutin olarak kabul görmemiştir. Histolojik olarak kanıtlanmış İPA hastalarında BAL örneklerinin tanısal sonuçları değerlendirildiğinde duyarlılığı değişken ve yaklaşık olarak %40-50 (%0-67) bulunmuştur (39). Bir diğer ifade şekli ile, yüksek riskli hastada negatif bir BAL örneği İPA olasılığını ekarte ettirmemektedir.

2.6. İFE TANI KRİTERLERİ

İFE tanısındaki altın standart tanısal testler histolojik inceleme ve kültür için invazif işlemler gerektirir (71). Bu agresif işlemler, hastaların sitopenileri veya kritik durumları nedeniyle sıklıkla uygulanamamaktadır. Bu nedenle, kesin tanı sıklıkla mortalite öncesinde veya mantar proliferasyonu yaygın hale gelmeden konulamamaktadır ve bu dönemden sonra tedavinin genellikle yararı çok kısıtlı kalmaktadır (72, 73).

Bu tanısal engelin üstesinden gelmek için, klinisyenler objektif klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik kriterlere dayanarak olası ve muhtemel İA tanısını koymaya çalışmaktadır. Ancak, standardizasyonun olmaması her zaman merkezler arasındaki verilerin karşılaştırılmasını engellemiştir (73). ‘Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group ‘(EORTC/ MSG) 2008 yılında kanser hastalarında ve kemik iliği nakli yapılmış hastalarda invazif fungal enfeksiyonun standart tanımlarının yapılarak güncellenmesini sağlamıştır (74). Tanımlar kanserli ve hematopoetik kök hücre nakil alıcısı immün yetmezlikli hastalarda gelişen İFE’nin tanısında üç olasılık düzeyi belirlemiştir: 1.Kanıtlanmış (proven) İFE, 2.Kuvvetle muhtemel (probable) İFE,3.Muhtemel (possible) İFE.

2.6.1. Kanıtlanmış (proven) invazif fungal enfeksiyon

Tanı için hastalık bölgesinden alınmış bir doku örneğinin histolojik incelemesi veya kültürü (steril materyal veya kan) ile mantarın gösterilmesi gereklidir (74). *Cryptococcus neoformans* söz konusu olduğunda, BOS’ta kapsüller antijenin tespiti veya BOS’un Çini mürekkebi ile boyanmasında pozitif sonuç vermesi kanıtlanmış kriptokokkoz tanısı için yeterli bulunmaktadır (Tablo 2.5) (74).

2.6.2. Kuvvetle muhtemel (probable) invazif fungal enfeksiyon

Tanı için üç kriterin karşılanması gereklidir. Bunlar risk altındaki hastaları tanımlayan bir konakçı faktörü, hastalık durumuyla uyumlu klinik belirti ve bulgular ve kültür ve mikroskopik analiz yanında antijen tayini gibi indirekt testleri de içine alan mikolojik kanıtlardır (Tablo 2.5), (74). Konakçı faktörleri, risk faktörleri olmayıp, akkiz İFE maruziyeti olabilecek hastaların tanınmasını sağlayan

özelliklerdir. Bunlar yakın zamanda >10 gün süreli nötropeni (<500 nötrofil/mm³) öyküsü olması, allojenik kök hücre nakli yapılmış olması, solid organ nakli yapılmış olması, bağ doku hastalıkları, uzamış steroid kullanımı (en az 0.3 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri, >3 hft süreyle), T hücre baskılayıcıları olan siklosporin, TNF- α blokörleri, kalsinörin inhibitörleri, anti-lenfosit antikorları veya nükleozid analoglarıyla immün süpresif tedavi (önceki 90 gün boyunca) ve kalıtsal ağır immün yetmezlik (Kronik Granülomatöz hastalık veya SCID [Ağır Kombine İmmün Yetmezlik]) kapsamaktadır (Tablo 2.5) (74).

Klinik kriterlerden solunum yollarıyla ilgili olanlar; toraks bilgisayarlı tomografisinde halo işaretiyle beraber olan veya olmaksızın, yoğun, iyi sınırlı lezyonlar, hava-hilal işareti veya kaviteden birinin bulunması, bronkoskopide (B/S) trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar gibi trakeobronşit bulgularının görülmesi, görüntülenen sinüzitle birlikte göze yayılan, ağrı dahil akut lokalize ağrı, siyah eskarlı nazal ülser veya paranazal sinüslerden orbita dahil kemik bariyerlere yayılma gibi bulgulardan en az birinin olmasıdır. Merkezi sinir sistemi (MSS) İFE tutulumu ile ilgili kriterler ise kraniyel görüntülemelerde fokal lezyonlar ve MRG veya BT'de meningeal tutulum bulgularından birinin bulunmasıdır (74). Yaygın kandidiyaz için tanı kriterleri ise önceki 2 haftadaki kandidemi epizodunu takiben karaciğer veya dalakta küçük, hedef-benzeri abseler (öküzgözü lezyonları) veya oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudalardan en az birinin bulunmasıdır (Tablo 2.5)(74).

Mikolojik kriterler içinde küflerle gelişen İFE tanısı için kullanılan direkt testler balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırça veya sinüs aspiratlarında sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür ile küfe ait fungal yapılar görülmesi veya kültürde bir küf (Aspergillus, Fusarium, Zygomycetes, Scedasporium türleri) üretilmesidir. İndirekt testler, antijen veya hücre duvarı bileşenlerinin belirlenmesini içerir. Aspergillozda plazma, serum, BAL veya BOS'ta GMEIA ile tespit edilmeside bu grup içerisinde yer alır. Ayrıca kriptokokkoz ve zigomiçetes dışındaki İFE ise serumda BDG tayiniyle belirlenebilir (Tablo 2.5) (74).

2.6.3.Muhtemel (possible) invazif fungal enfeksiyon

Bu tanıya ise uygun konakçı faktörlerine sahip ve İFE ile uyumlu yeterli klinik kanıt olan ancak herhangi bir tanısal mikolojik desteğin olmadığı durumlar dahil edilmiştir (Tablo 2.5) (74).

Tablo 2.5. İFE Tanı Kriterleri (74)

Kanıtlanmış (Proven) İFE : Aşağıdaki kriterlerden en az birisi (+)
1.Steril materyalin histopatolojik/sitopatolojik/direkt mikroskopik incelemesinde fungal yapılar görülmesi
2.Steril materyalin kültüründe fungus elde edilmesi
3.Kan kültüründe fungus üretilmesi
4.BOS'ta Kriptokok antijeni saptanması
KuvvetleMuhtemel (Probable) İFE: Bir konakçı faktörü, bir klinik kriter ve bir mikolojik kriter (+)
<i>Konakçı faktörleri</i>
1.Yakın zamanda >10 gün süreli nötropeni (<500 nötrofil/mm ³) öyküsü
2.Allojenik kök hücre nakli alıcısı olmak
3.Uzamış steroid kullanımı (en az 0.3 mg/kg/gün prednison eşdeğeri, >3 hft süreyle)
4.Siklosporin, TNF- α blokörleri, mononükleer antikörler veya nükleozid analoglarıyla tedavi (önceki 90 gün boyunca)
5.Kalıtımsal ağır immün yetmezlik (Kronik Granümatöz hastalık veya SCID (Ağır Kombine İmmün Yetmezlik))
<i>Klinik kriterler</i>
1.Alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE): BT'de şu 3 işaretten biri olması: a.Halo işaretiyle beraber veya değil,yoğun, iyi sınırlı lezyonlar b.Hava-hilal işareti c.Kavite
2. Trakeobronşit: B/S'de trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar görülmesi
3. Sinüzal enf: Görüntülenen Sinüzit + şu 3 işaretten en az 1'inin olması a.Akut lokalize ağrı (göze yayılan ağrı dahil) b.Siyah eskarlı nazal ülser c.Paranazal sinüslerden orbita dahil kemik bariyerlere yayılma
4. MSS enf: Şu işaretlerden 1'i varsa: a. Görüntüleme de fokal lezyonlar b.MRG veya BT'de meningeal tutulum
5.Yaygın Kandidiyaz: Önceki 2 haftadaki kandidemi epizodunu takiben şu durumlardan en az 1'inin olması: a.KC veya dalakta küçük, hedef-benzeri abseler (öküz gözü lezyonları) b.Oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudalar
<i>Mikolojik kriterler</i>
1. Direkt test (sitoloji/direkt mikroskopi/kültür): Balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırça veya sinüs aspiratlarında şunlardan 1'i ile küf (mold) gösterilmiş olması: a.Küfe ait fungal yapılar görülmesi b.Kültürde bir küf üretilmesi (aspergillus,fusarium,zygomiçetes..)
2. İndirekt testler (antijen/hücre duvarı bileşenlerinin belirlenmesi): Aspergilloz: Plazma, serum, BAL veya BOS'ta GM antijeni tespit edilmesi Kriptokokkoz ve zigomiçetes dışındaki İFE: Serumda β -D-glukanın tespit edilmesi
Muhtemel (Possible) İFE: Bir konakçı faktörü ve bir klinik kriter (+), mikolojik kriter (-)

Mikrobiyolojik bulguların katkısıyla, yanlış-pozitif sınıflamaların sayısı azalarak yukarıdaki vaka tanımlarının özgüllüğü arttırabilir. Ancak ne yazık ki, özellikle İA'da vücut sıvılarının kültürünün tanısasal katkısı düşüktür ve her zaman invazif hastalık, kolonizasyon ve kontaminasyonu ayırt ettiremez. Bu nedenle yeni tanısasal yaklaşımlar dolaşan GM gibi fungal antijenler/belirteçler veya metabolitlerinin tayinine odaklanmıştır (74).

2.7. FEBRİL NÖTROPENİK HASTALARDA OLASI İFE ETKENLERİ

Febril nütropenik hastalarda, bakteriyel enfeksiyonların tedavisindeki gelişmeler nedeniyle özellikle uzamış nütropeni durumu (> 10gün) olan hastalarda fungal enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi daha büyük önem kazanmıştır. Fungal enfeksiyonlar uzamış nütropeni durumu olan hastalarda % 9-31 sıklıkta meydana gelen süper-enfeksiyonun önemli bir nedenidir (75).

Hematolojik malignansili çocuklarda en sık görülen İFE etkenleri birinci sırada kandida ve ikinci sırada aspergillus türleridir.

İnvazif kandidiyaz etkeni olarak daha önceleri *Candida albicans* en sık izole edilen tür iken, günümüzde non-albikan kandida türleri (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C.krusei*, *C.glabrata*) daha sık izole edilmektedir (76). Enfeksiyonların paternindeki bu değişiklik kısmen flukonazol gibi oral antifungallerin yaygın olarak profilaktik kullanımına bağlı olabilir (76).

Zygomycetes, Scedosporium ve Fusarium türlerinin etken olduğu fırsatçı enfeksiyonlar daha nadirdir. Histoplasma, Cryptococcus ve Coccidioides gibi mayalar da nadiren nütropenik hastalarda primer enfeksiyon veya reaktivasyon hastalığına yol açabilirler. *Pneumocystis jirovecii* de kanserli çocuklarda majör bir fungal patojendir (77).

Hematolojik malignansili çocuklarda İFE insidansı akut miyeloblastik lösemide (AML) % 8.8-15, akut lenfoblastik lösemide (ALL) % 5.9-18.5, allojenik kemik iliği nakli (KİT) yapılanlarda % 8.1-15.2, otolog KİT yapılanlarda %3'tür (78-81).

İFE hematolojik malignansili hastalarda yüksek mortalite nedenidir. İFE mortalite hızı Türkiye'de % 4.7, başka ülkelerde % 20-48.2 bulunmuştur (1). Mortalite oranları invazif kandidiyaz için % 30-71, invazif aspergilloz için ise % 60-

88'dir (81). Bu nedenle bu enfeksiyonların erken, hızlı ve uygun ajanlarla tedavi edilmesi şarttır.

2.7.1.İnvazif Aspergilloz

2.7.1.1.Mikrobiyolojik Özellikler

Konidialardan meydana gelen, septalı hifler oluşturan bir küf olan aspergillusun yaklaşık 185 farklı türü tanımlanmışsa da sadece 20 türünün insanlarda hastalığa neden olduğu bilinmektedir (82). *Aspergillus fumigatus* en sık rastlanan İA etkenidir, ikinci sırada *Aspergillus flavus* yer alır. Daha nadir etkenler *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus nidulans*'tır. *Aspergillus* türlerinin konidiaları (sporları) havada bulunur, inhalasyon yoluyla alt solunum yollarına geçerler ve immün yetmezlikli kişilerde invazif enfeksiyona neden olabilirler. Konakçıda aspergillus karşı korunmayı makrofajlar ve nötrofiller sağlar. İnvazif enfeksiyondan korunmak için her ikisinin de fonksiyonel olması gereklidir. *Aspergillus* karşı ilk savunma, alveoler makrofajlar tarafından oluşturulur. Kalan diğer pulmoner makrofajlar aspergillus konidialarının akciğerden temizlenmesinden sorumludur. İnhale edilen konidia atılamazsa invazif *Aspergillus* hifini oluşturur ve toksik reaktif oksijen radikallerinin salınmasıyla nötrofiller tarafından öldürülmeye duyarlı hale gelir. Çok fazla sayıda konidiaların makrofajları alt etmesi ve makrofaj konidiasidal aktivitesinin kortikosteroidlerce baskılanması sonucu nötropenik konakçı hastalık geliştirebilir. Hiflerin invazyonu vasküler tromboz, doku infarktı ve koagülasyon nekrozuna neden olabilir (83). Özellikle *A. fumigatus* immün yetmezlikli hastalarda kolonizasyon ve invazif hastalık oluşturmada çok başarılıdır. *A.fumigatus*'u başarılı bir saprofit ve fırsatçı patojen yapan bazı özellikler vardır. Otuz yedi santigrad derecede çoğalabilmesi ve ısıya dayanıklı olması nedeniyle insan vücut sıcaklığında, canlı kalarak hastalık geliştirebilir. Konidialar küçüktür (2,5-3 µm çapında) ve uzun süre havada asılı kalarak, akciğer alveollerinin derinliklerine kadar ulaşabilirler. Sağlıklı bireylerce, solunduğunda doğal immün sistemin fagositik hücreleri tarafından temizlendiğinden nadiren zararlı etki yaparlar. *Aspergillus*un virulans faktörleri arasında proteazlar, toksinler, hemolizinler, melanin pigmentleri ve diğer gen ürünleri bulunmaktadır (83).

İnvazif aspergillus enfeksiyonu olan vakaların çoğu, sino-pulmoner sistemi tutar (%59). Daha nadir olarak, aspergillus türleri bağırsaktan veya deriden geçerek gastrointestinal veya cilt enfeksiyonuna neden olabilirler. *Aspergillus fumigatus* invazif ve kronik aspergilloz ile giden klinik hastalığın büyük çoğunluğundan özellikle pulmoner, sinüs ve santral sinir sistemi enfeksiyonundan sorumludur. İzole sinüs hastalığı *A. niger* ve *A. flavus* tarafından da oluşturulabilir. Aspergillus kültürlerinde amfoterisin-B'ye dirençli *A. terreus*, İA vakalarının izolatlarının %3'ünü oluşturmaktadır ve bu tür kolonize hastalarda değil, invazif hastalığı olan vakalarda bulunmaktadır (82-84).

2.7.1.2.Klinik Özellikler

İnvazif aspergillus enfeksiyonunun klinikte en sık formları akut invazif pulmoner aspergilloz, akut invazif rinosinüzit, serebral aspergilloz ve yaygın hastalıktır.

2.7.1.2.1.İnvazif Pulmoner Aspergilloz

İmmün yetmezlikli olmayan bireylerde, akciğerlerdeki savunma sistemi yardımıyla, invazyon engellenebilirken, immün yetmezliklilerde invazif enfeksiyon oluşturur. En çok, immün yetmezlikli olan bireylerde gelişen aspergillus enfeksiyonu, en az belirti ve bulgu gösteren ve en hızlı ilerleyenlerdir (29). İPA'nın ilk semptomları özgül değildir ve bronkopnömonidekine benzerdir. En sık semptomu, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen ateştir, ki bu steroid alan hastalarda, steroide bağlı olarak ateş cevabı baskılanacağı için çok belirgin olmayabilir. Diğer semptomlar; kuru öksürük, solunum güçlüğü (özellikle yaygın hastalıkta), plöretik göğüs ağrısı (küçük pulmoner enfarktlara bağlı) veya hemoptizidir. Hemoptizi, ilk ortaya çıktığı dönemde ölümcül olabilir. İPA tedavi edilmezse ciddi hipoksi ve pnömonik konsolidasyon gelişebilir. Sonunda solunum yetmezliği, çoklu organ yetmezliği ve ölüm kaçınılmazdır (34).

2.7.1.2.2.Akut İnvazif Rinosinüzit

Kulak ağrısı veya akıntısı, yüzde, sinüs bölgesinde ağrı veya şişlik, nazal septum veya mukozada lokalize solukluk, burun kanaması, burun tıkanıklığı, burun

kanaması, orbital şişlik veya baş ağrısı ile kendini gösterebilir. Detaylı muayene yapılmadığında sıkça atlanabilir. En sık maksiller, daha sonra etmoid, sfenoid ve frontal sinüsler tutulur (36). Kan akımının azaldığı, duyarsız alanlar, yüzey düzensizliği veya ülserasyonu veya siyah renkte nekrotik odakları saptamak için dikkatli bir rinoskopik muayene gereklidir. Tedavi açısından önemli bir zorluk ise tedavilerinin farklılığı nedeniyle zigomikozla aspergillozun tanısal ayrımının yapılmasıdır.

2.7.1.2.3.Serebral Aspergilloz ve Yaygın Hastalık

Aspergillozun, hematogen yolla yayılım yerleri; böbrekler, kemikler (osteomyelit), beyin, kalp (endokardit), dalak, karaciğer, tiroid ve gözlerdir (endofthalmit). Hastalığın en sık hematogen yayılım yeri santral sinir sistemidir (%40) (85). Patogenezinde ekstrakraniyal bir odaktan, en sık da akciğerlerden hematogen yayılım veya sinüsler yoluyla doğrudan yayılımın yer aldığı düşünülmektedir. Aspergillus hifleri anjiyoinvaziftir ve arterleri tromboze ederek beyin abseleri (genellikle multipl abseler şeklindedir), infarktlar ve nöbetlere neden olurlar. KİT yapılmış hastaların % 58'inde beyin absesi etkeni aspergillustur ve bunların % 87'sinde eş zamanlı pulmoner enfeksiyon da mevcuttur (86). Beyin abselerinin klasik belirtilerinden baş ağrısı, bulantı ve kusma vakalarının %10'undan azında bulunabilirken, bilinç değişikliği, konfüzyon, hemiparezi ve kraniyal sinir felçleri gibi belirtiler daha sık görülmektedir. Aspergillus vaskülopatisine bağlı infarktla uyumlu olan kortikomeduller bileşkedeki lezyonların merkez bölgesindeki kortikal damarların genişlemesi sıklıkla serebral aspergilloz için ayırıcı bir işarettir (86). Kesin tanı için beyin biyopsisi gereklidir ancak bu hastaların sıklıkla belirgin koagülopatileri de olduğundan tanısal operasyona alınması uygun olmamaktadır.

2.7.1.3.Epidemiyoloji

İnvazif aspergillus, immün yetmezlikli bireylerin çoğunda gelişebilen fırsatçı bir enfeksiyondur (87). İA allojenik kök hücre nakli yapılan hastaların %8-15'inde, solid organ nakli yapılanların %5-15'inde görülmektedir (88) .

İnvazif aspergillus özellikle de sitoredüktif veya miyeloablatif tedavi alan ağır immün yetmezlikli bireylerde güvenilir tanı koymadaki zorluklar nedeniyle önemli

bir morbidite ve mortalite nedenidir (89). Ayrıca immün yetmezlikli hasta sayısındaki artışa paralel olarak günümüzde İA'nın insidansı ve yükü de artmıştır (7, 21, 60, 90,91). Artan yüksek doz kemoterapi uygulamaları ve antilenfosit antikorları gibi immün süpresif ajanların kullanımı nedeniyle İA insidansı son yıllarda bazı merkezlerde %30'a kadar çıkmıştır (92-96). İA KİT alıcılarında enfeksiyöz nedeni ölümlerin en önemli nedenidir ve bu hastalardaki nozokomiyal pnömoninin % 36'sında *Aspergillus* etken olduğu ve atfedilen mortalitenin %95 olduğu gösterilmiştir (89).

1990 ve 1998 yılları arasında hem allojenik (%5'ten %12'ye artış) hem de otolog (%1'den %5'e artış) KİT alıcılarında İA insidansında ve 1995'ten sonra *A.fumigatus* dışındaki türlerin insidansında artış (%18'den %34'e artış) gözlenmiştir (97). İA'ya bağlı ölümlerde 1980 ve 1996 yılları arasında %357 artış olduğu bildirilmiştir (97). İA tanılı KİT alıcılarında İA geliştirme riskinin allojenik KİT yapılanlarda otolog KİT yapılanlardan 12.8 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (98). Günümüzde hematolojik malignansili hastalarda İA insidansı genel olarak bölgesel epidemiyolojik faktörlere ve altta yatan durumlara bağlı olarak değişmekle birlikte allojenik KİT yapılmış hastalarda en yüksek (% 25) ve AML (%10-15) ve ALL'de (%5-10) daha düşüktür (7).

2.7.1.4.Risk Faktörleri

Hematolojik hastalığı olan bireylerde İFE için iki önemli risk grubu ortaya çıkmaktadır. Birinci grup nütropenin derinliği ve süresinin invazif küf enfeksiyonları riskini belirlediği nütropenik hastalardır. Bunlar akut lösemi indüksiyon rejimlerini alan, özellikle de relapsı olan veya reindüksiyon rejimleriyle tedavi edilen refrakter malignansi durumu olanlar, uzamış kemik iliği aplazisi olan aplastik anemi, hematopoetik KİT için hazırlama rejimini takiben gelişen nütropeni gibi durumları içerir. Beklenen nütropeni süresinin 10 günden uzun olması yüksek risk oluşturur. İA riski nütropenin ilk 3 haftasından sonra günde % 1, 5 haftasından sonra günde %4-5 artmakta ve nütropeni süresi 34 günü aşınca insidansın %70'e ulaşmaktadır (99). İkinci grup, GVHH olan veya T-hücreleri azaltılmış vericilerden allojenik KİT yapılmış olan hastalar hem fırsatçı fungal hem de viral enfeksiyonlar açısından yüksek risk altındadırlar. Ayrıca KİT yapılan

hastalarda HLA antijen uyumsuzluğu arttıkça, örneğin aile dışı bir bireyden yapılan allojenik nakilde, İA riski artmaktadır (100-103). Allojenik hematopoetik KİT 'in potansiyel bir komplikasyonu olan GVHH'nin İA için bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (7,60,104-108). GVHH geliştiğinde genellikle yüksek doz kortikosteroidlerle (örn. prednizon) tedavi edilir ve takrolimus veya siklosporinle devam edilir. Ağır akut GVHH tedavisinde yüksek dozda (≥ 2 mg/kg/gün)vesıklıkla 30 gün veya daha uzun süre kullanılan kortikosteroidler (prednizon) veya diğer immünsüpresif tedavi de İA için iyi tanımlanmış risk faktörleridir (1,7).

Başta allojenik nakil yapılan hastalarda olmak üzere tüm hematolojik malignansili nötropenik hastalarda 96 saatten daha uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen dirençli ateş olması, nötropeninin ağır olması, tahmini nötropeni süresinin 10 günden uzun olması (persistan nötropeni), santral venöz kateter, mukozit ve ateşin 4. gününde artmış CRP İFE için artmış riskle ilişkilendirilmektedir (1,7).

Artmış İA riskiyle ilişkili diğer durumlar KİT'i takiben lenfosit engrafmanının olmaması, eşlik eden sitomegalovirus (CMV) hastalığı, solunum yolu viral enfeksiyonu, hiperglisemi, sitotoksik kemoterapi, önceki antibiyotik tedavisi ve *Aspergillus* kolonizasyonudur (105-109). Artmış İA riski olan diğer hasta popülasyonları solid organ nakil alıcıları, kronik granülomatöz hastalık, miyelodisplastik sendrom, aplastik anemi, altta yatan kronik akciğer hastalığı (örn.astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı [KOAH], amfizem), AIDS veya diğer immün yetmezlik durumları veya sendromlarıdır (1,7,110).

Çocuklarda İA risk faktörlerini araştıran az sayıda pediatrik çalışma bulunmaktadır. Allojenik KİT yapılmış (%4.5) ve AML (%4) olan çocuklarda İA insidansı en yüksektir ve özellikle AML olan çocuklarda İA insidansı ALL olan çocuklarınkinden anlamlı derecede daha yüksektir (relatif risk, 5.6; %95 güvenlik aralığı, 4.6-7.0) (Tablo 2.6)(110).

Tablo 2.6. Pediatrik Kanser Hastaları ve KİT Yapılmış Hastalarda Hastalığa Göre İFE Risk Sınıflaması (1)

Risk Sınıflaması	Hasta Popülasyonu
Yüksek risk (\geq % 10)	Akut Myeloblastik Lösemi Tekrarlayan Akut Lösemiler Allojenik KİT
Düşük risk (\leq %5)*	Akut Lenfoblastik Lösemi** Non-Hodgkin Lenfoma Otolog KİT
Sporadik *	Pediatrik Solid Tümörler Beyin Tümörleri Hodgkin Lenfoma

*Düşük ve sporadik risk hiç risk olmamasıyla eşdeğer değildir.

**Protokol ve ek risk faktörlerine bağlı olarak İFE riski %10'a çıkabilir.

2.7.2. İnvazif Kandidiyaz

2.7.2.1. Epidemiyoloji

Kandidanın, 200'den fazla tanımlanmış türü arasından genel olarak, sadece 12 tanesinin çocuklarda hastalık yaptığı bilinmektedir. Bu türler: *C.albicans*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.glabrata*, *C.krusei*, *C.lusitaniae*, *C.stellatoidea*, *C.kefyr*, *C.pseudotropicalis*, *C.dublinskiensis*, *C.intermedia* ve *C.guilliermondii* (111). *Candida albicans* çocuklarda en sık izole edilen türdür. Yapılan çalışmalarda yenidoğanlarda %66, KİT yapılmış pediatrik hastalarda %54 oranlarında izole edilmiştir (112). Ancak kandidanın neden olduğu vakaların oranı bazı merkezlerde %80'den %29'a düşmüştür. Buna rağmen, *C.albicans* halen diğer türlere göre daha yüksek oranda organ hasarı ve mortaliteye neden olan tür olmayı sürdürmektedir (113). *Candida parapsilosis*, hem yenidoğanlarda, hem de çocuklarda, giderek önemi artan bir kandidiyaz etkenidir. Diğer kandida türlerine göre daha az virulandır ve daha düşük mortaliteyle ilişkilidir. *C.glabrata* ve *C.krusei* daha az sıklıkta izole edilir ancak flukonazole dirençli olduklarından önem arz ederler. Pediatrik yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalara göre kandida türleri nozokomiyal enfeksiyonların en sık ikinci, bazı verilerde de üçüncü nedenidirler (114). Pediatrik

yaş grubunda mortalitesi %16-28 arasında değişmektedir (115). Nonalbikan kandidaların sıklığı günümüzde giderek artış göstermektedir.

2.7.2.2. Klinik Özellikler

Kandidemi:Kandidanın kan kültürlerinden izole edilmesidir. İmmün yetmezlikli, nütropenik çocuklarda, kandidemi bakteriyemiden ayırt edilemez ve sıklıkla antibiyotik tedavisine rağmen devam eden ateş ile kendini gösterir. Ortaya çıkan belirti ve bulgular özellikle bebeklerde özgül değildir ve sessizdir, ve vücut ısısı düzensizlikleri, letarji, apne, hipotansiyon, solunum sıkıntısı, abdominal distansiyon ve beslenme intoleransını içerir (116). İmmün yetmezlikli hastalarda belirti ve bulgular kandidemi periyodlarını takiben organlara yayılım (MSS, renal, hepatik) sonucu ortaya çıkabilir. Kandidemi süresi uzadıkça yayılım riski artar ancak yayılım tek bir kan kültürü pozitifliğinde bile meydana gelebilir (116).

Meningoensefalit: Bebeklerde kandidemi vakalarının yaklaşık olarak %15’inde bulunur. Hematolojik malignansili çocuklarda kandida meningoensefaliti ve kandidemi insidansı erişkinlerden daha yüksektir (%11’e karşı %1). Kandida meningoensefaliti sıklıkla granülomlar, parenkimal abseler ve vasküitle sonuçlanır. Sıklıkla BOS bulguları tanımlayıcı değildir. MSS komplikasyonları obstrüktif hidrosefali, kalsifikasyonlar ve trombozu içerir. MSS tutulumundan şüphelenildiğinde kraniyal USG veya BT ile değerlendirilmelidir (116).

Renal ve İdrar Yolu Enfeksiyonları: İzole kandidüri, böbrek toplayıcı sistemlerinde fungal çökeltiler ve renal parenkim tutulumu olabilir. Renal hastalık piyelonefrit, kreatinin artışı, hipertansiyon, böğürde kitle veya fungal mycetomaya bağlı akut üriner obstrüksiyon ile kendini gösterebilir (117). Ağır immün yetmezlikli hastalarla birlikte anatomik obstrüksiyonları, idrar yollarında konjenital anomalileri ve idrar stazına neden olan nörojenik mesanesi olan çocuklar da kandida enfeksiyonu için risk altındadır. Kandidürisi olan hastalara gölge vermeyen ekojenik odaklar ve parenkimal infiltrasyon açısından renal USG yapılmalıdır. Sistemik antifungal tedavi sıklıkla yeterlidir, ancak USG bulguları sebat edebilir (117).

Göz tutulumu: Kandidanın neden olduğu göz enfeksiyonları koryoretinal enfeksiyonlar veya nadiren lens abseleri ile sonuçlanabilir (118). Endoftalmit ve artmış ağır ROP riski nedeniyle kandidemisi olan term veya terme yakın doğmuş

bebekler de dahil tüm bebeklere oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Koryoretinitte sistemik antifungal tedavi yeterliyken, lens tutulumunda cerrahi gerekebilir.

Hepatosplenik kandidiyaz (Kronik dissemine kandidiyaz): Semptomları arasında bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, hepatomegali veya splenomegali vardır. En sık hematolojik malignansili hastalarda görülmekle birlikte kandidemi riski olan herhangi bir hastada da görülebilir (119). Daha çok immün fonksiyonun düzelmesinden sonra ortaya çıkar. Hastaların sadece %20'sinde kan kültürleri pozitifdir ve tanıda altın standart biyopsidir (119).

Kandidemide etkilenebilen diğer organlar kalp (endokardit, %5), kemikler ve eklemlerdir. Yenidoğan kandidemisinde kraniyal ve abdominal USG, göz muayenesi ve ekokardiyogram yapılmalıdır. Diğer pediatrik yaş gruplarındaki kandidemide ise dikkatli MSS muayenesi, ekokardiyogram ve göz muayenesi yapılmalıdır (119).

2.7.2.3.Risk Faktörleri

Pediatrik hastalarda invazif kandidiyaz riskini arttıran faktörler aşağıda sıralanmıştır (120,121):

1. Kandidanın gastrointestinal sistemde, ciltte ve endotrakeal kolonizasyonu,
2. Geniş spektrumlu antibiyotik (özellikle son 7 günde geniş spektrumlu sefalosporin veya karbapenem) kullanımı,
3. Hiperglisemi,
4. Gastrik asiditeyi azaltan ilaç (H₂ reseptör blokörleri, proton pompa inhibitörleri) kullanımı,
5. Her tür immün yetmezlik (bebeklerde prematürite en önemli risk faktörü),
6. Nötrofil fonksiyonu veya sayısında bir bozukluğa yol açan primer (kronik granümatöz hastalık) veya sekonder (sitotoksik kemoterapi) immün bozukluklar,
7. Santral venöz kateter varlığı,
8. Kortikosteroid (hidrokortizon ve deksametazon) kullanımı,
9. Cerrahi geçirme (özellikle abdominal cerrahi).

2.7.3. İnvazif Hyalohifomikoz ve İnvazif Faohifomikoz

Hyalohifomikoz etkenleri aspergillus türleri, *Fusarium*, *Pseudoallescheria boydii* türleri kompleksi, *Paecilomyces*, *Chrysosporium*, *Penicillium* gibi küflerdir. Bu ajanların dokulardaki görünümü ve enfeksiyonlarının klinik prezentasyonları İA'ya benzerdir (122). İA'ya benzer şekilde sinüzit, akciğer enfeksiyonu, lokalize abseler, MSS enfeksiyonu, cilt ve cilt altı doku enfeksiyonu, osteomyelit, keratit ve yaygın enfeksiyon yaparlar. *Fusarium* enfeksiyonları bu etkenler arasında en sık görülendir (122). *Fusarium* tipik olarak bir hastalık spektrumuna neden olur: Toksin aracılıklı hastalıklar, lokal invazif hastalık ve yaygın fusarioz. Fungemi (yaygın enfeksiyonun %50-60'ı), cilt lezyonları ve çoklu organ tutulumu ile karakterizedir. *Fusarium* fungemi yapan tek küftür. Bu enfeksiyonun karakteristik cilt lezyonları sıklıkla merkezi nekrotik maküler veya papülerdir ve sıklıkla ekstremitelerdedir (123). Yaygın fusarium enfeksiyonu sıklıkla ölümcüldür. Antifungal tedaviye rağmen mortalite hızları %60-100 arasındadır.

Faohifomikoz etkenleri *Bipolaris*, *Alternaria*, *Scedasporium prolificans*, *Exophiala*, *Exserohilum*, *Cladosporium*, *Curvularia*, *Cladophialophora*, *Scopulariopsis* ve diğerleridir. Bunlar çocuklarda nadiren enfeksiyona yol açmaktadır (124).

2.7.4. İnvazif Mukormikoz

Mukormikoz etkenlerinin düz, septasız veya nadiren septalı dik açıyla dallanan kurdele-benzeri hifleri vardır. Etken organizmalar olan *Mucorales* sınıfına ait *Mucoraceae* ailesinin üyeleri olan *Rhizopus*, *Mucor*, *Actinomucor*, *Rhizomucor* ve *Apophysomyces* insanlarda hastalık yaptığı iyi bilinen etkenlerdir. Klinikte rinoserebral ve pulmoner enfeksiyonlar en sık prezentasyon şeklidir. Diğer sık klinik özellikler gastrointestinal, cilt ve MSS tutulumunu da kapsayan yaygın enfeksiyondur. Pulmoner mukormikozda klinik prezentasyon özgül değildir ve Aspergillus gibi diğer anjiyoinvazif küflerin yaptığı pnömoniye benzerdir (125,126). Mukormikoz anjiyoinvaziftir ve sıklıkla nekrotik bir lezyonla ani bir başlangıç ve bunu izleyen hızlı ve agresif medikal ve cerrahi tedavi gerektiren ölümcül bir dönemle karakterizedir.

Mukormikozun erken tanısı başarılı tedavi için gereklidir ancak zordur çünkü kan kültürleri nadiren pozitifdir ve nadiren enfekte dokulardan kültür alınır. Mikroskopik olarak mukormikoz ajanları *Aspergillus* tanılabilir ancak sadece hif parçalarının tanımlandığı histopatolojik örneklerde ayırım yapmak güç olabilir (126).

2.8. İFE'DE PROFİLAKSİ VE TEDAVİ

İnvazif fungal enfeksiyonların, ciddiyeti ve erken tanıdaki zorluklar nedeniyle, antifungal profilaksi kullanımı ve nonspesifik klinik bulgulara (örneğin dirençli ateş) dayalı antifungal tedavinin modifikasyonu 1980'lerde yüksek riskli hastaların yönetiminde temel bir yaklaşım haline alarak günümüzde de devam etmektedir. İFE'lerin önlenmesi ve tedavisi için dört genel yaklaşım bulunmaktadır. Bunlar antifungal profilaksisi, ampirik tedavi, preemtif tedavi ve gösterilmiş enfeksiyonun tedavisidir (127).

2.8.1. Antifungal profilaksi

Profilaksi antifungal ajanların, İFE için risk faktörlerinin varlığı temel alınarak, uygulanan bir önleme stratejisidir. KİT alıcılarına ve yüksek riskli olarak değerlendirilen bireylere antifungal profilaksisi verilmesi önerilmektedir. 2011 yılı ECIL-4 rehberinde yüksek riskli pediatrik lösemi hastalarında ve KİT yapılmış pediatrik hastalarda primer antifungal profilaksi önerilmektedir (BII) (ECIL-4). KİT yapılmış hastalar için engraftmana kadar nötropenik dönem boyunca flukonazol (AI), itrakonazol (BI) veya lipozomal amfoterisin B (L-AmB) (BII), engraftman sonrasında Graft-Versus Host Hastalığı (GVHH) geliştirse itrakonazol (CII), posakonazol (BI) veya vorikonazol (BI); lösemi hastaları için ise flukonazol (CI), itrakonazol (BI), lipozomal amfoterisin B (BII) ve posakonazol (BI, 12 yaşından büyük çocuklar için) önerilmektedir (60).

2.8.2. Ampirik Antifungal Tedavi

Ampirik antifungal tedavi klasik olarak genellikle 4-7 gün süren, antibakteriyel tedaviye yanıt vermeyen, persistan ateş temel alınarak, bir antifungal tedavinin başlanması veya verilmekte olan tedavinin değiştirilmesi olarak tanımlanır. Ampirik antifungal tedavi tanımı gereği İFE olan ve olmayan hastalar arasında

ayırım yapmaz (127), olasılığın göreceli olarak yüksek olduğu durumda tedavinin başlanması olarak değerlendirilebilir.

Nötropenik ve daha önce belirtilen kriterlere göre İFE açısından yüksek riskli çocuklarda, nedeni bulunamayan ve 96 saatten uzun süredir uygulanan geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, persistan veya tekrarlayan ateş durumunda, ampirik antifungal tedavi başlanması rehberler tarafından önerilmektedir. (CI, (1)) , (BII, (60)).

Dirençli febril nötropenik çocuklarda, ampirik antifungal tedaviyi değerlendiren prospektif çalışmalarda; (1) ekinokandinlerden kaspofunginin lipozomal amfoterisin B (L-AmB) kadar etkili, L-AmB'nin amfoterisin B deoksikolattan (AmB-D) biraz daha fazla etkili ve AmB-D'nin etkinliğinin çocuklarda bu endikasyonda kullanım lisansı olmayan amfoterisin B koloidal çözeltisine (ABCD) benzer olduğu gözlenmiştir (1). Bu sonuçlar, erişkinlerle yapılan daha büyük vaka sayılarını içeren çalışmalarla uyumludur (128,129).

Sonuç, olarak tüm yaşlardaki çocuklarda, ampirik antifungal tedavide, kaspofungin (1. gün 70 mg/m², sonra 50 mg/ m²/gün) veya lipozomal amfoterisin (L-AmB) (1-3 mg/kg/gün) kullanılabilir ([AI],1,60). Ancak AmB-D sınırlı kaynakların mevcut olduğu durumlarda bir alternatif olarak düşünülebilir. Taşikardi, hipokalemi ve ters etkiler nedeniyle tedavinin bırakılması gibi durumlar değerlendirildiğinde kaspofunginin L-AmB'den,; nefrotoksisite ve hipokalemi yan etkileri değerlendirildiğinde L-AmB'nin AmB-D'den daha iyi tolere edildiği; ABCD'nin AmB-D'den daha az nefrotoksik olduğu ancak daha fazla infüzyon-ilişkili yan etkileri olduğu gözlenmiştir (1).

2.8.3. Preemptif antifungal tedavi

Preemptif antifungal tedavi 4-7 günlük geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinden sonra, ateşi devam eden, ancak klinik olarak stabil olan hastalardan sadece İFE'ye dair klinik, radyolojik veya laboratuvar (örn. GM veya PCR pozitifliği) bulgularından herhangi biri bulunanlara antifungal tedavi başlanması, bu bulguları olmayan hastalarda, antifungal tedavi için beklenmesini kapsar (7). Bu yaklaşımın, fungal yük henüz düşükken, fungal enfeksiyonun erken dönemde belirlenmesi ve antifungal tedaviden fayda görebilecek hastaların tanımlanması, en

önemli yararlıdır. Literatürde preemtif antifungal tedavi yaklaşımının çocuklarda değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır ve mevcut rehberlerde de çocuklara yönelik bir öneri bulunmamaktadır.

2.8.4. Kanıtlanmış İFE Tedavisi

2.8.4.1. İnvazif Aspergilloz Tedavisi

Pediyatrik hasta grubunda, kanıtlanmış İA'nın birinci basamak tedavisinde ilk seçenek olarak önerilen antifungal ilaç bir azol türevi olan vorikonazoldür (AI). L-AmB (BI) ve ABLC (BII) kullanılması önerilen diğer antifungallerdir (1,60).

Eğer vorikonazole, ilk tedavi başarısız olursa ve kurtarma tedavisine geçmek gerekirse veya toksik etkiler gözlemlenirse, vorikonazolün terapötik ilaç düzeyi takibi yapılabilir (AI), farklı sınıftan bir antifungal ajana geçilebilir veya tedaviye başka bir antifungal ajan eklenerek kombinasyon tedavisine geçilebilir (CII). Vorikonazole tedavi başarısızlığında kullanılacak antifungaller kaspofungin (AII), L-AmB (BI) ve ABLC (BII)'dir (1). İA tedavisinde L-AmB'nin yüksek (10 mg/kg/gün) dozları ile 3 mg/kg/gün dozunun klinik etki açısından farkı olmadığı, yüksek dozun daha fazla yan etkiye yol açtığı bildirilmiştir (1, 7). Diğer seçenekler itrakonazol, mikafungin (ülkemizde bugün için klinik kullanıma sunulmuş değildir), 13 yaş ve daha büyük çocuklarda posakonazoldür. Mikafungin İA için sadece Amerika'da lisanslıdır. Kombinasyon tedavisinin (CIII) ise sonuçları iyileştirme potansiyeli olmakla birlikte artmış ilaç etkileşimi ve toksisite riski de bulunmaktadır. Bu stratejinin monoterapiye üstünlüğü henüz kanıtlanmamıştır ve çocuklarda veriler yetersizdir.

İnvazif aspergillozda, başlangıç tedavisi antifungal tedaviyle birlikte altta yatan durumların kontrolü ve gerekirse cerrahi de içermektedir (60). Altta yatan durumların kontrolü ise nötrojeni uzamışsa hematopoetik büyüme faktörlerinin (G-CSF, GM-CSF, IFN- γ) ve /veya granülosit süspansiyonlarının verilmesini, steroidlerin kesilmesi veya dozunun azaltılmasını ve immün supresif tedavinin azaltılmasını kapsamaktadır (60). Belli alanların cerrahi rezeksiyonu İA tedavisinin bir parçası olarak kullanılmaktadır ve çocuklarda az sayıda çalışma olmasına rağmen hastalık kontrolü ve sağkalım üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmiştir. Medikal

tedavi ve erken cerrahi eksizyonun birlikte uygulandığı hematolojik malignansili 2-17 yaşlarındaki çocuklarda memnuniyet verici sağkalım oranları bildirilmiştir (60).

İnvazif aspergilloz için tanımlanmış belirli bir tedavi süresi olmamakla birlikte en az 6-12 hafta süreyle ve immün supresyon süresince tedaviye devam edilmelidir (7).

2.8.4.2.Kandidemi ve İnvazif Kandidiyaz Tedavisi

Son rehberlere göre tedavi, antifungal tedavi, altta yatan durumların kontrolü ve varsa santral venöz kateterin çıkarılmasını içerir (7, 60). Bir hastada kandidemi tanısı kesinse ve santral kateteri mevcutsa kateterde kandida biyofilmleri hızla gelişerek tedaviyi zorlaştıracığından kateter 24 saat içinde çıkartılmalıdır (7). Rehberlere göre tedavide kullanılacak antifungal ajanlar kaspofungin (BII), flukonazol (BII), L-AmB (BII), mikafungin (BII), vorikonazol (BII) ve ABLC (CII),'dir (60).

Tedavi süresi küçük bebeklerde MSS tutulumu da olduğu varsayılarak en az 3 hafta, daha büyük çocuklarda ise kandidanın, kan dolaşımından temizlendiği kanıtlandıktan sonra en az 2 haftadır (60).

2.8.4.3.İnvazif Hyalohifomikoz ve İnvazif Faohifomikoz Tedavisi

Bu iki enfeksiyonda da tedavi antifungal tedavi, altta yatan durumların kontrolü ve cerrahi içerir (60). Kısıtlı klinik ve prelinik verilere dayanarak vorikonazol her iki enfeksiyonda tercih edilen ajandır (BII, 60). L-AmB ve posakonazol daha az sayıdaki veri doğrultusunda alternatif seçeneklerdir.

2.8.4.4.İnvazif Mukormikoz Tedavisi

Tedavide öncelikle altta yatan immünolojik veya metabolik bozukluklar düzeltilmelidir, enfekte doku debride edilmeli ve agresif antifungal tedavi başlanmalıdır. Daha yüksek dozlarda düşük toksisitesi nedeniyle L-AmB (≥ 5 mg/kg/gün dozlarda) bu hastalarda ilk tercih antifungal olarak önerilmektedir (BII,60). ABLC (BII) de tercih edilebilir. Posakonazol ise 12 yaşından büyük çocuklarda kullanımı onaylanmış, mukormikozda kurtarma tedavisinde etkinliği gösterilmiş bir antifungaldir (BII) ve ayrıca uzun dönem oral tedavi avantajını da

sağlar (60). L-AmB ile kaspofungin veya posakonazol birlikte kurtarma tedavisinde kullanılabilir (CIII,60). Daha hızlı tanı ve agresif cerrahi ve antifungal tedavilere rağmen kanserli hastalarda mukormikozun mortalitesi halen çok yüksektir (60).

3. MATERYAL ve METOD

3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde Ekim 2011 ile Ekim 2012 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya hematolojik malignansi tanısı olan ve febril nötropeni nedeniyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yatan 55 pediatrik vaka alınmış ve bu vakaların 75 febril nötropeni atağı incelenmiştir.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya hematolojik malignansi tanısı olan ve febril nötropeni nedeniyle hastanemizde yatan 55 pediatrik vaka alınmıştır.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. 1 yaşından büyük, 18 yaşından küçük,
2. Hematolojik malignansi (ALL, AML, Kronik Myeloid Lösemi (KML)), HFS, Miyelodisplastik Sendrom (MDS), Aplastik anemi tanısı olan veya bu tanılarla kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmış olan,
3. ANS 500 hücre/mm³'nin altında olan veya 500-1000 hücre /mm³ arasında olup, 48 saat içinde 500 hücre/mm³'nin altına ineceği tahmin edilen, ateşin oral veya aksiller yolla bir kez 38.3°C veya üzerinde veya 1 saatten uzun bir süre 38° C veya üzerinde ölçülerek febril nötropeni tanısı alan (6,7),
4. Ayaktan başvurusunda febril nötropeni tanısı alarak Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne yatırılan veya yatmakta iken febril nötropeni atağı gelişen hastalar çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:

1. 18 yaşından büyük,
2. Hematolojik malignansi tanısı olmaksızın febril nötropeni olan,
3. Solid tümörü olan,
4. Kendisinin veya ailesinin çalışmaya katılmama isteği olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI

Hematolojik malignansili pediatrik vakalar Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ne başvurdukları sırada veya Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'nde yatmakta iken nötropenik ($ANS < 500/mm^3$) oldukları dönemde en az 1 saat süreyle $\geq 38^\circ C$ veya bir kez $\geq 38,3^\circ C$ ateşleri olduğunda bu vakalara rehberlere uygun en az birer set şekilde kan ve kateter kültürleri alındıktan sonra yayınlanmış rehberlere uygun şekilde geniş spektrumlu antibiyotik tedavileri (örn. Piperasilin-tazobaktam, meropenem, imipenem, sefepim) başlanmıştır. 48-72. saatte ateşin devam etmesiyle birlikte veya atağın başlangıcında klinik instabilite, dirençli patojen şüphesi veya kateter enfeksiyonu şüphesi olduğunda tedaviye vankomisin ve amikasin eklenmiştir. Hasta başına bir veya daha fazla febril nötropenik atak çalışmaya dahil edilmiştir.

Vakaların izlemdeki her febril nötropeni atağının birinci, üçüncü, beşinci, yedinci günlerinde ve riskli dönem ($ANS < 500$) devam ettiği sürece haftada iki kez (3-4 günde bir) en az 1 mililitrelik serum alınarak GM EIA testi çalışılmıştır. GM düzeyleri Hacettepe Üniversitesi Klinik Patoloji Laboratuvarlarında *Platelia Aspergillus* GM EIA yöntemiyle çalışılmış ve mevcut rehberlerdeki (7, 60) öneriler doğrultusunda 0,5 (optik dansite indeksi) eşik değeri olarak alınmıştır.

Bu vakalardan serum GM değeri en az 2 kez yüksek (≥ 0.5) bulunanlar EORTC/MSG kriterlerine göre İFE varlığı açısından değerlendirilmiş ve sınıflanmıştır. Rehberlerdeki tanımlar kanserli ve hematopoetik kök hücre nakil alıcısı immün yetmezlikli hastalarda gelişen İFE'nin tanısında üç olasılık düzeyi belirlemiştir: 1.Kanıtlanmış (proven) İFE, 2.Kuvvetle muhtemel (probable) İFE, 3.Muhtemel (possible) İFE.

Kanıtlanmış (proven) İFE: Tanı için hastalık bölgesinden alınmış bir doku örneğinin histolojik incelemesi veya kültürü (steril materyal veya kan) ile mantarın gösterilmesi gereklidir (74).

Kuvvetle muhtemel (probable) İFE: Tanı için risk altındaki hastaları tanımlayan bir konakçı faktörü, hastalık durumuyla uyumlu klinik belirti ve bulgular ve kültür ve mikroskopik analiz yanında antijen tayini gibi indirekt testleri de içine alan mikolojik kanıtlardır (74). Konakçı faktörleri, yakın zamanda > 10 gün süreli nötropeni (< 500 nötrofil/ mm^3) öyküsü olması, allojenik kök hücre nakli yapılmış

olması, solid organ nakli yapılmış olması, bağ doku hastalıkları, uzamış steroid kullanımı (en az 0.3 mg/kg/gün prednison eşdeğeri, >3 hft süreyle), T hücre baskılayıcıları veya nükleozid analoglarıyla immün süpresif tedavi (önceki 90 gün boyunca) ve kalıtsal ağır immün yetmezliği (Kronik Granülomatöz hastalık veya SCID) kapsamaktadır (74). Klinik kriterlerden solunum yollarıyla ilgili olanlar; toraks bilgisayarlı tomografisinde halo işaretiyle beraber olan veya olmayan, yoğun, iyi sınırlı lezyonlar, hava-hilal işareti veya kaviteden birinin bulunması, bronkoskopide (B/S) trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar gibi trakeobronşit bulgularının görülmesi, görüntülenen sinüzitle birlikte göze yayılan, ağrı dahil akut lokalize ağrı, siyah eskarlı nazal ülser veya paranazal sinüslerden orbita dahil kemik bariyerlere yayılma gibi bulgulardan en az birinin olmasıdır. MSS İFE tutulumu ile ilgili kriterler ise kraniyel görüntüleme de fokal lezyonlar ve MRG veya BT'de meningeal tutulum bulgularından birinin bulunmasıdır (74). Yaygın kandidiyaz için tanı kriterleri ise önceki 2 haftadaki kandidemi epizodunu takiben karaciğer veya dalakta küçük, hedef-benzeri abseler (öküzgözü lezyonları) veya oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudalardan en az birinin bulunmasıdır (74). Mikolojik kriterler içinde direkt testler balgam, BAL sıvısı, bronşiyal fırça veya sinüs aspiratlarında sitoloji, direkt mikroskopi veya kültür ile küfe ait fungal yapılar görülmesi veya kültürde bir küf üretilmesini, indirekt testler, Aspergillozda plazma, serum, BAL veya BOS'ta GM EIA veya bazı mantarlarda BDG tayinini içerir (74).

Muhtemel (possible) İFE: Bu tanıya ise uygun konakçı faktörlerine sahip ve İFE ile uyumlu yeterli klinik kanıt olan ancak herhangi bir tanısal mikolojik desteğin olmadığı durumlar dahil edilmiştir.

İFE için tanısal değerlendirmeye yönlendiren durumlar şunlar olmuştur: 1. 96 saatten uzun süredir verilen geniş-spektrumlu antibiyotik tedavisine dirençli nötropenik ateş, 2. İFE düşündürülen klinik belirti ve bulgular, 3. Hasta geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi veya steroid alırken akciğerde yeni gelişen bir infiltrasyon, 4. Solunum yolu materyallerinden küflerin izolasyonu veya hiflerin gösterilmesi ve 5. Optik dansite değeri ≥ 0.5 olan ard arda iki GM EIA test sonucu bulunması.

Ateşi 96 saatten uzun süren hastalarda tanısal değerlendirme için ek olarak toraks BT ve sinüzitle birlikte göze yayılan ağrı dahil göz veya burun etrafında akut lokalize ağrı, şişlik, hassasiyet, burun akıntısı veya burun iç kısmında veya sert damakta siyah eskarlı nazal ülser bulunması gibi şüpheli durumlarda paranazal BT çekilmiştir. Ateşi 96 saatten uzun süren vakalara görüntüleme ve/veya GM EIA gibi yapılan ek tetkiklerin sonuçları beklenmeden rehberlere uygun olarak ampirik antifungal tedavi (kaspofungin veya L-AmB) başlanmıştır (1,7,60). BT çekilemeyen klinik olarak İA şüphesi olan vakalara, iki kez ard arda serum GM EIA testi pozitif ve/veya toraksBT sonucu İA'yı destekleyen, BT bulgusu olmayan ancak İA açısından klinik olarak şüpheli olan vakalara uygun antifungal tedavi (kaspofungin, L-AmB veya vorikonazol) başlanmıştır.

Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, altta yatan hastalığı, hastalık süresi kateter varlığı, EORTC/MSG kriterlerine göre varsa İFE tanısı kaydedilmiştir. Ayrıca hasta başına düşen febril nütropenik atak sayısı, incelenen her atak sırasında hastanın içinde bulunduğu tedavi dönemi (ALL ve AML hastaları için- yeni tanı, remisyon-indüksiyon, konsolidasyon, idame veya KİT yapıma durumu), son kemoterapiden atağa kadar geçen zaman, yüksek riskli kemoterapi alma öyküsü, kortikosteroid kullanımı (dozu, süresi), ateşin süresi, ANS<100 olduğunda nütropenin süresi, ANS<100 olma durumu, trombosit sayısının <50 000 olma durumu, enfeksiyon tipi (nedeni tanımlanamamış, klinik veya mikrobiyolojik olarak tanımlanmış), atak öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü, antifungal profilaksi kullanımı, varsa İFE tanısı, atak sırasında yapılan tanısal tetkikler ve sonuçları ve atağın sonucu kaydedilmiştir. Ayrıca ataklardaki 96 saatten uzun süren ateş, öksürük, perianal hassasiyet, solunum sıkıntısı, oksijen ihtiyacı, hipotansiyon gibi klinik belirtiler ve pnömoni, mukozit, sepsis, ventilatör ihtiyacı ve tifilit gibi klinik bulgular da kaydedilmiştir.

Hastaların atak başlangıcındaki ateşi ve beyaz küre sayısı, absolü nütrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, trombosit sayısı, serum GM indeksi değeri gibi laboratuvar parametreleri tedavinin ilk haftasında gün aşırı (1.,3.,5. ve 7. günlerde) daha sonra haftada iki kez olmak üzere değerlendirilerek kaydedilmiştir.

Ataklarda kullanılan antibiyotikler ve antifungaller ve bunların kullanım süreleri belirlenmiştir.

Serum GM testi pozitifliği için eşik indeks değeri 0.5 alınmıştır. Her atak için bu eşik değere eşit veya daha büyük en az 1 ve en az 2 GM değeri, GM pozitifliği olarak ayrı ayrı değerlendirilmeye alındığında, ataklardaki GM pozitifliği durumu, GM pozitifliği ile İFE tanısı, hastaların ve atakların özellikleri, antibiyotik kullanımı, antifungal kullanımı ve atak günü arasındaki ilişkiler, GM'nin İFE tanısındaki performansı (duyarlılık, özgüllük, NPV, PPV) incelenmiştir. Febril nötropenik ataklarda farklı günlerdeki GM pozitifliği-negatifliği arasındaki ilişki, ateşin 96 saatten uzun veya kısa sürdüğü durumlarda GM değerleri, toraks BT bulguları ve farklı günlerdeki GM değerleri ve pozitifliği, İFE tanısı ile atakların özellikleri, GM değerleri, toraks BT bulguları arasındaki ilişkiler araştırılmıştır.

3.4. SERUM GM İNDEKSİ TAYİNİ

Serum GM testi Hacettepe Üniversitesi Klinik Patoloji Laboratuvarlarında Platelia *Aspergillus* GM Enzyme Linked İmmünosorbent Assay [EIA] (Biorad Laboratuvarları, Redmond,WA) ile çalışılmıştır.

Alınan kan örnekleri laboratuvara ulaştıktan sonra santrifüj edilerek serum ayrıştırılır. Kullanılan Platelia *Aspergillus* EIA yönteminde direkt olarak *Aspergillus* GM'sini hedef alan sıçan EBA-2 monoklonal antikorları kullanılmaktadır. En az 300µl hacmindeki serum örnekleri EDTA eklenerek ısıyla muamele edilir. Bu örnekler ve konjugat (peroksidaza bağlı monoklonal antikorlar) kitin antikorlarla kaplı çukurlarına konur ve inkübe edilir. GM antijeni varlığında bir monoklonal antikor- galaktomannan-monoklonal antikor/peroksidaz bileşiği oluşur. Daha sonra bağlanmamış madde yıkanarak ortamdan uzaklaştırılır ve çukura bağlanmış bileşiklerle bağlanarak bir mavi renk reaksiyonu oluşturacak madde (substrat) eklenir. Asit eklendiğinde enzim reaksiyonu durur ve mavi renk sarıya dönüşür. Son olarak örneklerin ve kontrollerin optik dansitesi (absorbansı) bir spektrofotometre ile ölçülür. Örnekte GM antijeni varlığı veya yokluğuna her hasta örneği için bir indeksin (optik dansite indeksi) hesaplanmasıyla karar verilir. Bu indeks örneğin optik dansite değerinin 'Eşik kontrol serumu' içeren çukurların ortalama optik dansitesine bölünmesiyle elde edilir. 0.5'in altında indekse sahip serum negatif, 0.5 ve üstü ise pozitif kabul edilir.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizlerde ‘SPSS for Windows version 15.0’ programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama± standart sapma veya ortanca (min-maks) ile nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Nitelik değişkenler bakımından gruplar arasında farklılık olup olmadığı ki kare testi ile araştırıldı. İki bağımsız grup arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. GM testinin IFE tanısı koymadaki tanısal değeri duyarlılık, seçicilik, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler ile özetlendi. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlendi.

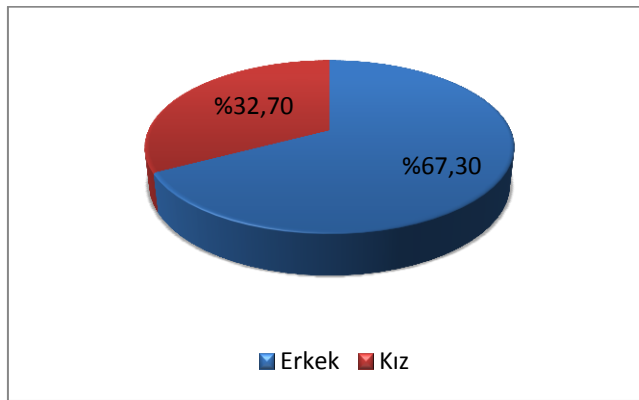
3.6. ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje No: KA- 120085, Karar No: 06-01). Proje Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na sunulmuştur.

4.BULGULAR

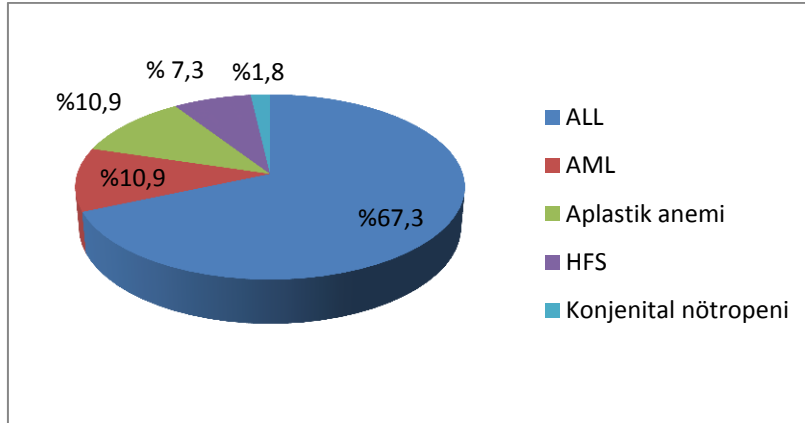
4.1.HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Kliniğimizde Ekim 2011 ile Ekim 2012 tarihleri arasında izlenmiş olan toplam 55 hematolojik malignansili, febril nütropenik hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 8.03 ± 4.6 (ortalama \pm SD) yılıdır. Yaş aralığı 1-17.5'tir. 55 hastanın 37'si (% 67.3) erkek, 18'i (% 32.7) kızdır (Şekil 4.1).

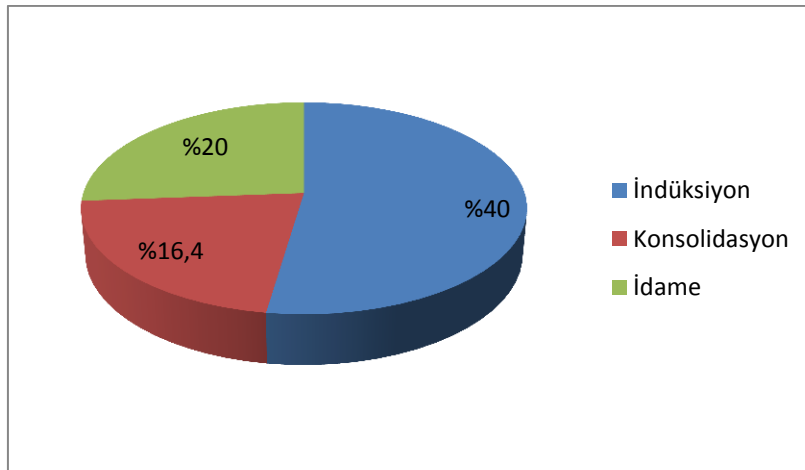


Şekil 4.1. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

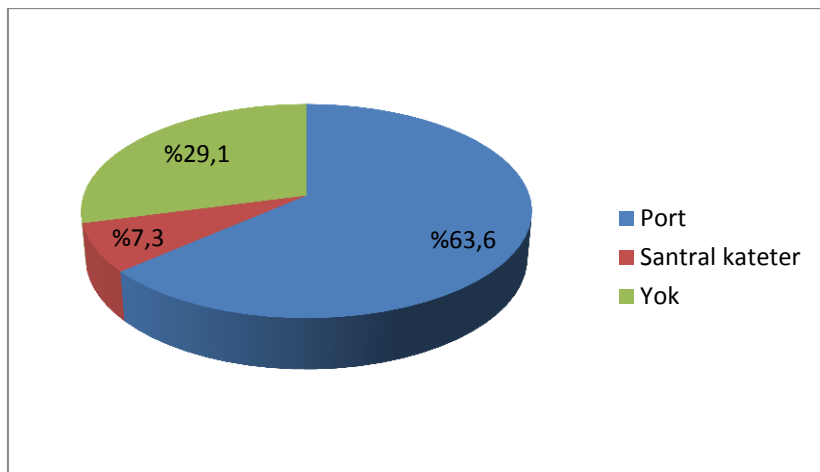
Hastaların 37'si (% 67.3) ALL, 6'sı (% 10.9) AML, 6'sı (% 10.9) aplastik anemi, 4'ü (% 7.3) primer hemofagositik sendrom (HFS), 2'si (% 1.8) konjenital nütropeni tanısıyla izlenmekteydi (Şekil 4.2). Hastalardan 3'üne (%5.5) allojenik kemik iliği transplantasyonu yapılmıştı. Hastalardan ALL ve AML olanların 13'ü (% 23.6) yeni tanı almış ve atak sırasında kemoterapi almamakta, 2'si (% 40) indüksiyon, 9'u (% 16.4) konsolidasyon ve 11'i (% 20) idame kemoterapisini almaktaydı (Şekil 4.3). Hastalardan 35'inin (% 63.6) portu, 4'ünün (% 7.3) geçici lümenli kateteri mevcuttu, 16'sının (% 29.1) herhangi bir santral damar yolu bulunmamaktaydı (Şekil 4.4, Tablo 4.1).



Şekil 4.2. Hastaların Altta Yatan Hastalıklarına Göre Dağılımı



Şekil 4.3. ALL ve AML Hastalarının Atak Sırasındaki Tedavi Durumunun Dağılımı



Şekil 4.4. Hastaların Atak Sırasında Kateter Varlığına Göre Dağılımı

Çalışmaya alınan 55 hastanın 23 (%41.8)'ine EORTC/MSG kriterlerine göre İFE tanısı konmuş ve hastalar bu kriterlere göre sınıflandırılmıştır. Tüm hastalardan 2 (%3.6)'si kanıtlanmış, 10 (%18.2)'u kuvvetle muhtemel ve 11 (%20)'i muhtemel İFE olarak sınıflandırılmıştır. Hastalardan 32 (%58.2)'si İFE tanısı almamıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1.Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	Sayı (%)
Hasta sayısı	55
Cins (Kız/ Erkek)	18 (32.7)/ 37(67.3)
Yaş	
Ortalama \pm SD	8.03 \pm 4.6
Medyan (aralık)	8.0 (0.5-17.5)
Altta yatan hastalık	
ALL	37 (67.3)
AML	6 (10.9)
Aplastik Anemi	6 (10.9)
HFS	4 (7.3)
Konjenital Nötropeni	2 (1.8)
Kateter varlığı	
Port	35 (63.6)
Geçici lümenli	4 (7.3)
İFE olan hastalar	23 (41.8)
Kanıtlanmış (proven)	2 (3.6)
Kuvvetle muhtemel (probable)	10 (18.2)
Muhtemel (possible)	11 (20.0)
İFE olmayan hastalar	32 (58.2)

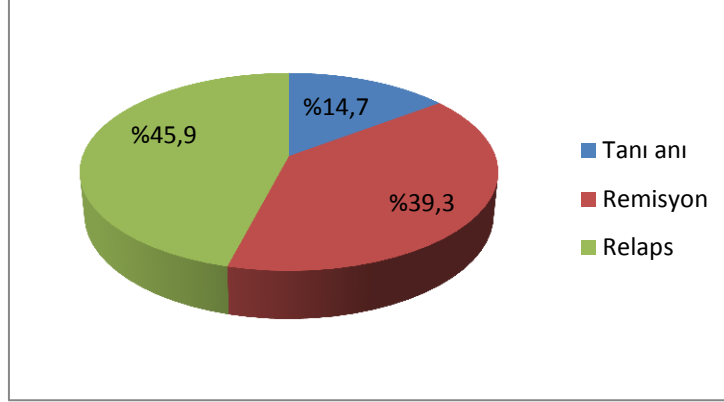
4.2.FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARIN ÖZELLİKLERİ

Toplam febril nötropenik atak sayısı 75, hasta başına atak sayısı 1-4 arasında (medyan1) idi (Tablo 4.2).

Çalışmaya alınan toplam 43 ALL ve AML tanılı hastanın 64 febril nötropenik atağı sırasında mevcut hastalıklarının durumu incelendiğinde hastalar atakların 9 (%14.7)'unda tanı anında, 24 (%39.3)'ünde remisyonda ve 28 (%45.9)'inde relaps durumundaydı (Şekil 4.5) Bu hastaların febril nötropenik ataklar sırasında içinde buldukları tedavi (kemoterapi) dönemi incelendiğinde 9 (%14.8)'u tanı anında ve herhangi bir tedavi almamış, 23 (% 37.7)'ü remisyon-indüksiyon, 16 (%26.2)'sı

konsolidasyon ve 13 (%21.3)'ü idame dönemindeydi. Hastalardan 3 (%4)'üne allojenik KİT yapılmıştı (Tablo 4.2).

ALL ve AML hastalarının aldıkları son kemoterapiden febril nötropenik atak başlangıcına kadar geçen süre ortalama 9.8 ± 5.6 (2-28 gün[medyan 8.5]) gündü.



Şekil 4.5.Hastaların Atak Sırasında Hastalık Durumuna Göre Dağılımı

ALL ve AML tanılı hastaların en geç 1 ay öncesinde kemoterapi alma öyküsü sorgulandığında, 52 atakta hastaların kemoterapi alma öyküsü mevcuttu ve bunlardan 16 (kemoterapi alanların %48.9'u)'sı yüksek doz metotreksat, 15 (%45.4)'i vinkristin ve 2 (%6.1)'si siklofosfamid gibi belirgin mukoza hasarı yaparak fungal enfeksiyon riskini arttıran ajanlardı (Tablo 4.2).

Febril nötropeni ataklarından 18 (%24)'inde hastalar atak sırasında kortikosteroid kullanmaktaydı, bunlardan 12 (%66.7)'si yüksek doz (≥ 2 mg/kg/gün prednizon eşdeğeri olarak deksametazon), 6 (%33.3)'sı düşük doz steroid kullanmaktaydı. Atığın başlangıcına kadar hastaların kortikosteroid kullanma süresi 0.5-1.5 (medyan 1.3) aydı (Tablo 4.2).

Hastaların ataklardaki toplam ateş süresi 4.8 ± 4 (0.5-15 [medyan 3]) gündü. Ateşin beş günden uzun sürdüğü atak sayısı 25, kısa sürdüğü atak sayısı 50 idi. Ataklardaki ANS $< 100/\text{mm}^2$ olduğu nötropeni süresi 2-14 (medyan 7) gündü. Yüksek risk kriterleri arasında değerlendirilen ANS'nin $100 \text{ hücre}/\text{mm}^3$ 'nin altında olduğu atak sayısı 33 (tüm atakların %44'ü) ve trombosit sayılarının $50 \text{ 000}/\text{mm}^3$ 'ün altında olduğu atak sayısı 39 (%52) idi (Tablo 4.2).

Tüm atakların 37 (%49.3)'sinde ateşin nedeni tanımlanamazken, 27 (%36)'sinde klinik olarak tanımlanmış ve 11 (%14.7) 'inde mikrobiyolojik olarak

tanımlanmış enfeksiyon tespit edilmiştir. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış yani enfeksiyon etkeni olarak kabul edilen, klinik bulgularla birlikte veya en az iki ayrı kültürde üreme tespit edilen atakların 11 (%14.7) 'inde kan kültüründe üreme mevcuttu, bunların 1'inde *C.tropicalis*, 4'ünde (%36.4) metisiline dirençli *S. epidermidis*, 2'sinde *E. coli*, 1'inde *Enterobacter cloacae*, 1'inde metisillin dirençli *S. hominis* (iki ayrı kültür üremesinde tespit edildi), 1'inde *S.cristatus* (iki ayrı kültür üremesinde tespit edildi), 1'inde metisiline dirençli *S.pasteuri* (iki ayrı kültür üremesinde tespit edildi) üremesi olmuştur. Ayrıca kan kültüründe GSBL pozitif *E.cloacae* üreyen hastanın burun mukozasından alınan örnekte GSBL pozitif *E.cloacae* ve *Aspergillus flavus* kompleksi üremesi olmuştur (Tablo 4.2).

Öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü olan atak sayısı 6 (%8) idi. Bu antibiyotiklerin kullanım süresi 8.8 ± 2.5 [medyan 9.5 (5-12)] gündü. Atak sırasında ve öncesinde antifungal profilaksisi (flukonazol) kullanılan atak sayısı 28 (%37.3) idi (Tablo 4.2).

Yetmiş beş atak arasında İFE tanısı koyulan atak sayısı 27 (%36) idi. 2011 EORTC\MSG kriterlerine göre bunlardan 2 (%7.4)'si kanıtlanmış, 12 (%44.4)'si kuvvetle muhtemel ve 13 (%48.1)'ü muhtemel İFE olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4.2). Kanıtlanmış İFE olarak değerlendirilen ataklardan birinde relaps ALL hastasının nekrotik görünümlü burun mukozasından alınan örneğin kültüründe *Aspergillus flavus* kompleksi üremesi oldu ve dokunun histopatolojik incelemesinde *Aspergillus* hifleri görüldü. Hastanın toraks ve paranazal BT'sinde de İPA ile uyumlu bulgular vardı ve serum GM düzeyleri ilk günden itibaren yüksekti. Kanıtlanmış İFE olan diğer atakta ise relaps ALL olan hastanın kan kültüründe *C.tropicalis* üremesi oldu. Hastanın akciğer grafisinde ve toraks BT'sinde pnömoniyle uyumlu bulgular vardı ve solunum sıkıntısı nedeniyle mekanik ventilatörde izlendi. Kanıtlanmış İFE ile uyumlu febril nötropenik atak geçiren her iki hasta da eksitus oldu. Kuvvetle muhtemel İFE olan bir relaps ALL hastasının toraks BT'sinde İPA 'yı düşündüren bulgular ve ağır tifiliti mevcuttu. Bu hasta da mekanik ventilatöre bağlandı, ARDS (akut respiratuvar distres sendromu) ve pulmoner kanama sonucu hasta kaybedildi.

Tablo 4.2. Febril Nötropenik Atakların Özellikleri

Özellik	Sayı (%)
Toplam Atak Sayısı	75
Hasta başına düşen atak sayısı	
Ortalama ± SD	1.4 ± 0.8
Medyan (aralık)	1 (1-4)
Tedavi dönemi	
Yeni tanı (tedavi almamış)	13 (17.3)
Remisyon-indüksiyon	25 (33.3)
Konsolidasyon	16 (21.3)
İdame	18 (24.0)
Allojenik transplantasyon	3 (4.0)
Son tedaviden (kemoterapi) sonra geçen süre (gün)	
Ortalama ± SD	9.8 ± 5.6
Medyan (aralık)	8.5 (2-28)
Yüksek riskli tedavi öyküsü	32 (42.7)
Y. doz metotreksat	16 (50)
Vinkristin	15 (46.9)
Siklofosamid	1 (3.1)
Kortikosteroid kullanımı	18 (24)
Doz	
Yüksek	12 (66.7)
Düşük	6 (33.3)
Süre (ay)	
Medyan (aralık)	1.3 (0.5-15)
Ateş süresi	
Ortalama ± SD	4.8 ± 4.0
Medyan (aralık)	3.0 (1-18)
Nötropeni süresi (gün)	
Medyan (aralık)	7.0 (2-140)
Nötrofil sayısı <100 hücre/mm³	33 (44)
Trombosit sayısı < 50 000 /mm³	39 (52)
Enfeksiyon	
Neden tanımlanamamış	37 (49.3)
Klinik olarak tanımlanmış	27 (36)
Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış	11 (14.7)
Geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü	6 (8)
Süre (gün)	
Ortalama±SD	8.8 ± 2.5
Medyan (aralık)	9.5 (5-12)
Antifungal profilaksi kullanımı	28 (37.3)
İFE olan ataklar	27 (36)
Kanıtlanmış (proven)	2 (7.4)
Kuvvetle muhtemel (probable)	12 (44.4)
Muhtemel (possible)	13 (48.1)
İFE olmayan ataklar	48 (64)
Eksitus	3 (5.4)

4.3. FEBRİL NÖTROPENİK ATAKLARIN BAŞLANGICINDA İFE'YE YÖNELİK YAPILAN TANISAL ÇALIŞMALAR

Febril nötropenik hastaların tümüne atak başlangıcında akciğer grafisi çekilmiştir. Atakların 19 (% 25.3)'unda akciğer grafisinde pozitif bulgu (halo işareti, tomurcuklanmış ağaç görünümü, nodüller, kavite, infiltrasyon, konsolidasyon, plevral effüzyon gibi) mevcuttu. Bunların 2 (%10.5)'sinde İFE düşündürülen (şüpheli) bulgu, 14 (%73.7)'ünde İFE ile uyumlu bulgu (halo işareti, tomurcuklanmış ağaç görünümü, nodüller, kavite) saptanmıştır. Abdominal USG yapılan 26 (%34.6) ataktan 15 (%57.7)'inde pozitif bulgu (hepatosplenomegali, lenfadenopati, dalakta hipoekoik nodüller gibi) saptanmıştır. Bunların 2 (%13.3)'sinde İFE düşündürülen (şüpheli) bulgu, 1 (%6.6)'inde İFE ile uyumlu bulgu (dalakta hipoekoik nodüller) tespit edilmiştir (Tablo 4.3) Abdominal USG'sinde dalakta hipoekoik nodüller olan hastada kanda kandida üremesi olmamıştır.

Ateşi 96 saatten uzun süren İFE enfeksiyon şüphesi olan veya atağın başlangıcında öksürüğü veya akciğer grafisi bulgusu olan hastaların toplam 28 (%37.3) atağında toraks BT çekilmiştir. Bunlardan 18 (%64.3)'inde pozitif bulgu (infiltrasyon, konsolidasyon, buzlu cam dansitesi, hiler lenfadenopati, nodüller, fungus topu, kavitasyon gibi), 3 (%16.7)'ünde İFE düşündürülen (şüpheli) bulgu, 13 (%72.2)'ünde ise İFE ile uyumlu bulgu görülmüştür. Sinonazal enfeksiyonla uyumlu bulgusu olan hastaların toplam 10 (%13) atağında paranazal BT çekilmiştir. Bunlardan 3 (%30)'ünde pozitif bulgu (sinüzit, yumuşak doku kalınlaşması gibi), 3 (%50)'ünde İFE düşündürülen (şüpheli) bulgu ve 2 (%33.3)'sinde İFE ile uyumlu bulgu tespit edilmiştir. Toraks BT'lerin 10 (% 35.7)'unda hiçbir bulguya rastlanmamıştır. Ataklarda toraks BT 4.4 ± 3.3 üçüncü günde, en erken 1. ve en geç 13. Günde (medyan 5. günde) çekilmiştir (Tablo 4.3). Histopatolojik inceleme sadece bir vakada yapılmıştır ve nekrotik görünümlü burun mukozasından alınan örnekte *Aspergillus* hifleri görülmüştür.

Atakların birinci gününden itibaren ilk hafta gün aşırı (1.,3.5. ve 7.günlerde), daha sonraki haftalarda haftada iki kez olmak üzere tüm hastalardan toplam 417, her bir atak başına 5.6 ± 3.3 ve 2 -20 (medyan 4) GM örneği alınmıştır. Ölçülen GM optik dansite indeksi değerleri 0.02 ile 17.2 (medyan 0.28) arasında değişmektedir. GM pozitifliği iki farklı şekilde değerlendirilmiştir. Birinde 0.5 eşik değer

alındığında bir atak süresince bu değere eşit veya ondan büyük 1 veya daha fazla GM değerinin bulunması GM pozitifliği olarak alınmıştır. Diğer durumda rehberlerde önerildiği şekilde yine bir atak süresince 0.5 eşik değerine eşit veya ondan büyük 2 veya daha fazla değer bulunması GM pozitifliği olarak alınmıştır. Buna göre eşik değere eşit veya ondan büyük 1 veya daha fazla GM değerinin bulunduğu atak sayısı 35 (%46.7), 2 veya daha fazla değer bulunduğ atak sayısı ise 16 (%21.3) bulunmuştur (Tablo 4.3). Ataklar süresince ilk haftada gün aşırı, daha sonra haftada iki kez olmak üzere en fazla 6 haftaya kadar GM takibi yapılmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Atakların Başlangıcında İFE'ye Yönelik Yapılan Tanısal Çalışmaların Sonuçlarının Dağılımı

Tanısal Tetkik	Atak Sayısı (%)
Akciğer grafisi	75 (100)
Pozitif bulgu var	19 (25.3)
İFE düşündürülen (şüpheli) bulgu	2 (10.5)
İFE bulgusu	14 (73.7)
Diğer	3 (15.8)
Pozitif bulgu yok	56 (74.6)
Abdominal USG	26 (34.1)
Pozitif bulgu var	15 (57.7)
İFE düşündürülen (şüpheli) bulgu	2 (13.3)
İFE bulgusu	1 (6.6)
Diğer	12 (80)
Pozitif bulgu yok	11 (42.3)
Toraks BT	28 (37.3)
Pozitif bulgu var	18 (64.3)
İFE düşündürülen (şüpheli) bulgu	3 (16.7)
İFE bulgusu	13 (72.2)
Diğer	2 (11.1)
Pozitif bulgu yok	10 (35.7)
Toraks BT günü	
Ortalama \pm SD	4.4 \pm 3.3
Medyan (aralık)	5 (1-13)
Paranasal BT	10 (13)
Pozitif bulgu var	6 (37.5)
İFE düşündürülen (şüpheli) bulgu	3 (50)
İFE bulgusu	2 (33.3)
Diğer	1 (16.7)
Pozitif bulgu yok	4 (40)
Histolojik inceleme	1 (1.3)
GM örnek sayısı (toplam)	417
Atak başına GM örnek sayısı	
Ortalama \pm SD	5.6 \pm 3.3
Medyan (aralık)	4.0 (2-20)
GM değerleri	
Medyan (aralık)	0.28 (0.02-17.2)
GM pozitifliği (≥ 0.5, ≥ 1 değer)	35 (46.7)
GM pozitifliği (≥ 0.5, ≥ 2 değer)	16 (21.3)

Tablo 4.4. Ataklarda GM Değerlerinin Dağılımı

Zaman	Örnek sayısı	GM pozitif örnek sayısı (%)	GM değerleri Medyan (aralık)
1.gün	75	19 (25.3)	0.27 (0.06-10.9)
3. gün	74	10 (13.3)	0.23 (0.05-11.3)
5. gün	69	18 (26.1)	0.29 (0.03-17.2)
7. gün	60	11(18.3)	0.26 (0.02-14.7)
2. hafta 1.değer	35	8 (22.9)	0.32 (0.05-7.9)
2.hafta 2.değer	24	5 (20.8)	0.29 (0.04-8.8)
3.hafta 1.değer	19	5 (26.3)	0.22 (0.04-3.7)
3.hafta 2.değer	15	8 (53.3)	0.56 (0.06-3.7)
4.hafta 1.değer	14	7 (50.0)	0.54 (0.04-2.97)
4.hafta 2.değer	10	5 (50.0)	0.37 (0.11-2.66)
5.hafta 1.değer	4	3 (75.0)	1.15 (0.10-1.54)
5.hafta 2.değer	4	3 (75.0)	1.0 (0.2-2.28)
6.hafta 1.değer	4	3 (75.0)	1.0 (0.25-1.51)
6.hafta 2.değer	4	3 (75.0)	0.8 (0.10-1.74)

4.4.ATAKLARDA HASTALARIN KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

Çalışmamızda ateşin 96 saatten uzun sürdüğü atak sayısı 25 (%35.2) idi. Ataklara en sık eşlik eden belirtilerden öksürük 23 (%30.7), perianal hassasiyet 6 (%8), solunum sıkıntısı 3 (%4) ve hipotansiyon 1 (%1.3) atakta görülmüştür. Klinik bulgulardan pnömoni 11 (%14.7), mukozit 9 (%12), tifilit 2 (%2.7) ve sepsis 2 (%2.7) atakta tespit edilmiştir. Kanıtlanmış İFE olarak değerlendirilen bir atakta ise hastanın mekanik ventilatör ihtiyacı olmuştur (Tablo 4.5).

GM'nin en az 2 pozitif değeri alındığı durumda GM pozitiflik oranları ateşin \geq 96 saat sürdüğü ataklarda %36.0, hastada öksürük olanlarda %21.7, perianal hassasiyet olanlarda %33.3, solunum sıkıntısı olanlarda %66.7 ve oksijen ihtiyacı olanlarda %66.7 bulunmuştur. GM pozitifliği hastada pnömoni bulgusunun olan ataklarda %27.3 ve mukozit olanlarda %33.3'tür. Hastada sepsis bulguları olan 2 ataktan

birinde, tifilit olan 3 atağın hepsinde ve ventilatör ihtiyacının olduğu bir atakta da GM pozitifliği saptanmıştır.

Tablo 4.5. Ataklarda Hastaların Klinik Belirti ve Bulgularının Dağılımı

Belirtiler	Var (%)	Yok (%)
Ateş (≥96 saat)	25 (35.2)	50 (64.8)
Öksürük	23 (30.7)	52 (69.3)
Perianal hassasiyet	6 (8.0)	69 (92.0)
Solunum sıkıntısı	3 (4.0)	72 (96.0)
Oksijen ihtiyacı	3 (4.0)	72 (96)
Hipotansiyon	1 (1.3)	74 (98.7)
Bulgular ve Tanılar		
Pnömoni	11 (14.7)	64 (85.3)
Mukozit	9 (12.0)	66 (88.0)
Sepsis	2 (2.7)	73 (97.3)
Ventilatör ihtiyacı	1 (1.3)	74 (98.7)
Tifilit	2 (2.7)	73 (97.3)

4.5. ATAKLARDA LABORATUVAR PARAMETRELERİ

Febril nütropenik ataklarda beyaz küre sayıları 100-194000 (medyan 1600), ANS 0-1100 (medyan 108), trombosit sayıları 700-38700 (medyan 49000), INR 1.01-1.53 (medyan 1.2), eritrosit sedimentasyon hızı 2-210 (medyan 33.5) ve CRP 0.33-29.4 (medyan 3.82) değerleri arasında seyretmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Ataklarda Hematolojik Parametreler ve Akut Faz Reaktanlarının Dağılımı

Parametre	BK sayısı	ANS	Trombosit sayısı	INR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı	CRP
Medyan	1600	108 (0-	49000 (700-	1.2	33.5 (2- 210)	3.82
(aralık)	(100- 194000)	1100)	387000)	(1.01- 1.53)		(0.33- 29.4)

4.6. ATAKLARDA UYGULANAN ANTİBİYOTİK VE ANTİFUNGAL TEDAVİLER

Çalışmamızda febril nötropenik ataklarda en sık kullanılan antibiyotikler ampirik tedavide de en sık kullanılan karbapenemler (%80), amikasin (%61.3), vankomisin (%44) ve teikoplanin (%21.3) olmuştur. Antibiyotikler en az 5, en fazla 85 (medyan 14) gün süreyle kullanılmıştır. Toplam 49 (tüm atakların %65.3'ü) atakta antifungal ajan kullanıldığı, bunlardan en sık tercih edilenlerin amfoterisin B (antifungal kullanılan atakların %30.6'sı), flukonazol (%26.5), kaspofungin (%26.5) ve vorikonazol (%16.3) olduğu belirlenmiştir. Febril nötropenik ataklarda antifungal tedavi atağın ortalama 4.4 ± 4.3 üncü gününde, en erken 1., en geç 21. (medyan 3) gününde başlanmıştır. Antifungal tedavi en az 6, en fazla 85 (medyan 14) gün süreyle kullanılmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Ataklarda Uygulanan Antibiyotik ve Antifungal Tedavilerin ve Kullanım Sürelerinin Dağılımı

Antibiyotik Kullanımı	Sayı (%)
Karbapenemler (Meropenem, İmipenem)	60 (80.0)
Amikasin	46 (61.3)
Vankomisin	33 (44.0)
Teikoplanin	16 (21.3)
Klaritromisin	16 (21.3)
Trimetoprim-sulfametoksazol	11 (14.7)
Piperasillin-tazobaktam	9 (12.0)
Sefepim	8 (10.7)
Siprofloksasin	7 (9.3)
Seftazidim	4 (5.3)
Antibiyotik kullanım süresi	
Medyan (aralık)	14 (5.0- 85.0)
Antifungal kullanımı	
Amfoterisin B	15 (30.6)
Flukonazol	13 (26.5)
Kasporfungin	13 (26.5)
Vorikonazol	8 (16.3)
Antifungal başlama günü	
Ortalama \pm SD	4.4 \pm 4.3
Medyan (aralık)	3.0 (1-21)
Antifungal kullanım süresi	
Medyan (aralık)	14 (6.0-85)

4.7. GM POZİTİFLİĞİ İLE İFE TANISI ARASINDAKİ İLİŞKİ

0.5 eşik değerine eşit veya ondan büyük en az 1 GM değeri alındığında GM pozitif 35 atak arasında İFE olmayan 13 (%37.1), kuvvetle muhtemel İFE 12 (%34.3), muhtemel İFE 8 (%22.9) ve kanıtlanmış İFE 2 (%5.7) atak mevcuttur. İFE olan ataklar arasında GM pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmuştur(p=0.014, Tablo 4.8). Kuvvetle muhtemel (12 hasta)ve kanıtlanmış (2 hasta) İFE olarak değerlendirilen atakların tümünde GM pozitifliği tespit edilmiştir. Ayrıca İFE olmayan vakaların da 13 (% 27.1)'ünde GM pozitif bulunmuştur. GM pozitif ve negatif olan ataklar arasında da İFE tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.002,Tablo 4.8). GM pozitif atakların çoğunluğu (22 [%62.8]) kanıtlanmış, kuvvetle muhtemel veya muhtemel İFE olduğu görülmüştür. GM negatif atakların çoğunluğunu ise (35 [%87.5]) İFE olmayan ataklar oluşturmuştur ve sadece 5 (%12.5) muhtemel İFE olan atakta GM negatif bulunmuştur (Tablo 4.8).

Eşik değere eşit veya daha büyük en az 2 değer bulduğu 16 atak arasında İFE olmayan 1 (%6.3), kuvvetle muhtemel İFE olan 7 (%43.8), muhtemel İFE olan 7 (%43.8)ve kanıtlanmış İFE olan 1 (%6.3) atak mevcuttur. İFE olan ataklar arasında GM pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0.962). GM pozitif ve negatif olan ataklar arasında İFE tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.011). GM pozitif atakların çoğunluğunu (15 [%93.7]) İFE olan ataklar, GM negatif atakların çoğunluğunu (47 [%79.7]) ise İFE olmayan ataklar oluşturmuştur (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. GM Pozitifliği ile İFE Tanısı Arasındaki İlişki

İFE Tanısı	GM pozitifliği (%) ($\geq 0.5 \geq 1$ değer)	GM negatifliği (%)	p	GM pozitifliği (%) ($\geq 0.5 \geq 2$ değer)	GM negatifliği (%)	p
Yok	13 (37.1)	35 (87.5)		1 (6.3)	47 (79.7)	
Kanıtlanmış (Proven)	2 (5.7)	0		1 (6.3)	1 (1.7)	
Kuvvetle muhtemel (Probable)	12 (34.3)	0		7 (43.8)	5 (8.5)	
Muhtemel (Possible)	8 (22.9)	5 (12.5)		7 (43.8)	6 (10.2)	
Toplam	35 (46.7)	40 (53.3)	0.014^a 0.002^b	16 (%21.3)	59	0.962 ^a 0.011^b

^a : İFE düşünülen hastalar arasında GM pozitifliği açısından farkı gösteren p değeri

^b :GM pozitif ve negatif ataklar arasında İFE tanısı açısından farkı gösteren p değeri

4.8. İFE TANISINDA GM'İN PERFORMANSI (DUYARLILIK, ÖZGÜLLÜK, PPV, NPV, YANLIŞ POZİTİFLİK)

Eşik değere eşit veya büyük en az 1 GM değeri pozitif olarak alındığında GM testinin genel olarak (kanıtlanmış, kuvvetle muhtemel ve muhtemel birlikte) atak düzeyinde İFE tanısındaki duyarlılığı %81.5 (%95 CI 61.9-93.7), özgüllüğü % 72.9 (%95 CI 58.2-84.7), pozitif tahmini değeri (PPV) % 62.9 (%95 CI 44.9-78.5), negatif tahmini değeri (NPV) % 87.5(%95 CI 59.7-94.8), yanlış pozitiflik oranı %28 bulunmuştur (Tablo 4.9). Hasta düzeyinde bakıldığında GM testinin genel olarak İFE tanısındaki duyarlılığı %55.0 (%95 CI 31.5-76.9), özgüllüğü % 51.4 (%95 CI 34.0-68.6), PPV % 39.3 (%95 CI 21.5-59.4), NPV % 66.7 (%95 CI 45.6-83.8), yanlış pozitiflik oranı %49 bulunmuştur (Tablo 4.9).

Eşik değere eşit veya büyük en az 2 GM değeri pozitif olarak alındığında GM testinin genel olarak atak düzeyinde İFE tanısındaki duyarlılığı % 55.6 (%95 CI 35.3-74.5), özgüllüğü % 97.9(%95 CI 88.9-99.9), PPV % 93.7 (%95 CI69.8-99.8), NPV % 79.7(%95 CI 67.2-89.0) ve yanlış pozitiflik oranı %3 bulunmuştur (Tablo 4.9). Hasta düzeyinde ise GM testinin genel olarak İFE tanısındaki duyarlılığı % 75.0 (%95 CI 50.9-91.3), özgüllüğü % 31.4 (%95 CI 16.9-49.3), pozitif tahmini değeri (PPV) % 3 (%95 CI 23.4-55.4), negatif tahmini değeri (NPV) % 68.7(%95 CI 40.4-89.5) ve yanlış pozitiflik oranı %69 bulunmuştur (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. İFE Tanısında GM'nin Performansının Hasta ve Ataklar Düzeyinde Değerlendirilmesi

ATAK	GM ≥ 1 değer pozitif						GM ≥ 2 değer pozitif											
	Duyarlılık (%)	(%95 CI)	Özgüllük (%)	(%95 CI)	PPV (%)	(%95 CI)	NPV (%)	(%95 CI)	Yanlış Pozitiflik (%)	Duyarlılık (%)	(%95 CI)	Özgüllük (%)	(%95 CI)	PPV (%)	(%95 CI)	NPV (%)	(%95 CI)	Yanlış Pozitiflik (%)
Kanıtlanmış-Kuvvetle muhtemel İFE	100	(76.8-100)	72.9	(58.2-84.7)	51.9	(31.9-71.3)	100	(90-100)	27.0	57.1	(35.3-74.5)	97.9	(88.9-99.9)	88.9	(51.8-99.7)	88.7	(77.0-95.7)	3.0
Muhtemel İFE	61.5	(31.6-86.1)	72.9	(58.2-84.7)	38.1	(18.1-61.6)	87.5	(73.2-95.8)	28.0	53.8	(25.1-80.8)	97.9	(88.9-99.9)	87.5	(47.3-99.7)	88.7	(77.0-95.7)	3.0
Tüm İFE	81.5	(61.9-93.7)	72.9	(58.2-84.7)	62.9	(44.9-78.5)	87.5	(73.2-95.8)	28.0	55.6	(35.3-74.5)	97.9	(88.9-99.9)	93.7	(69.8-99.8)	79.7	(67.2-89.0)	3.0
HASTA																		
Kanıtlanmış-Kuvvetle muhtemel İFE	66.7	(34.9-90.1)	51.4	(34.0-68.6)	32.0	(14.9-53.5)	81.8	(59.7-94.8)	49.0	75.0	(42.8-94.5)	31.4	(16.9-49.3)	27.3	(13.3-45.5)	78.6	(49.2-95.3)	69.0
Muhtemel İFE	62.5	(24.5-91.5)	48.6	(31.4-66.0)	21.7	(7.5-43.7)	85.0	(62.1-96.8)	52.0	75.0	(34.9-96.8)	31.4	(16.9-49.3)	20.0	(7.7-38.6)	84.6	(54.6-98.1)	69.0
Tüm İFE	55.0	(31.5-76.9)	51.4	(34-68.6)	39.3	(21.5-59.4)	66.7	(45.6-83.8)	49.0	75.0	(34.9-96.8)	31.4	(16.9-49.3)	38.5	(23.4-55.4)	68.7	(40.4-89.5)	69.0

4.9. GM POZİTİFLİĞİ İLE HASTA VE ATAK ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Bir febril nötropeni atağında eşik değere (0.5) eşit veya büyük en az 1 GM değerinin pozitif kabul edildiği GM pozitifliği ile hastaların cinsiyet, yaş, kateter varlığı ve hasta başına düşen atak sayısı gibi özellikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4.10). Aynı koşuldaki GM pozitifliği ile ataklar sırasında hastalığın durumu, nötropeni süresi, ateş süresi, ateşin 96 saatten uzun sürmesi ve antifungal tedavi kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4.10). GM pozitif olan ataklardan hastalığın remisyona (12[%40]) ve relaps (15 [%50]) durumunda olup öncesinde kemoterapi verilmiş olan atak sayısı GM negatif ataklardan anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur ($p=0.049$, Tablo 4.10). Tanı anındayken ve henüz kemoterapi uygulanmamışken geçirilen febril nötropenik atakların çoğunluğu (11 [%78.5]) GM negatif bulunmuştur. Nötropeni (ANS < 500) süresi değerlendirildiğinde GM pozitif ataklarda nötropeni süresinin (10 [2-140]) GM negatif ataklardan (7 [2-14]) anlamlı derecede daha uzun olduğu gözlenmiştir ($p=0.002$, Tablo 4.10). GM pozitif ataklarda ateş süresinin (4.5 [1-15]) GM negatif ataklardan (3 [1-18]) anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuştur ($p=0.018$, Tablo 4.10). Doksan altı saatten uzun süren ateşin GM pozitif ataklarda (17 [%50]) GM negatif ataklardan (8[%21.6]) anlamlı derecede daha sık görüldüğü belirlenmiştir ($p= 0.024$,Tablo 4.10). Antifungal tedavi kullanımının GM pozitif ataklarda (21 [%60]) GM negatif ataklardan (11[%27.5]) anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p= 0.009$,Tablo 4.10).

Eşik değere (0.5) eşit veya büyük en az 2 GM değeri pozitifliği ile hastaların yaşı, ataklardaki nötropeni süresi, ateş süresi, kullanılan son kemoterapi ajanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4.10). GM pozitif olan ataklarda yaş ortalaması (9.1±4.9 yıl) negatif olanlara (6.9±4.0 yıl) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır ($p=0.005$, Tablo 4.11). En az 1 yüksek GM değerinin pozitif alındığı duruma benzer şekilde en az 2 yüksek GM değerinin pozitif alındığında da nötropeni süresinin GM pozitif ataklarda negatif olanlara göre anlamlı şekilde daha uzun olduğu gözlenmiştir ($p= 0.004$, Tablo 4.10). Aynı şekilde ateş süresinin de GM pozitif olan ataklarda (7 [2-15] gün) negatif ataklardan (3 [1-18]gün) anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuştur. Önceki en son kemoterapi

döneminde mukozal hasar yapan metotreksat, vinkristin veya siklofosfamidi alma oranı GM pozitif ataklarda (%75) GM negatif ataklardan (%37.3) anlamlı derecede daha yüksektir (p=0.014) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10.GM Pozitifliği ile Hasta ve Atak Özellikleri Arasındaki İlişki

Parametre	GM pozitifliği (≥0.5 ≥1değer)(%)	GM negatifliği (%)	p	GM pozitifliği (≥0.5 ≥2değer)(%)	GM negatifliği (%)	p
Cins						
Kız	11 (40.7)	7 (25.0)	0.339	4 (25.0)	14 (35.9)	0.641
Erkek	16 (59.2)	21 (75.0)		12 (75.0)	25 (64.1)	
Yaş						
Ortalama ±SD	9.1 ± 4.9	6.9±4.0	0.092	11.1 ± 5.0	6.8± 3.8	0.005
Medyan (aralık)	9 (1-17.5)	5.5(0.5-16)		12 (2-17.5)	6 (0.5-16)	
Tedavi dönemi						
Tam anı	3 (10.0)	6 (19.4)	0.770	1 (7.1)	8 (17.0)	0.572
İndüksiyon	12 (40.0)	11 (35.5)		6 (42.9)	17 (36.2)	
Konsolidasyon	8 (26.7)	8 (25.8)		5 (35.7)	11 (23.4)	
İdame	7 (23.3)	6 (19.4)		2 (14.3)	11 (23.4)	
Hastalık durumu						
Tam anı			0.049			0.083
Remisyon	3 (10.0)	11 (35.5)		1 (7.1)	13 (27.7)	
Relaps	12 (40.0)	10 (32.3)		4 (28.6)	18 (38.3)	
	15 (50.0)	10 (32.3)		9 (64.3)	16 (34.0)	
Atak sayısı						
Ortalama ± SD	1.46 ±0.8	1.26 ±0.7	0.234	1.5 ±0.7	1.32 ±0.8	0.334
Medyan (aralık)	1 (1-4)	1 (1-4)		1 (1-3)	1 (1-4)	
Kateter varlığı	29 (51.8)	10 (25.0)	0.208	14 (25)	25 (42.4)	0.330
ANS<100/mm³	17 (%50.0)	16 (40.0)	0.608	7 (43.7)	26 (44.0)	1.000
Nötropeni süresi						
Medyan (aralık)	10 (2-140)	7 (2-14)	0.002	11 (6-140)	7 (2-42)	0.004
Trombosit sayısı (/mm ³)						
≤50000	20 (57.1)	19 (47.5)	0.547	10 (62.5)	29 (49.1)	0.506
>50000	15 (42.8)	21 (52.5)		6 (37.5)	30 (50.8)	
ESH						
Medyan (aralık)	30.5 (2-120)	38.5 (2-210)	0.696	38.5 (2-64)	30.5 (2-210)	0.906
CRP (g/dl)						
Medyan (aralık)	5.04 (0.33-25.10)	2.9 (0.6-29.4)	0.302	3.05 (0.33-15.3)	3.8 (0.33-29.4)	0.714
Başlangıçtaki ateş (°C)						
Ortalama ±SD	38.6 ±0.3	38.6±0.4	0.351	38.6 ±0.2	38.6±0.3	0.227
Medyan (aralık)	38.6 (38-39.5)	38.5 (38.2-40.5)		38.7 (38-40.5)	38.5 (38-40.5)	
Ateş süresi (gün)						
Medyan (aralık)	4.5 (1-15)	3 (1-18)	0.018	7 (2-15)	3 (1-18)	0.007
Uzamış ateş (>96sa)	17 (50.0)	8 (21.6)	0.024	9 (60.0)	16 (28.5)	0.050
Mukozit	6 (17.1)	3 (7.5)	0.289	3 (%18.7)	6 (10.2)	0.392
Pnömoni	8 (22.8)	3 (7.5)	0.122	3 (18.7)	8 (13.6)	0.692
Son KT ajanları (Mtx, Vinkristin, Siklofosfamid)	20 (%57.1)	14 (35.0)	0.149	12 (75)	22 (37.3)	0.014
Antifungal profilaksi kullanımı	13 (37.1)	15 (37.5)	1.000	5 (%31.2)	23 (33.3)	0.783
Antifungal tedavi kullanımı	21 (%60)	11 (27.5)	0.009	10 (%62.5)	22 (37.3)	0.128
Antifungal başlama günü						
Medyan (aralık)	3 (1-14)	5 (1-21)	0.501	5 (1-7)	3 (1-21)	0.945

4.10. GM POZİTİFLİĞİ VE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Febril nütropeni ataklarında eşik değere eşit veya büyük en az 1 veya en az 2 GM değerinin alındığı GM pozitifliği ile ataklarda kullanılan antibiyotik tedavileri arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre sadece eşik değerde veya üzerinde en az 1 GM değerinin pozitif kabul edildiği durumda siprofloksasinin GM pozitifliği ile ilişkisi olduğu bulunmuştur ($p=0.034$). Diğer antibiyotiklerle GM pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki bulunmamıştır ($p >0.05$) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. GM Pozitifliği ile Antibiyotik Kullanımı Arasındaki İlişki

Kullanılan Antibiyotik	GM		p	GM		p
	pozitifliği ($\geq 0.5 \geq 1$ değer)(%)	GM negatifliği (%)		pozitifliği ($\geq 0.5 \geq 2$ değer)(%)	GM negatifliği (%)	
Karbapenem	31 (88.5)	29 (72.5)	0.147	15 (93.8)	45 (76.2)	0.168
Amikasin	23 (65.7)	23 (57.5)	0.487	12 (75)	34 (57.6)	0.256
Vankomisin	17 (48.5)	16 (40)	0.492	8 (50)	25 (42.3)	0.777
Teikoplanin	10 (28.5)	6 (15)	0.171	6 (37.5)	10 (10.7)	0.092
Klaritromisin	10 (28.5)	6 (15)	0.171	3 (18.7)	13 (22)	1.000
Bactrim	8 (22.8)	3 (7.5)	0.100	3 (18.7)	8 (13.5)	0.692
Sefepim	3 (8.6)	5 (12.5)	0.716	0	8 (13.6)	0.190
Siprofloksasin	6 (17.1)	1 (2.5)	0.034	8 (22.8)	3 (7.5)	0.100
Seftazidim	1 (2.85)	3 (7.5)	0.618	1 (6.25)	3 (5.1)	1.000
Piperasilin-tazobaktam	3 (8.6)	6 (15.0)	0.489	0	9 (15.3)	0.191

4.11. GM Pozitifliği ve Antifungal Kullanımı

Febril nütropeni ataklarında eşik değere eşit veya büyük en az 1 ve en az 2 GM değerinin alındığı GM pozitifliği ile ataklarda kullanılan antifungal tedavileri arasındaki ilişki incelenmiştir. Ataklarda eşik değere eşit veya büyük en az 1GM değerinin pozitifliği durumunda kaspofungin kullanımı oranının GM pozitif olan ataklarda (%37.5) negatif olanlardan (%11.8) anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.026$). Diğer antifungallerin kullanımıyla GM pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. GM Pozitifliği ile Antifungal Kullanımı Arasındaki İlişki

Kullanılan Antifungal	GM	GM negatifliği (%)	p	GM	GM negatifliği (%)	p
	pozitifliği ($\geq 0.5 \geq 1$ değer)(%)			pozitifliği ($\geq 0.5 \geq 2$ değer)(%)		
Flukonazol	9 (25.7)	4 (10)	0.124	3 (18.7)	10 (17)	1.000
Amfoterisin B	9 (25.7)	6 (15)	0.265	5 (31.2)	10 (17)	0.289
Kaspofungin	9 (25.7)	4 (10)	0.124	6 (37.5)	7 (11.8)	0.026
Vorikonazol	6 (17.1)	2 (5)	0.136	4 (6.8)	4 (25)	0.058

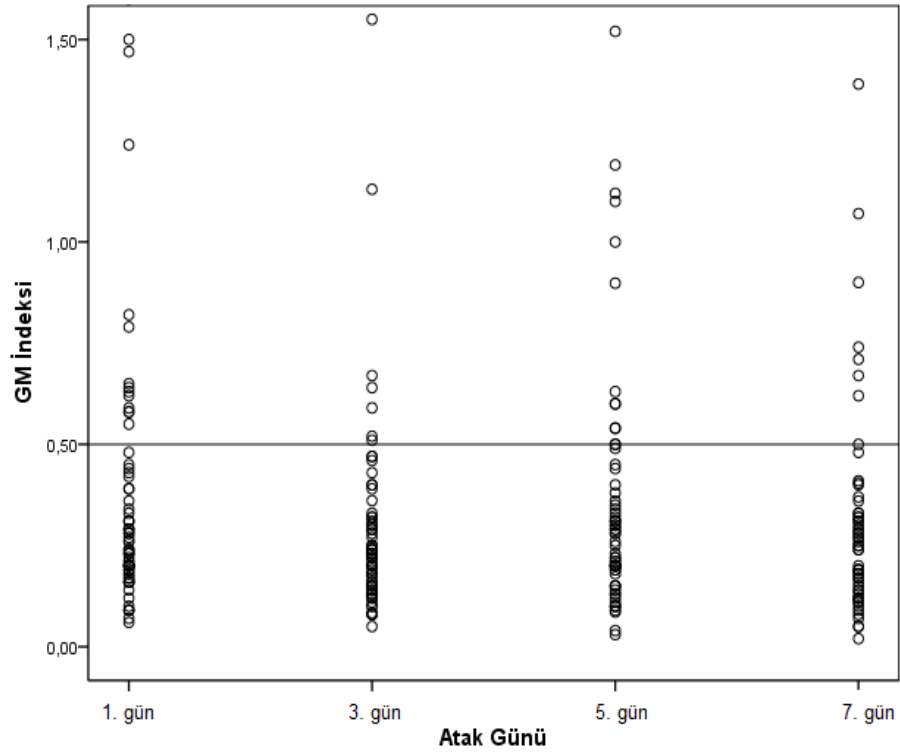
4.12. GM POZİTİFLİĞİ VE ATAK GÜNÜ

Eşik değere eşit veya üzerindeki en az 2 GM değeri pozitif alındığında birinci haftadaki en fazla sayıda pozitif GM değeri atağın 1. gününde (19 [birinci haftadaki tüm pozitif değerlerin %32.7'si]) tespit edilmiştir. Bunu 5. gün (18 [%31.0]), 7.gün (11[%19.0]) ve 3.gün (10 [%17.2]) izlemiştir (Tablo 4.13, Şekil 4.1).

Ayrıca çalışmamızda İFE tanısı olan sadece 3 hastanın febril nötropenik ataklarında serum GM'nin klinik bulgular ve İFE tanısından önce pozitifleştiği tespit edilmiştir. Bunlardan biri kanıtlanmış İFE'dir ve GM pozitifliği tanıdan 5 gün önce tespit edilmiştir. Diğer ikisi kuvvetle muhtemel İFE'dir ve birinde GM tanıdan 10 gün, diğerinde 17 gün önce pozitifleştiği belirlenmiştir. Biri kanıtlanmış, 7'si kuvvetle muhtemel İFE olan 8 hastanın ataklarında ise tanıyla aynı zamanda alınan GM değerlerinin pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4.13. GM Pozitifliği ile Atak Günü Arasındaki İlişki

Zaman	GM negatif (%)	GM pozitif (≥ 0.5 ≥ 2 değeri)(%)	Toplam
1.gün	56 (25.4)	19 (32.7)	75
3.gün	64 (29.1)	10 (17.2)	74
5.gün	51 (23.2)	18 (31.0)	69
7.gün	49 (22.3)	11 (19.0)	60
Toplam	220	58	278

**Şekil 4.6.** GM Pozitifliği ile Atak Günü Arasındaki İlişki

4.13. İFE TANISI VE FARKLI ATAK GÜNLERİNDEKİ GM POZİTİFLİĞİ

Febril nötropenik ataklardan İFE düşünülenlerle İFE olmayanlar atağın ilk haftasındaki 1.,3.,5.ve 7. günlerdeki GM pozitifliği-negatifliği (en az 2 değer GM pozitif alındığında) açısından incelendiğinde bu günlerin hepsinde iki grup atak arasında GM pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p=0.002$, $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p=0.006$) (Tablo 4.14). Atağın 1.,3.,5. ve 7.günlerinde İFE olmayanlarda GM negatifliğinin İFE düşünülenlere göre belirgin şekilde daha fazla, GM pozitifliğinin ise belirgin şekilde daha az olduğu gözlenmiştir (Tablo 4.14). İFE düşünülen ataklarda en fazla GM pozitifliği 5. günde (%55.6) saptanmıştır.

Tablo 4.14. İFE Tanısı ile Farklı Atak Günlerindeki GM Pozitifliği Arasındaki İlişki

Zaman	İFE Düşünülenler		İFE Olmayanlar		p
	GM negatif (%)	GM pozitif ($\geq 0.5 \geq 2$ değer)(%)	GM negatif (%)	GM pozitif ($\geq 0.5 \geq 2$ değer)(%)	
1.gün	14 (51.9)	13 (48.1)	42 (87.5)	6 (12.5)	0.002
3.gün	18 (66.7)	9 (33.3)	46 (97.9)	1 (2.1)	<0.05
5.gün	12 (44.4)	15 (55.6)	39 (92.9)	3 (7.1)	<0.05
7.gün	17 (65.4)	9 (34.6)	32 (94.1)	2 (5.9)	0.006
Toplam	61	46	159	12	

4.14. FEBRİL NÖTROPENİK ATAKTA BİRİNCİ GÜN İLE ÜÇÜNCÜ GÜN GM POZİTİFLİĞİ- NEGATİFLİĞİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

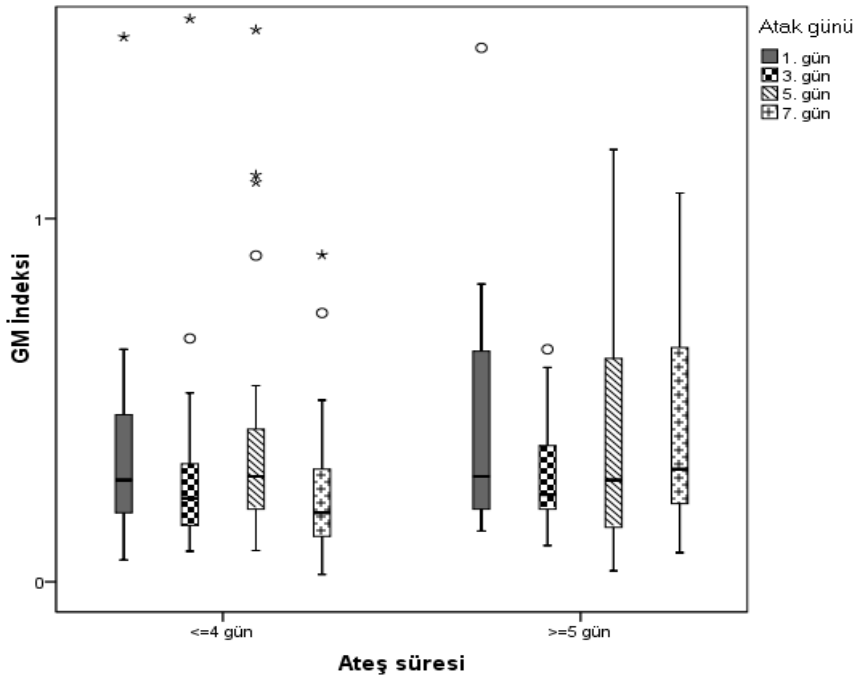
Febril nötropenik ataklarda atağın birinci gününde alınan ilk GM ile üçüncü gününde alınan ikinci GM 'nin pozitiflik- negatifliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Birinci günde GM negatif olan 56 ataktan 3 (% 5.5)'ünde 3. günde GM'nin pozitifleştiği, 53 (% 94.5)'inde GM'nin negatif kaldığı bulunmuştur. Birinci günde GM pozitif olan 19 ataktan 12 (% 63.1)'sinde 3. günde GM'nin negatifleştiği, 7 (%36.8)'sinde GM'nin pozitif kaldığı bulunmuştur (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Febril Nötropenik Atakta Birinci Gün ile Üçüncü Gün GM Pozitifliği-Negatifliği Arasındaki İlişki

		3.GÜN GM	TOPLAM
1.GÜN GM	Negatif (<0.5) (%)	Pozitif (≥0.5)(%)	
Negatif (<0.5)	53 (94.5)	3 (5.5)	56
Pozitif (≥0.5)	12 (63.1)	7 (36.8)	19
TOPLAM	64	10	75

4.15. ATEŞİN SÜRESİ VE GM DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

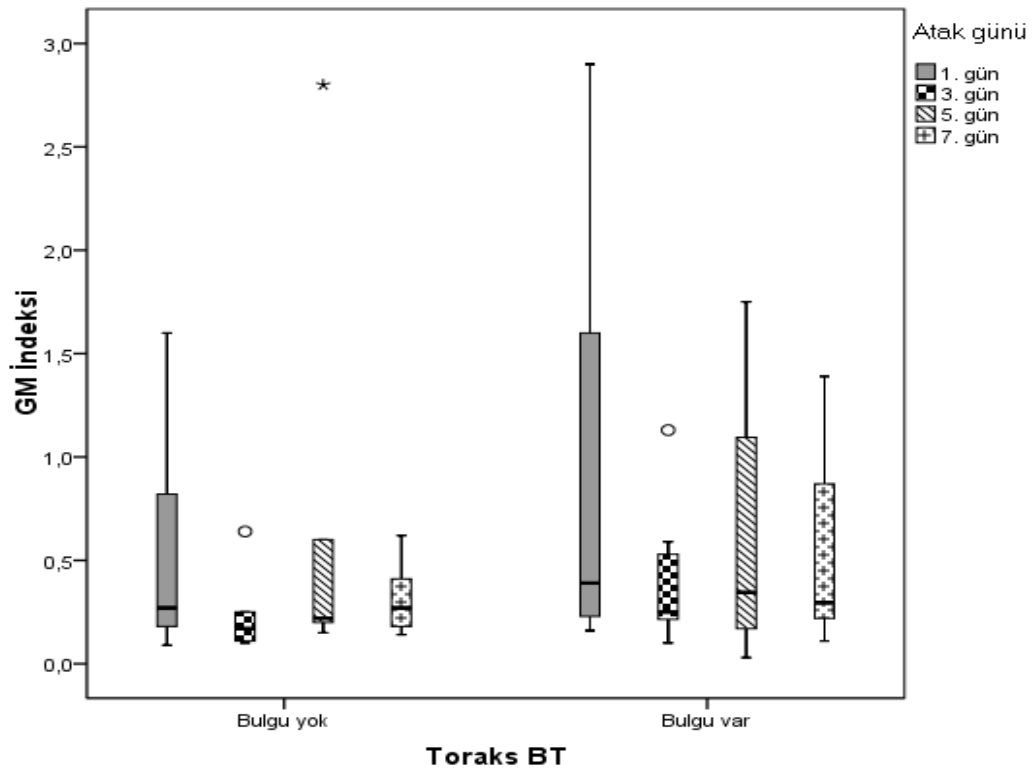
Doksan altı saatten uzun süre ateşin olduğu 24 atakta farklı günlerde alınan GM değerleri incelendiğinde en yüksek GM değerleri atağın 5. gününde saptanmıştır (Şekil 4.2). Bunu 7., 1. ve 3. günler izlemiştir (Şekil 4.2). Ateşin 96 saatten kısa sürdüğü 35 atakta ise GM değerlerinin 1. günde en yüksek olduğu görülmüştür. Bunu 5., 3. ve 7. günler izlemiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Ateşin 96 Saatten Uzun veya Kısa Sürdüğü Ataklarda GM Değerlerinin Dağılımı

4.16. TORAKS BT BULGULARI VE GM DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

Toraks BT çekilen 28 ataktan pozitif bir bulgu saptanan 21'inde en yüksek GM değerleri atağın 1. gününde saptanmıştır (Şekil 4.8). Bunu 5., 7. ve 3. günler izlemiştir (Şekil 4.3). Toraks BT'de herhangi bir bulgu saptanmayan 7 atakta ise aynı şekilde en yüksek GM değerleri atağın 1. gününde saptanmıştır (Şekil 4.8). Bunu 7., 5. ve 3. günler izlemiştir (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Toraks BT Bulguları ve GM Değerlerinin Dağılımı

4.17. TORAKS BT BULGULARI VE GM POZİTİFLİĞİ

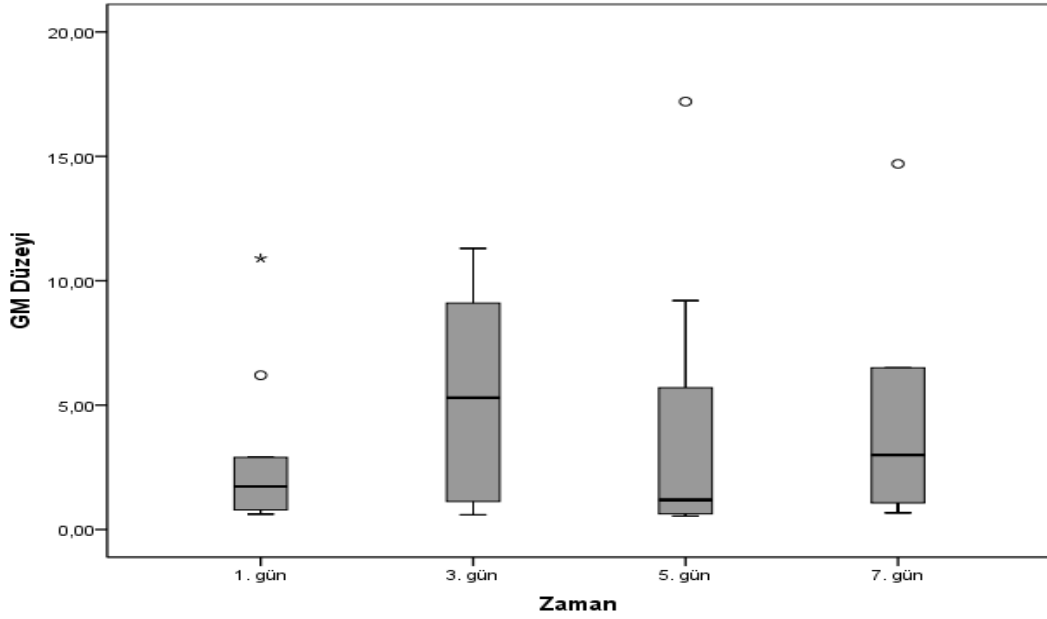
Eşik değere eşit veya üzerindeki en az 1 GM değeri pozitif alındığında toraks BT'de pozitif bulgu olan 21 ataktan 15 (%71.4)'inde GM pozitifliği mevcuttur ve bulgu olmayanlara göre (3 [%42.9]) daha fazladır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.207$). Toraks BT'de bulgu olmayan 7 ataktan 4 (%57.1)'ünde GM negatiftir ve bulgu olanlara göre oran olarak (6 [%28.6]) daha fazladır ancak bu fark da anlamlı bulunmamıştır ($p=0.207$, Tablo 4.16).

Eşik değere eşit veya üzerindeki en az 2 GM değeri pozitif alındığında toraks BT’de pozitif bulgu olan 21 ataktan 9 (%42.9)’unda GM pozitifliği mevcuttur ve bulgu olmayanlara göre (2 [%28.6]) daha fazladır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.668$). Toraks BT’de bulgu olmayan 7 ataktan 5 (%71.4)’inde GM negatiftir ve bulgu olanlara göre oran olarak (12 [%57.1]) daha fazladır ancak bu fark da anlamlı bulunmamıştır ($p=0.668$, Tablo 4.16).

Hem GM pozitif hem de toraks BT bulgusu olan ataklarda en yüksek GM değerleri 3. günde saptanmıştır. Bunu 5., 7. ve 1. günler izlemiştir (Şekil 4.9).

Tablo 4.16. Toraks BT Bulguları ile GM Pozitifliği Arasındaki İlişki

	Toraks BT		p
	Bulgu yok	Bulgu var	
GM negatif	4 (57.1)	6 (28.6)	0.207
GM pozitif (≥ 0.5 ≥ 1 değer)(%)	3 (42.9)	15 (71.4)	0.207
Toplam	7	21	
GM negatif	5 (71.4)	12 (57.1)	0.668
GM pozitif (≥ 0.5 ≥ 2 değer)(%)	2 (28.6)	9 (42.9)	0.668
Toplam	7	21	28



Şekil 4.9. GM Pozitif ve Toraks BT Bulgusu Olan Ataklarda GM Değerlerinin Dağılımı

4.18. BİRİNCİ GÜN GM POZİTİFLİĞİ VE TORAKS BT BULGULARI

Toraks BT bulgusu olmayan 7 ataktan 5 (%71.4)'ünün, toraks BT bulgusu olan 21 ataktan 12 (%57.1)'sinin febril nütropenik atağın birinci gününde alınan GM değeri negatiftir. Toraks BT bulgusu olmayan ataklarda GM negatifliği oranı bulgu olanlardan daha fazla gibi görünse de aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.668$, Tablo 4.17).

Toraks BT bulgusu olan 21 ataktan 9 (%42.9)'unda, toraks BT bulgusu olmayan 7 ataktan 2 (%28.6)'sinde birinci günde alınan GM değeri pozitiftir. Toraks BT bulgusu olan ataklarda da GM negatifliği oranı bulgu olmayanlardan daha fazla gibi görünse de aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.668$, Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Birinci Gün GM Pozitifliği ile Toraks BT Arasındaki İlişki

Toraks BT			
1. Gün GM	Bulgu yok (%)	Bulgu var (%)	p
Negatif	5 (71.4)	12 (57.1)	0.668
Pozitif	2 (28.6)	9 (42.9)	0.668
Toplam	7	21	28

4.19. İFE TANISI İLE ATAKLARIN ÖZELLİKLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

EORTC/MSG kriterlerine göre kanıtlanmış, kuvvetle muhtemel ve muhtemel İFE olarak tanımlanmış olan atakların bazı özellikleriyle İFE tanıları arasındaki ilişki araştırılmıştır. İFE tanısı ile ataklar sırasında hastaların hastalık durumu, ateş süreleri, uzamış ateş varlığı, nötropeni süresi, GM pozitifliği, son KT zamanı ve İFE öncesi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4. 18).

ALL ve AML hastalarının İFE olan tüm ataklarından hastalığın relaps döneminde olduğu atak sayısının (21 atakta 11) İFE olmayan relaps dönemindeki ataklardan (40 atakta 11) daha fazla olduğu belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.030, Tablo 4.18).

Kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE olan ataklarda gün) ateşin (ortalama 10.3±3.3, medyan10 [3-15]gün) muhtemel İFE (ortalama 3.5±1.7, medyan 3 [1-7]gün) ve İFE olmayan (ortalama 3.64 ±3.3, medyan 3 [1-18] gün) ataklara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir (p <0.05, p=0.001). Kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE olan ataklarda 96 saatten uzun süren ateş (12 [% 92.3]) İFE olmayan (9 [% 20]) ve muhtemel İFE olan ataklara göre anlamlı şekilde daha fazla atakta görülmüştür (p=0.006, Tablo 4.18). İFE olan atakların tamamına bakıldığında (16 [%61.5]) da aynı şekilde uzamış ateşin İFE olmayanlardan daha fazla sayıda atakta görüldüğü belirlenmiştir(p<0.05, Tablo 4.18).

Kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE olan ataklarda nötropeni (ANS <500) süresinin (medyan 10 [3-15] gün) muhtemel İFE (medyan 3 [1-7]gün) ve İFE

olmayan (medyan 3 [1-18] gün) ataklara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir ($p < 0.05$, $p = 0.006$). Eşik değere eşit veya daha büyük en az 1GM değeri pozitif alındığında kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE olan atakların tümünde (14[%100]) GM pozitifliği mevcuttur ve İFE olmayan (13 [%27.1]) ve muhtemel İFE (8 [%61.5]) olanlardan anlamlı şekilde daha fazladır ($p < 0.05$, Tablo 4.17). Tüm İFE olan ataklar değerlendirildiğinde de GM pozitifliğinin İFE olmayan ataklardan anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Eşik değere eşit veya daha büyük en az 2 GM değeri pozitif alındığında tüm İFE olan ataklarda GM pozitifliği (15[%55.6]) İFE olmayan ataklardan (1 [%2.1]) anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca bu durumda İFE olmayan 48 atağın 47 (%97.9)'sinde GM negatiftir (Tablo 4.18).

ALL ve AML hastalarının febril nütropenik ataklarından önceki son kemoterapi zamanına bakıldığında kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE olan ataklarda (14.2±7gün) ve tüm İFE olan ataklarda (12.3±6.9gün) son kemoterapinin İFE olmayan ataklardan (8.2±4 gün) anlamlı şekilde daha uzun süre önce uygulandığı bulunmuştur (sırasıyla $p = 0.020$, $p = 0.023$, Tablo 4.18).

İFE olan toplam 27 ataktan 5 (%18.5)'inde atak öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü vardı, bunların tümü kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE idi. İFE olmayan 48 ataktan sadece birinde (%2.1) bu öykü vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0.021$, Tablo 4.18).

İFE olan ve olmayan ataklar arasında atak sırasında hastalığın tedavi dönemi, kateter varlığı, mukozit varlığı, ANS <100 olması, son kemoterapi ajanları ve steroid kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$, Tablo 4.18)

Tablo 4.18. İFE Tanısı ile Atakların Özellikleri Arasındaki İlişki

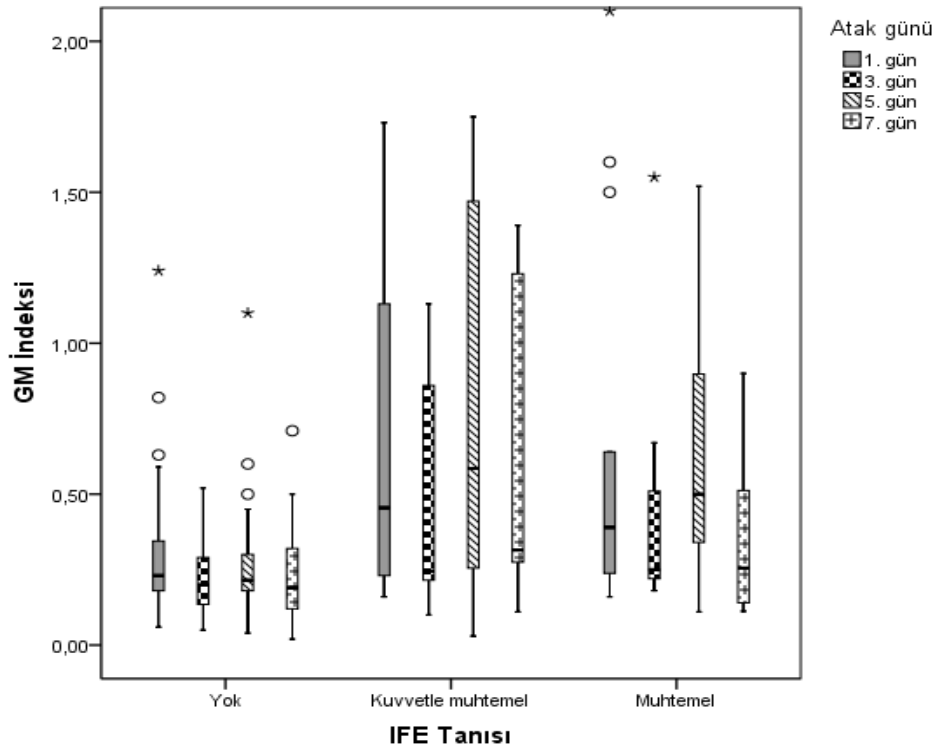
Atak Özellikleri (n=75) (%)	Yok (n=48) (%)	Kanıtlanmış-Kuvvetle muhtemel İFE (n=14)(%)	Muhtemel İFE (n=13)(%)	Tüm İFE (n=27)(%)	p
Tedavi dönemi					
Tanı anı	8 (20)	0	1 (11.1)	1 (4.8)	
İndüksiyon	15 (37.5)	6 (50)	2 (22.2)	8 (38.1)	0.351 ^a
Konsolidasyon	9 (22.5)	3 (25)	4 (44.4)	7 (33.3)	0.348 ^b
İdame	8 (20)	3 (25)	2 (22.2)	5 (23.8)	
Toplam	40	12	9	21	
Hastalık durumu (%)					
Tanı anı					
Remisyon	13 (32.5)	0	1 (11.1)	1 (4.8)	0.030^a
Relaps	13 (32.5)	4 (33.3)	5 (55.6)	9 (42.9)	0.049^b
Toplam	14 (35.0)	8 (66.7)	3 (33.3)	11 (52.4)	
	40	12	9	21	
Kateter varlığı (%)					
Yok	15 (31.3)	1 (7.1)	3 (23.1)	4 (14.8)	
Port	31 (64.6)	12 (85.7)	9 (69.2)	21 (77.8)	0.380 ^a
Geçici lümenli	2 (4.2)	1 (7.1)	1 (7.7)	2 (7.4)	0.252 ^b
Toplam	48	14	13	27	
Mukozit varlığı	4 (8.3)	3 (21.4)	2 (15.4)	5 (18.5)	0.408 ^a 0.269 ^b
Ateş süresi					
Ortalama	3.64 ±3.3	10.3±3.3	3.5±1.7	6.9±4.3	<0.05^a
±SD					
Medyan	3 (1-18)	10 (3-15)	3 (1-7)	6.5 (1-15)	0.001^b
(aralık)					
Uzamış ateş	9 (20)	12 (92.3)	4 (30.8)	16 (61.5)	<0.05^a 0.001^b
(>96 sa)					
Nötropeni süresi					
Mean±SD	7.7±4.1	28.2±33.7	7±2.8	18±26.2	<0.05^a
Medyan	3 (1-18)	10 (3-15)	3 (1-7)	10 (3-140)	0.006^b
(aralık)					
ANS < 100	22 (45.8)	8 (57.1)	3 (23.1)	11 (40.7)	0.187 ^a 0.854 ^b
GM pozitif					
(≥0.5 ≥1 değer)	13 (27.1)	14 (100)	8 (61.5)	22 (81.5)	<0.05
GM negatif	35 (72.9)	0	5 (38.5)	5 (18.5)	<0.05
GM pozitif					
(≥0.5 ≥2 değer)	1 (2.1)	8 (57.1)	7 (53.8)	15 (55.6)	<0.05^a
GM negatif	47 (97.9)	6 (42.9)	6 (46.2)	12 (44.4)	<0.05^b
Son KT zamanı (gün)					
Ortalama					
±SD	8.2±4	14.2±7	9.7±6.3	12.3±6.9	0.023^a
Medyan	7 (2-18)	15 (3-28)	9.5 (2-20)	11 (2-28)	0.020^b
(aralık)					
Son KT ajanları (Mtx, Vincristin, Siklofosamid)	18 (37.5)	10 (71.4)	6 (46.2)	16 (59.3)	0.222 ^a 0.151 ^b
İFE öncesi gşab kullanımı	1 (2.1)	5 (35.7)	0	5 (18.5)	0.001^a 0.021^b
Steroid kullanımı					
Doz	13 (27.1)	1 (7.1)	4 (30.8)	5 (18.5)	0.189
Düşük					
Yüksek	5 (10.4)	1 (7.1)	0	1 (3.7)	0.063 ^a
Süre (ay)	8	0	4	4	0.522 ^b
Medyan					
(aralık)	1.5 (5-7)	-	-	1 (1-15)	1.000 ^b

a: İFE tanısı 3 grup olarak (1.yok, 2.kanıtlanmış-kuvvetle muhtemel, 3.muhtemel) alındığında p değeri

b: İFE tanısı 2 grup olarak (1.yok, 2.kanıtlanmış-kuvvetle muhtemel-muhtemel) alındığında p değeri

4.20. İFE TANISI VE GM DEĞERLERİNİN DAĞILIMI

Febril nötropeni ataklarından İFE olanlarda GM değerlerinin dağılımı incelendiğinde, genel olarak en yüksek GM değerlerinin kuvvetle muhtemel İFE olanlarda ve atağın 5. gününde saptandığı görülmüştür. Bunu 1., 7. ve 3. günler izlemiştir (Şekil 4.10). Muhtemel İFE olan ataklarda da en yüksek GM değerleri 5. günde saptanmış, bunu 7., 3. ve 1.günler izlemiştir (Şekil 4.10). İFE olmayan ataklarda ise genel olarak GM düzeyleri İFE düşünülenlere göre çok daha düşüktür ve en yüksek GM değerleri 1. günde saptanmış, bunu 3., 7. ve 5. günler izlemiştir (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. İFE Tanısı ile GM Değerlerinin Dağılımı Arasındaki İlişki

4.21. İFE Tanısı ile Toraks BT Arasındaki İlişki

Çalışmamızda toraks BT çekilmiş olan 28 ataktan İFE olmayan 7 ataktan 2'sinde İFE ile uyumlu olmayan diğer bulgular (örn. atelettazi, infiltrasyon) mevcuttur, 5 (%71.4)'inde hiçbir pozitif bulguya rastlanmamıştır. İFE olan 21 ataktan 2 (tüm İFE olanların %9.5'i)'sinde hiçbir pozitif bulgu yokken, 13

(%61.9)'ünde İFE ile uyumlu bulgu, 3 (%14.3)'ünde İFE açısından şüpheli bulgu ve 3 (%14.3)'ünde diğer bulgular vardır. Kanıtlanmış İFE olan 2 ataktan 1 (%50)'inde, kuvvetle muhtemel İFE olan 12 ataktan 11(%91.7)'inde ve muhtemel İFE olan 7 ataktan 1(%14.3)'inde İFE ile uyumlu bulgu mevcuttur. İFE olan ve olmayan ataklar arasında toraks BT bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0.001, Tablo 4.18). İFE olan ataklarda (21 atakta17,%80.9) olmayanlara göre (7 atakta 2, %28.6) daha fazla toraks BT bulgusu tespit edilmiştir (Tablo 4.19).

Biri kanıtlanmış, diğeri kuvvetle muhtemel İFE olan iki atakta toraks BT'dehalo işareti ve periferik nodüller görülmüştür. Kuvvetle muhtemel İFE ataklarından birinde tomurcuklanmış ağaç görünümü ve birinde de kavite mevcuttur. Hava-hilal belirtisine hiçbir atakta rastlanmamıştır. BT'lerde İFE ile uyumlu olarak değerlendirilen diğer bulgular periferik nodüller ve buzlu cam alanlarıdır. İFE için tipik olmayan ancak klinikle birlikte İFE açısından şüpheli olarak yorumlanan toraks BT bulguları atelettazi, kitle benzeri infiltrasyon ve konsolidasyon alanlarıdır.

Tablo 4.19. İFE Tanısı ile Toraks BT Bulguları Arasındaki İlişki

Toraks BT bulgusu	İFE Yok (n=7) (%)	Kanıtlanmış İFE (n=2) (%)	Kuvvetle		Tüm İFE (n=21)
			muhtemel İFE (n= 12) (%)	Muhtemel İFE (n=7) (%)	
Pozitif bulgu yok	5 (71.4)	0	0	2 (28.6)	2 (9.5)
İFE bulgusu var	0	1(50)	11 (91.7)	1 (14.3)	13 (61.9)
Diğer İFE düşündür n (şüpheli) bulgu	2 (28.6)	1(50)	0	2 (28.6)	3 (14.3)
	0	0	1 (8.3)	2 (28.6)	3 (14.3)

5. TARTIŞMA

İnvazif fungal enfeksiyonlar, özellikle de invazif aspergilloz hematolojik malignansili veya kemik iliği veya solid organ nakli yapılan hastalarda önemli bir mortalite nedenidir (%60-80) (60). Erken tanının hayati öneme sahip olduğu İA'nın erken dönemde klinik ve radyolojik tanısının duyarlılığı ve özgüllüğü özellikle çocuklarda oldukça sınırlıdır (49). Ağır nötropeni ve trombositopenisi olan hastalarda İFE tanısında altın standart olan doku örnekleme yapılması risklidir ve genellikle yapılamaz (7). Erişkinlerin aksine çocukların çoğunluğunda İFE'nin tipik radyolojik bulguları görülmez (49).

Bu nedenle hematolojik malignansili yüksek riskli çocuklarda İA'nın tanısında GM gibi invazif olmayan ve klinik belirti ve bulguların ortaya çıkmasından önce İA'yı gösterebilen bir biyolojik belirtecin kullanımı giderek artmaktadır. GM testinin çeşitli hasta popülasyonlarında duyarlılık ve özgüllüğünü araştıran çok sayıda çalışma mevcut, ancak bunların sonuçları değişkendir. Ayrıca GM'nin tanısal değerini değerlendiren, çocuklarda yapılmış çok az sayıda çalışma (7'si prospektif 10 çalışma) mevcuttur (60-66).

Biz çalışmamızda hematolojik malignansili (ALL, AML, aplastik anemi, HFS, konjenital nötropeni), kemoterapi veya immünespresif tedavi alan veya KİT yapılmış 55 çocuk hastanın 75 febril nötropenik atağında alınmış 417 serum örneğinde, GM EIA testinin bazı atak özellikleri ve toraks BT ile ilişkisini ve İFE tanısı konmasındaki yerini değerlendirdik.

Literatürde bu konuyla ilgili çalışmalar hematolojik malignansileri olan ve KİT yapılmış çocuklarda (bazen erişkinlerle birlikte) seri GM testlerinin 'tarama' şeklinde haftada bir veya iki kez uygulandığı, eşik değere eşit veya üzerindeki en az 1 veya 2 değer GM pozitifliği olarak kabul edildiği çalışmalardır (49,130). Bizim çalışmamızda kanıtlanmış, kuvvetle muhtemel ve muhtemel İFE vakaları alındığında İFE insidansı %41.8, sadece kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE vakaları alındığında ise %21.8'dir. Bu oranlar bazı çalışmalarınkinden daha düşüktür (Hayden-%30.3, Armenian-%30.8) (61,63). Çocuklarla yapılmış bazı çalışmalar İA insidansının %1.5-%3.2 arasında değişen oranlarda olmak üzere erişkinlerden daha düşük olabileceğini öne sürmektedir (66,91). İnsidanslardaki bu farklılıklar

merkezlerin antifungal profilaksisi kullanımı veya İA tarama uygulamalarının farklılığından kaynaklanmış olabilir. Antifungal profilaksisinin (özellikle de küflere etkili) ve antifungal tedavinin kullanımının da mantar yükünü azaltması nedeniyle GM oluşumunun azalması üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (60). Bizim çalışmamızdaki febril nötropenik atakların %37.3'ünde (28 atak) hastalar flukonazol profilaksisi almıştır. Ayrıca febril nötropenik atakların %30.6'ında (15 atak) hastalar amfoterisin B, %26.5'inde (13 atak) kaspofungin ve %16.3'ünde (8 atak) vorikonazol kullanmışlardır.

Bir meta-analizde sadece çocukların alındığı çalışmalarda (2 çalışma) GM'nin kanıtlanmış veya kuvvetle muhtemel İA'yı belirlemedeki duyarlılığı %92 (%95 CI 0.82-1.00) ve özgüllüğü %60 (%95 CI 0.36-0.81); sadece erişkinlerin alındığı çalışmalarda duyarlılığı %73 (%95 CI 0.46-0.61) ve özgüllüğü %90 (%95 CI 0.88-0.92) bulunmuştur (49). Buna göre çocuklarda GM test duyarlılığının erişkinlerden daha yüksek, özgüllüğün ise daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni çocuklarda yanlış pozitiflik oranının daha yüksek olması olabilir. Sadece çocukların dahil edildiği bizim çalışmamızda en az 1 GM \geq 0.5 değeri pozitif alındığında kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE tanısında GM'nin atak düzeyinde duyarlılığı %100 (%95 CI 0.76-1.00), özgüllüğü %72.9 (%95 CI 0.58-0.85); en az 2 GM \geq 0.5 değeri pozitif alındığında duyarlılığın belirgin şekilde azaldığı (%57.1, CI 0.35-0.75), özgüllüğün ise belirgin şekilde arttığı (%97.9, CI 0.89-0.99) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda rehberlere uygun olarak en az 2 GM değeri pozitif kabul edildiğinde bu meta-analize göre duyarlılık çok daha düşük ve özgüllük çok daha yüksektir ve erişkinlerin sonuçlarına yakındır.

Başka bir meta analizin sonuçlarına göre 0.5'in eşik değeri alındığı ve sadece çocuklarla yapılan bir çalışmada GM duyarlılığı %80 (%95 CI 0.28-0.99) ve özgüllüğü %98 (%95 CI 0.88-1.00); sadece erişkinlerle yapılan çalışmalarda duyarlılık %79 (%95 CI 0.64-0.93) ve özgüllük %82 (%95 CI 0.71-0.92) bulunmuştur. Burada diğer çalışmalardan farklı olarak çocuklarda testin özgüllüğü daha yüksek, duyarlılığı benzer bulunmuştur (130). Bizim çalışmamızda en az 2 GM değeri pozitif kabul edildiğinde bu meta-analize göre duyarlılık daha düşük (%55.6), özgüllük ise daha yüksek (%97.9) bulunmuştur. Bizim çalışmamızdaki duyarlılık bu

meta-analizdeki erişkin çalışmalarındakinden daha düşük, özgüllük ise daha yüksektir.

Herbrecht et al.'nın çocuk ve erişkin hastalarla yaptığı, en az 1 yüksek GM değerinin pozitif alındığı, 797 enfeksiyon atağından 153 İA tespit edilmiş olan en geniş çaplı GM EIA çalışmalarından birinde GM'nin genel duyarlılığı %29.4 ve özgüllüğü %94.8 bulunmuştur (62). Bu çalışmada sadece kanıtlanmış İFE olan hastalar için duyarlılık %64.5, kuvvetle muhtemel İFE için %16.4 ve muhtemel İFE için %25.5'tir. Aynı çalışmada erişkinlerde (%98.2) özgüllüğün çocuklardan (%47.6) anlamlı şekilde daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Castagnola et al.'nın çocuk hastalarla yaptığı çalışmada 210 atakta 7 kanıtlanmış veya kuvvetle muhtemel İFE tespit edilmiş ve genel duyarlılık %32 ve özgüllük %98 bulunmuştur (64). Hayden ve ark tarafından sadece çocuk hastalarla yapılmış çalışmada 3ay-18 yaşındaki 56 hastada 17 (%30.3) kanıtlanmış veya kuvvetle muhtemel İA tespit edilmiştir (61). Bir veya daha fazla yüksek GM değerinin pozitif kabul edildiği bu çalışmada atak düzeyinde duyarlılık %33, özgüllük %87 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda en az 2 GM değeri pozitif alındığında atak düzeyinde duyarlılık bu çalışmaların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek (%55.6) ve özgüllük benzer (%97.9) bulunmuştur. Ancak 1 GM değeri pozitif alındığında duyarlılık belirgin şekilde daha yüksek (%81.5) ve özgüllük daha düşük (%72.9) bulunmuştur.

Erişkinlerle birlikte az sayıda çocuk hastanın alındığı bazı çalışmalar GM'nin çocuklarda erişkinlerden daha düşük özgüllüğe sahip olduğunu öne sürmüştür. Bu çalışmalarda çok az sayıda çocuk alınmıştır ve İA açısından yüksek risk grubu kabul edilmeyen düşük doğum ağırlıklı bebekler de alınmıştır (55,56). Ayrıca bu çalışmalarda antifungal tedavinin yanlış pozitifliğe yol açma etkilerinin göz önüne alınıp alınmadığı kesin değildir.

Bizim çalışmamızdaki duyarlılık (en az 2 GM değeri pozitif alındığında %55.6) erişkin literatüründeki bazı çalışmalarinkine uygun olmakla birlikte, geçmişteki bazı çocukları ve erişkinleri birlikte inceleyen çalışmalardan daha düşüktür (134). Ancak bu çalışmalar ileri dönemde ve ölümcül İA olan erişkinlerin serum GM düzeylerini incelemiştir. İPA ile ilgili deneysel çalışmalar GM üretiminin akciğerlerdeki enfeksiyonun doku yükü, histolojik yaygınlığı ve mortaliteyle doğrudan ilişkili olduğunu göstermiştir (59). Ayrıca antifungal ajanların

özellikle de küflere karşı etkili olanların kullanımının da serum GM düzeylerini düşürdüğü deneysel hayvan ve klinik çalışmalarında gösterilmiştir (59).

Çocuklarda serum GM takibi ile ilgili önemli bir sorun da yanlış pozitifliktir. Yüksek miktarlarda GM içeren tahıllar ve ürünleri, süt ve süt ürünleri, formüla mamaların alınması, intravenöz piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanat ve ampisilin uygulanması çocuklarda GM yanlış-pozitifliğine neden olabilmektedir (1,64). Ayrıca GM ısıya dirençli bir moleküldür ve besinlerden sterilizasyon yoluyla temizlenemez. Bu nedenle kemoterapi sonucu ağızdan başlayarak tüm gastrointestinal sistemde gelişebilen mukozal lezyonlar (mukozit) nedeniyle diyetteki GM kana geçerek yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Prematüre bebeklerde yoğun süt bazlı beslenmeleri nedeniyle %83'e varan GM yanlış pozitiflikleri bildirilmiştir (131). Bununla birlikte *Penicillium* türleri, *Alternaria* türleri ve diğer mantarlar varlığında ve bakteriyemisi olan hastalarda GM yanlış pozitifliği görülebilmektedir (50). Sulahian et al. 'nın yaptığı çalışmada erişkinlerde yanlış pozitiflik oranı %2.5 iken çocuklarda %10.1 bulunmuştur (50). Herbrecht et al.'nın yaptığı çalışmada ise yanlış pozitiflik oranı erişkinlerde sadece %0.9 iken çocuklarda %44 bulunmuştur (62). Başka bir çalışmada en az bir GM pozitifliği esas alındığında yanlış pozitiflik oranı %12.8 olarak tespit edilmiştir (63). Bizim çalışmamızda tek değer GM pozitifliği esas alındığında tüm İFE olan ataklar düzeyinde yanlış pozitiflik oranı %28, iki değer GM pozitifliği esas alındığında ise %3.0 bulunmuştur. Hasta düzeyinde aradaki bu farkın iki değer GM pozitifliği esas alındığında tek değer alınmasına göre duyarlılığın azalması ancak özgüllüğün artmasına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bu değerlerden ilki (%28) daha önce pediatrik hastalarda bildirilen oranlarla (%5.7- 44.0) uyumludur ancak erişkin hastalarla yapılan çalışmalarda bildirilen oranlardan (%0.9-2.5) belirgin şekilde yüksektir (49,60). İkinci değer (%3.0) ise artmış GM test özgüllüğünün bir göstergesidir ve pediatrik çalışmalara göre oldukça düşük bir değerdir.

Çalışmamızda 1 değer GM pozitifliği esas alındığında GM yanlış pozitifliği tespit edilen 13 atakta hastaların medyan yaşı 5.3 (1-17 yaş aralığında) 'tür. Bu yanlış pozitifliklerin hiç birinde hastalar atak sırasında GM yanlış pozitifliği yapabildiği bilinen intravenöz piperasilin-tazobaktam, amoksisilin-klavulanat veya ampisilin tedavisi almamaktaydı, ancak çoğunlukla mevcut hastalık durumları nedeniyle yoğun

iştahsızlık sorunu olan bu çocukların diyetleri GM yanlış pozitifliğine yol açabilen tahıl ve süt ürünleri açısından kontrol altında tutulmamıştır. Bizim çalışmamızdaki çocuklarda GM yanlış pozitifliğin nedenleri kesin olarak anlaşılamamıştır.

Çalışmamızda İFE olan ataklar arasında eşik değerin üzerinde en az 1 değerin alındığı GM pozitifliği açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.014$). Kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel atakların tümünde GM pozitif, İFE olmayan atakların çoğunluğunda (35 atakta 22) GM negatif bulunmuştur. Bunlar GM'nin İFE tanısındaki yardımcı değerini gösteren ve literatürle uyumlu sonuçlardır (49,60-66).

Eşik değere eşit veya büyük en az 1 değer GM pozitifliği olarak alındığında GM pozitifliği için hastanın remisyon veya relaps döneminde olmasının tanı anında olup henüz hiç kemoterapi almamış olmasından daha fazla risk oluşturduğu gözlenmiştir ($p=0.049$). Nötropeni süresinin ve ateş süresinin hem en az 1 değer ve hem de en az 2 değer GM pozitifliğinde anlamlı şekilde daha uzun olduğu görülmüştür. Ayrıca en az 1 değer GM pozitif olan ataklarda 96 saatten uzun süren (uzamış) ateş olması ve antifungal tedavi kullanımı GM negatif ataklardan daha yüksektir. Febril nötropenik ataklar arasında İFE olanlardan hastalığın (ALL veya AML) relaps döneminde olduğu atakların, ateş süresinin, ateşin 96 saatten uzun sürme durumunun, nötropeni süresinin, GM pozitifliğinin, son kemoterapiden atağa kadar geçen sürenin ve atak öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımının tüm İFE olan ataklarda ve sadece kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel ataklarda İFE olmayan ataklara göre anlamlı derecede daha fazla olduğu görülmüş ve bunlar İFE gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Pediatrik febril nötropeni ve IDSA rehberine göre tüm hematolojik malignansili nötropenik hastalarda 96 saatten daha uzun süreli geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen dirençli ateş olması, nötropenin ağır olması, tahmini nötropeni süresinin 10 günden uzun olması (persistan nötropeni), geçici lümenli kateter, yüksek doz ve 1 aydan uzun süre kortikosteroid kullanımı, kemoterapi ve diğer immünespresif tedaviler ve mukozit İFE için artmış riskle ilişkilendirilmektedir (1,7). Bu nedenle çalışmamızın sonuçları bu rehberlere paralellik göstermektedir. Ancak çalışmamızda geçici lümenli kateter, mukozit, kortikosteroid kullanımı ve dozu veya süresi ve kemoterapi alınması İFE için risk faktörü olarak bulunmamıştır. Antifungal tedavi alma oranının da GM pozitif ataklarda çoğunlukla nötropenin ve ateşin de uzamış olması nedeniyle

antifungal ajanların ampirik olarak başlanması nedeniyle GM negatif ataklardan daha yüksek oranlarda olduğu düşünülmüştür. GM değerlerinin değişkenliği *Aspergillus* etkili antifungal ilaçların kullanılması veya düşük mantar yükü ile açıklanabilir (132,133). Bizim çalışmamızdaki febril nötropenik atakların %37.3'ünde (28 atak) hastalar flukonazol profilaksisi almıştır ve İFE şüphesinde febril nötropenik atağın en erken 1., en geç 21. günde (medyan 3.gün) amfoterisin B, kaspofungin veya vorikonazole geçilmiştir. Çalışmamızda febril nötropenik atakların %30.6' sında (15 atak) hastalar amfoterisin B, %26.5'inde (13 atak) kaspofungin ve %16.3'ünde (8 atak) vorikonazol kullanmışlardır. Deneysel hayvan modellerinde antifungal tedavinin serumda GM tespitini azalttığı veya geciktirdiği gösterilmiştir (133,134)

Siprofloksasin kullanımı en az 1 değer GM pozitif olan ataklarda (%17.1) GM negatif olanlardan (%2.5) anlamlı derecede daha yüksek oranda bulunmuştur. En az 2 değer GM pozitif olanlarda da fark istatistiksel olarak anlamsız görünse de GM pozitif grupta siprofloksasin kullanım oranı daha yüksektir (%22.8'e karşı %7.5). Bunun nedeninin GM pozitif grubun nötropeni ve ateşinin uzamış, kliniğinin daha ağır olmasından ve bu nedenle giderek (özellikle gram negatif enfeksiyonlar için) daha geniş spektrumlu tedavilere kayma ihtiyacıyla siprofloksasin başlanması olabileceği düşünülmüştür.

Hematolojik malignansili nötropenik bir hastanın ampirik antimikrobiyal tedaviye yanıtız ateşi ve pulmoner belirtileri varsa, bu hastaya yüksek çözünürlüklü BT çekilir. Eğer hastanın ampirik antimikrobiyal tedaviye yanıtız ateşi dışında bir klinik belirtisi yok ancak GM testi pozitifse ve hastaya BT çekilirse İPA'yı daha erken saptamak mümkün olabilir (7,133). Genellikle GM'nin İA'nın net klinik belirtileri gelişmeden pozitifleştiğine inanılmaktadır (133). Bu testin kullanılması eğer sonuç pozitifse BT'ye daha erken yönelilmesini ve tedaviye daha erken başlanmasını sağlayacaktır. Bu da daha yüksek tedavi başarısı sağlayabilecektir .

GM testinin beklenen avantajları şu varsayımlara dayanmaktadır: 1. GM testi hastada belirti ve bulgular ortaya çıkmadan önce pozitifdir. 2. BT'de aynı zamanda İA bulguları görülür ve 3. Daha erken tedavi daha yüksek başarı oranlarıyla sonuçlanır (49). Bir meta-analizde beş çalışma BT, tanı veya klinik belirtilerden önce GM'nin pozitifleşmediğini bildirmiştir (134). Başka çalışmalar ise herhangi bir İFE kanıtından 60 gün öncesi ve 50 gün sonrasına kadar değişkenlik gösterebilen GM

pozitiflikleri bildirmiştir (103). İmmün yetmezlikli erişkinlerle yapılan bazı çalışmalar klinik radyolojik ve mikrobiyolojik bulgular ortaya çıkmadan önce serum GM'nin üretiminin prospektif olarak taranmasının potansiyel değerini göstermiştir (104,59,134,135). Çocuklarla yapılan çalışmalardan Hayden et al.'nın çalışmasında GM pozitif olan 11 hastadan 7'sinde GM pozitifliği klinik tanıdan medyan 10 gün önce belirlenmiştir (61). Altı hastada tanıdan 34, 25, 12, 9, 6 ve 1 gün önce, 1 hastada ise tanıyla aynı anda GM pozitif bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kanıtlanmış veya kuvvetle muhtemel İFE tanısı olan 3 hastanın febril nötropenik ataklarında GM klinik bulgular ve tanıdan önce pozitifleşmiştir. Bunlardan biri kanıtlanmış İFE'dir ve GM pozitifliği tanıdan 5 gün önce tespit edilmiştir. Diğer ikisi kuvvetle muhtemel İFE'dir ve birinde GM tanıdan 10 gün, diğerinde 17 gün önce pozitifleştiği belirlenmiştir. Biri kanıtlanmış, 7'si kuvvetle muhtemel İFE olan 8 hastanın ataklarında GM pozitifliği tanıyla aynı zamanda alınan GM değerlerinin pozitif olduğu tespit edilmiştir.

BT'de nodüler lezyonlarla birlikte halo ve hava-hilal belirtileri İA ile ilişkilendirilmektedir. Bakterilere bağlı enfeksiyonlar veya aspergillus dışındaki küfler de benzer bulgular verebileceğinden ve pediatrik yaş grubunda bu bulgulara daha az rastlandığından görüntüleme bulguları genellikle muhtemel bir tanı koymak ve hematolojik malignansili febril nötropenik hastalar gibi yüksek-riskli hasta gruplarında invazif aspergilloz için ampirik tedavi başlamak için kullanılmaktadır (136-138). Erişkinlerin aksine çocuklarda çoğunlukla İFE'nin tipik radyolojik bulguları görülmez (139,140). Özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda özgün olmayan bulgular olabilir (1,32). Bizim çalışmamızda da İFE olan 21 ataktan 13 (tüm İFE ataklarının %61.9)'ünde İFE ile uyumlu bulgu, 3 (%14.3)'ünde İFE açısından şüpheli bulgu ve 3 (%14.3)'ünde diğer özgün olmayan bulgular vardır. İFE olan 21 ataktan sadece ikisinde BT'de halo işareti, birinde tomurcuklanmış ağaç görünümü ve birinde kavite görülmüştür. Hava-hilal belirtisine hiçbir atakta rastlanmamıştır. Bu bulguların çocuk vakalarda az görülmesi literatürde de belirtildiği gibi beklenen bir durumdur (1,7). Bu nedenle çocuklarda sadece BT bulgularına bakarak değerlendirme yapmak uygun değildir. Çocuk hastalar klinik bulgular, risk durumuyla ve GM değerleriyle birlikte değerlendirilmelidir ve BT'de özgün İFE bulgusu olmaması antifungal tedaviye başlamayı geciktirmemelidir.

Çalışmamızda GM değerlerinin febril nütropenik atakların erken döneminde en fazla atağın 1. gününde pozitifleştiği görülmüştür. Ancak bizim hastanemizde ilk GM test sonucu en erken yaklaşık olarak 80 saatte, takipte en erken 48 saatte alınabilmektedir. Bu nedenle hastanemizde febril nütropenik atağın ilk gününde klinik şüphenin belirgin olduğu, İFE açısından yüksek riskli olarak değerlendirilen hastalarda GM testi için örnek alınmakla birlikte toraks BT de çekilerek, bunun sonucu beklenmeden antifungal tedavi başlanmaktadır. Bizim çalışmamızda febril nütropenik hastalara toraks BT atağın medyan 5. gününde (1-13.gün) ateşin devam etmesi, GM pozitifliği saptanması ve/veya klinik olarak İPA şüphesi nedeniyle çekilmiştir.

Hematolojik malignansili erişkinlerle yapılan haftalık çekilen toraks BT'ler ve haftada iki kez yapılan GM tayini arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada BT bulguları olan hastaların %35'inde GM pozitifliği tespit edilmiştir ve GM pozitifliğinin kuvvetle muhtemel ve muhtemel İFE olan vakalarda İFE olmayanlardan daha yüksek oranda olduğu belirlenmiştir (141) Ancak bu çalışmada BT bulguları ve bunların ortaya çıktığı zamanla GM değerlerinin artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda toraks BT çekilen 28 ataktan BT'de pozitif bulgusu olanlarda GM pozitifliği (%71.4, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) daha fazladır ve en yüksek GM değerleri atağın 1. gününde alınan örneklerde saptanmıştır . Ayrıca çalışmamızda İFE olan ataklarda (21 atakta17, % 80.9) olmayanlara göre (7 atakta 2, %28.6) daha fazla toraks BT bulgusu tespit edilmiştir. Bu durum çocuklarda bir febril nütropenik atağın ilk gününde GM alınmasının ve pozitif bulunursa toraks BT çekilmesinin İPA tanısı konulmasında faydalı olacağını göstermektedir. Hem GM pozitif hem de toraks BT bulgusu olan ataklarda en yüksek GM değerleri atağın 3. gününde alınan örneklerde saptanmıştır. Ateşin 96 saatten uzun sürdüğü İFE açısından riskli ataklarda ise en yüksek GM değerleri 5. günde alınan örneklerde bulunmuştur. Benzer şekilde, kanıtlanmış, kuvvetle muhtemel ve muhtemel İFE olan ataklarda en yüksek GM değerleri atağın 5. gününde alınan örneklerde saptanmıştır. Bu bulgular çalışmamızda yaptığımız gibi çocuklardaki febril nütropenik ataklarda GM değerlendirmesinin erken dönemde (ilk hafta) sık aralıklarla, örneğin gün aşırı yapılmasının faydalı olacağını göstermektedir.

Ayrıca, eğer tamamen ampirik tedavi yaklaşımı uygulanacak olursa, GM'nin 4-5. günlerde ilk kez alınması maliyet etkin olabileceğini düşündürmektedir.

Bazı çalışmalar ve 20 prospektif çalışmanın (1 pediatrik, 8 erişkin ve pediatrik, 11 erişkin çalışması) değerlendirildiği bir derleme, GM değerlerinin düşmesinin tedaviye yanıtla, sebat etmesi veya artmasının ise progresif aspergillozu gösterdiğini, GM'nin sağkalımla güçlü bir ilişkisi olduğunu, bu nedenle serum GM değerinin tedaviye yanıtı ve hastalığın sonucunu gösteren bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmektedir (142,143). Bizim çalışmamızda GM değerlerinin tedavi yanıtıyla ilişkisi ve çok az sayıda eksitus olan hasta olduğundan sağkalımla ilişkisi değerlendirilememiştir.

Literatürde çocuklarda İA'yı araştıran az sayıda çalışma vardır ve geçmişte yapılmış çalışmaların çok azı risk altındaki çocuklarda GM testinin yararını değerlendirmiştir (52,55,59). Literatürde erişkinlerde BT bulguları ve serum GM değerleri arasındaki ilişki nadiren araştırılmıştır ve çocuklarda bununla ilgili bildiğimiz kadarıyla herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (143, 144). Ayrıca erişkinlerde İA'nın erken tanısında GM'nin ve BT bulgularının (145-147) değerini ortaya koyan çeşitli çalışmalar olmakla birlikte İA açısından yüksek riskli nötropenik hastalarda BT bulguları ile GM değerlerini karşılaştıran bilinen çok az sayıda çalışma mevcuttur (142,143). Bizim çalışmamız da risk altındaki pediatrik hastalarda İFE tanısında GM testinin yararını araştıran ve aynı zamanda BT bulgularıyla ilişkisini değerlendiren az sayıdaki çalışmadan biridir.

İmmün yetmezlikli erişkin hastalarda yapılmış olan çalışmalar İA'nın klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguları ortaya çıkmadan önce erken tanı için prospektif olarak GM taramasının potansiyel değerini göstermiştir (148). Bizim çalışmamız da hematolojik malignansili hastalarda İFE'nin özellikle de İA'nın erken tanısı için GM'nin mevcut tanısal yaklaşımları tamamlayıcı bir biyolojik belirteç olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda İFE tanısı olan sadece 3 hastanın febril nötropenik ataklarında serum GM'nin klinik bulgular ve İFE tanısından önce pozitifleştiği tespit edilmiştir. Bunlardan biri kanıtlanmış İFE'dir ve GM pozitifliği tanıdan 5 gün önce tespit edilmiştir. Diğer ikisi kuvvetle muhtemel İFE'dir ve birinde GM tanıdan 10 gün, diğerinde 17 gün önce pozitifleştiği belirlenmiştir. Biri kanıtlanmış, 7'si kuvvetle muhtemel İFE olan 8 hastanın ataklarında ise tanıyla aynı zamanda alınan GM değerlerinin pozitif olduğu tespit edilmiştir
2. Eşik değer 0.5 ve bundan en az 1 yüksek GM değeri pozitif alındığında İFE olarak değerlendirilen 27 atağın 22 (%81.5)'si tespit edilebilmiştir, 13 (%37.1) atakta da İFE olmadığı halde İFE olasılığı olduğu düşünülmüştür. Burada GM negatif olan ataklarda İFE 5 (%12.5) atakta tespit edilmiştir. En az 2 GM pozitifliği alındığında İFE olarak değerlendirilen 27 atağın 15 (%81.5)'i tespit edilebilmiştir, 1 (%3.7) atakta da İFE olmadığı halde İFE olasılığı olduğu düşünülmüş ve GM negatif olan ataklarda İFE 12 (%44.4) atakta tespit edilmiştir. GM pozitif ve negatif olan ataklar arasında da İFE tanısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş ve GM pozitif atakların çoğunluğunun kanıtlanmış, kuvvetle muhtemel veya muhtemel İFE olduğu görülmüştür.
3. En az 2 yüksek GM değeri pozitif olarak alındığında GM testinin atak düzeyinde İFE tanısındaki duyarlılığı % 55.6, özgüllüğü % 97.9, PPV % 93.7, NPV % 79.7 ve yanlış pozitiflik oranı %3 bulunmuştur. Hasta düzeyinde ise duyarlılık % 75.0, özgüllük % 31.4, PPV% 3, NPV % 68.7 ve yanlış pozitiflik oranı %69 bulunmuştur.
4. En az 1 yüksek GM değeri pozitif alındığında GM pozitifliği ile ataklar sırasında hastalığın durumu, nötropeni süresi, ateş süresi, ateşin 96 saatten uzun sürmesi ve antifungal tedavi kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

5. En az 1 yüksek GM değeri pozitif alınan ataklardan hastalığın remisyon ve relaps durumunda olup öncesinde kemoterapi verilmiş olan atak sayısının, doksan altı saatten uzun süren ateşin ve antifungal tedavi kullanımının GM negatif ataklardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu gözlenmiştir.
6. Eşik değere eşit veya büyük en az 2 GM değeri pozitifliği ile hastaların yaşı, ataklardaki nötropeni süresi, ateş süresi, kullanılan son kemoterapi ajanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.
7. En az 2 yüksek GM değeri pozitif alınan ataklarda yaş ortalaması (9.1 ± 4.9 yıl) negatif olanlara (6.9 ± 4.0 yıl) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazladır ($p=0.005$).
8. GM pozitif ataklarda nötropeni süresinin en az 2 GM pozitif ataklarda negatif olanlara göre anlamlı şekilde daha uzun olduğu gözlenmiştir ($p= 0.004$).
9. Ateş süresinin de en az 2 GM pozitif olan ataklarda (7 [2-15] gün) negatif ataklardan (3 [1-18] gün) anlamlı derecede daha uzun olduğu bulunmuştur.
10. Önceki en son kemoterapi döneminde mukozal hasar yapan metotreksat, vinkristin veya siklofosfamidin alma oranı en az 2 GM pozitif ataklarda (%75) GM negatif ataklardan (%37.3) anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0.014$)
11. En az 1 yüksek GM değerinin pozitif kabul edildiği durumda siprofloksasinin GM pozitifliği ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. En az 2 GM değeri pozitif kabul edildiğinde anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
12. GM'nin en az 2 kez yüksek değeri pozitif alındığında, birinci haftada pozitifliğin tespiti daha fazla bulunmuştur.
13. Doksan altı saatten uzun süre ateş tek kriter olarak alındığında 24 atakta farklı günlerde alınan GM değerleri incelendiğinde en yüksek GM değerleri atağın 5. gününde saptanmıştır. Buna göre, eğer tamamen ampirik tedavi

yaklaşımı uygulanacak olursa, GM'nin 4-5. günlerde ilk kez alınması maliyet etkin olabilir.

14. Çalışmamızda doksan altı saatten uzun süre ateş tek kriter olarak alındığında, 5. günde GM negatif olup da sonrasında İFE düşünülen atak yoktur.
15. İFE olan ataklarda olmayanlara göre anlamlı şekilde daha fazla toraks BT bulgusu tespit edilmiştir.
16. Toraks BT çekilen ataklardan pozitif bir bulgu saptananların büyük çoğunluğunda en yüksek GM değerleri atağın 1. gününde saptanmıştır. BT bulgusu olan 21 ataktan ilk gün GM negatif olan 12 atak (%57.1) mevcuttur. BT bulgusu olmayan 7 ataktan ilk gün GM negatif olan 5 atak (%71.4) mevcuttur.
17. Hem GM pozitif hem de toraks BT bulgusu olan ataklarda en yüksek GM değerleri 3. günde saptanmıştır. İFE tanısı ile ataklar sırasında hastaların hastalık durumu, ateş süreleri, uzamış ateş varlığı, nötropeni süresi, GM pozitifliği, son KT zamanı ve İFE öncesi geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur
18. ALL ve AML hastalarının İFE olan tüm ataklarından hastalığın relaps döneminde olduğu atak sayısının (21 atakta 11) İFE olmayan relaps dönemindeki ataklardan (40 atakta 11) daha fazladır ($p=0.030$).
19. Kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE olan ataklarda ateşin (ortalama 10.3 ± 3.3 , medyan 10 [3-15]gün) muhtemel İFE (ortalama 3.5 ± 1.7 , medyan 3 [1-7] gün) ve İFE olmayan (ortalama 3.64 ± 3.3 , medyan 3 [1-18] gün) ataklara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir ($p < 0.05$, $p=0.001$).
20. İFE olan atakların tamamında (16 [%61.5]) uzamış ateşin İFE olmayanlardan daha fazla sayıda atakta görüldüğü belirlenmiştir ($p < 0.05$)

- 21.** Kanıtlanmış ve kuvvetle muhtemel İFE olan ataklarda nütropeni (ANS <500) süresinin (medyan 10 [3-15] gün) İFE olmayan (medyan 3 [1-18] gün) ataklara göre daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir (p=0.006).
- 22.** Eşik değere eşit veya daha büyük en az 2 GM değeri pozitif alındığında tüm İFE olan ataklarda GM pozitifliği (15 [%55.6]) İFE olmayan ataklardan (1 [%2.1]) anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Ayrıca bu durumda İFE olmayan 48 atağın 47 (%97.9)'sinde GM negatiftir.
- 23.** ALL ve AML hastalarının febril nütropenik ataklarından önceki son kemoterapi zamanına bakıldığında tüm İFE olan ataklarda (12.3±6.9gün) son kemoterapinin İFE olmayan ataklardan (8.2±4 gün) anlamlı şekilde daha uzun süre önce uygulandığı bulunmuştur (p=0.023).
- 24.** İFE olan toplam 27 ataktan 5 (%18.5)'inde atak öncesinde geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı öyküsü vardı, İFE olmayan 48 ataktan sadece birinde (%2.1) bu öykü vardı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0.021).
- 25.** En yüksek GM değerleri kuvvetle muhtemel İFE olanlarda ve atağın **5.** gününde saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J Clin Oncol* 2012 ,10;30:4427-38.
2. Nötropenik Ateş, *Katkı Pediatri Dergisi* 2007; 29: 398.
3. Hughes WT, Bodey GP, Bow EJ, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 730–51.
4. Meckler G, Lindemulder S. Fever and neutropenia in pediatric patients with cancer. *Emerg Med Clin North Am* 2009;27: 525-44.
5. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev* 2008;29:12-23.
6. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002;34:730-51.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al., Infectious Diseases Society of America. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2011;52:e56-93.
8. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines for Supportive Care: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections (Version 2.2011). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

9. Cometta A, Marchetti O, Calandra T: Empirical use of anti-Gram-positive antibiotics in febrile neutropenic cancer patients with acute leukaemia. *Eur J Cancer* 5:23-31, 2007.
10. De Naurois J, Novitzky-Basso I, Gill MJ, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21:252-6.
11. Marchetti O, Cordonnier C, Calandra T: Empirical antifungal therapy in neutropenic cancer patients with persistent fever. *Eur J Cancer* 5:32-42, 2007.
12. Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Febril Nötropeni Çalışma Grubu, *Flora* 2004;9:5-28 (www.febrilnotropeni.net.)
13. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39:S32–7.
14. Robinson JO, Lamoth F, Bally F, et al. Knaup M, Calandra T, Marchetti O. Monitoring procalcitonin in febrile neutropenia: what is its utility for initial diagnosis of infection and reassessment in persistent fever? *PLoS One* 2011;6.
15. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:721–8.
16. Oliveira AL, de Souza M, Carvalho-Dias VM, et al. Epidemiology of bacteremia and factors associated with multi-drug-resistant gram negative bacteremia in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:775–81.

17. Kim PW, Wu YT, Cooper C, et al. Metaanalysis of a possible signal of increased mortality associated with cefepime use. *Clin Infect Dis* 51: 381-9, 2010.
18. Marron A, Carratala` J, Alcaide F, et al. High rates of resistance to cephalosporins among viridans-group streptococci causing bacteraemia in neutropenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 47:87-91, 2001.
19. Manji A, Beyene J, Dupuis LL, et al. Outpatient and oral antibiotic management of low-risk febrile neutropenia are effective in children: A systematic review of prospective trials. *Support Care Cancer* 2012; 20:1135-1145,.
20. Wilson ML, Mitchell M, Morris AJ, et al. Principles and Procedures for Blood Cultures: Approved Guideline—CLSI Document M47-A. Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute, 2007.
21. ESCMID (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases) Guideline for the Diagnosis and Management of Candida Diseases 2012: Diagnostic Procedures.
22. Feusner J, Cohen R, O'Leary M, et al. Use of routine chest radiography in the evaluation of fever in neutropenic pediatric oncology patients. *J Clin Oncol* , 1988; 6:1699-1702.
23. Katz JA, Bash R, Rollins N, et al. The yield of routine chest radiography in children with cancer hospitalized for fever and neutropenia. *Cancer*, 1991; 68: 940-3.
24. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1824-1833.

25. Girmenia C, Nucci M, Martino P. Clinical significance of *Aspergillus* fungaemia in patients with haematological malignancies and invasive aspergillosis. *Br J Haematol* 2001; 114:93-98.
26. Schell WA. New aspects of emerging fungal pathogens: a multifaceted challenge. *Clin Lab Med* 1995; 15:365-387.
27. Berenguer J, Buck M, Witebsky F, et al. Lysis-centrifugation blood cultures in the detection of tissue-proven invasive candidiasis: disseminated versus single-organ infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1993; 17:103-9.
28. Rhame FS, Streifel AJ, Kersey JHJ, McGlave PB. Extrinsic risk factors for pneumonia in the patient at high risk of infection. *Am J Med* 1984; 76:42-52.
29. Allen BT, Patton D, Ramsey NKC, Day DL. Pulmonary fungal infections after bone marrow transplantation. *Pediatr Radiol* 1988; 18:118-122.
30. Steinbach WJ. Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1779-87.
31. Thomas L, Baggen L, Chisholm J, et al. Diagnosis and treatment of aspergillosis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009;7:461-72.
32. Abramson S. The air crescent sign. *Radiology* 2001;218:230-2.
33. Hidalgo A, Parody R, Martino R, et al. Correlation between high-resolution computed tomography and galactomannan antigenemia in adult hematologic patients at risk for invasive aspergillosis. *Eur J Radiol* 2009;71:55-60.
34. Taccone A, Occhi M, Garaventa A, et al. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatr Radiol* 1993; 23:177-80.

35. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *J Clin Oncol* 1997; 15:139-47.
36. Thomas KE, Owens CM, Veys PA, et al. The radiological spectrum of invasive aspergillosis in children: a 10-year review. *Pediatr Radiol* 2003; 33:453-60.
37. Miaux Y, Ribaud P, Williams M, et al. MR of cerebral aspergillosis in patients who have had bone marrow transplantation. *Am J Neuroradiol* 1995; 16:555-62.
38. Maertens J, Verhaegen J, Lagrou K, et al. Screening for circulating galactomannan as a noninvasive diagnostic tool for invasive aspergillosis in prolonged neutropenic patients and stem cell transplantation recipients: a prospective validation. *Blood* 2001; 97:1604–10.
39. Clancy CJ, Jaber RA, Leather HL, et al. Bronchoalveolar lavage galactomannan in diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis among solid-organ transplant recipients. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1759–65.
40. Viscoli C, Machetti M, Gazzola P, et al. Aspergillus galactomannan antigen in the cerebrospinal fluid of bone marrow transplant recipients with probable cerebral aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1496–99.
41. Petraitiene R, Petraitis V, Groll AH, et al. Antifungal activity and pharmacokinetics of posaconazole (SCH 56592) in treatment and prevention of experimental invasive pulmonary aspergillosis: correlation with galactomannan antigenemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:857-69.

42. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60.
43. Maertens J, Verhaegen J, Demuynck H, et al. Autopsy- controlled prospective evaluation of serial screening for circulating galactomannan by a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for haematological patients at risk for invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 1999;37:3223- 8.
44. Verweij PE, Stynen D, Rijs AJMM, et al. Sandwich enzyme-linked immunosorbent assay compared with pastorex latex agglutination test for diagnosing invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *J Clin Microbiol* 1995;33: 1912-4.
45. Ulusakarya A, Chachaty E, Vantelon JM, et al. Surveillance of *Aspergillus* galactomannan antigenemia for invasive aspergillosis by enzyme linked immunosorbent assay in neutropenic patients treated for hematological malignancies. *Hematol J* 2000;1:111-6.
46. Groll AH, Shah PM, Mentzel C, et al. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect* 1996; 33:23–32.
47. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989–2003). *Haematologica* 2006; 91:986–9.
48. Marr KA, Balajee SA, McLaughlin L, et al. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004;190:641-9.

49. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1417–27.
50. Sulahian A, Boutboul F, Ribaud P, et al. Value of antigen detection using an enzyme immunoassay in the diagnosis and prediction of invasive aspergillosis in two adult and pediatric hematology units during a 4-year prospective study. *Cancer* 2001;91:311-8.
51. Challier S, Boyer S, Abachin E, Berche P. Development of a serum based Taqman real-time PCR assay for diagnosis of invasive aspergillosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42:844–6.
52. Miceli MH, Graziutti ML, Woods G, et al. Strong correlation between serum aspergillus galactomannan index and outcome of aspergillosis in patients with hematological cancer: clinical and research implications. *Clin Infect Dis* 2008;46:1412–22.
53. Woods G, Miceli MH, Graziutti ML, et al. Serum Aspergillus galactomannan antigen values strongly correlate with outcome of invasive aspergillosis: a study of 56 patients with hematologic cancer. *Cancer* 2007; 110:830–4.
54. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis* 2002;34:939-43.
55. Verdaguer V, Walsh TJ, Hope W, et al. Galactomannan antigen detection in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7:21-32.
56. Wheat LJ. Approach to the diagnosis of invasive aspergillosis and candidiasis. *Clin Chest Med* 2009;30:367-77,viii.

57. Adam O, Auperin A, Wilquin F, et al. Treatment with piperacillin-tazobactam and false-positive *Aspergillus* galactomannan antigen test results for patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2004; 38:917–20.
58. Mattei D, Rapezzi D, Mordini N, et al. False-positive *Aspergillus* galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay results in vivo during amoxicillin clavulanic acid treatment. *J Clin Microbiol* 2004; 42:5362–3.
59. Aubry A, Porcher R, Bottero J, et al. Occurrence and kinetics of false-positive *Aspergillus* galactomannan test results following treatment with beta-lactam antibiotics in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* 2006; 44:389-94.
60. 4th European Conference on Infections In Leukemia (ECIL 4)-Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children, 2011. (<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL.pdf>).
61. Hayden R, Pounds S, Knapp K, et al. Galactomannan antigenemia in pediatric oncology patients with invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:815-9.
62. Herbrecht R, Letscher-Bru V, Oprea C, et al. *Aspergillus* galactomannan detection in the diagnosis of invasive aspergillosis in cancer patients. *J Clin Oncol* 2002;20:1898-906.
63. Armenian SH, Nash KA, Kapoor N, et al. Prospective monitoring for invasive aspergillosis using galactomannan and polymerase chain reaction in high risk pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:920-6.

64. Castagnola E, Furfaro E, Caviglia I, et al. Performance of the galactomannan antigen detection test in the diagnosis of invasive aspergillosis in children with cancer or undergoing haemopoietic stem cell transplantation. *Clin Microbiol Infect* 2010;16: 1197-203.
65. Rohrlach P, Sarfati J, Mariani P, et al. Prospective sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for serum galactomannan: early predictive value and clinical use in invasive aspergillosis. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:232-7.
66. Hovi L, Saxen H, Saarinen-Pihkala UM, et al. Prevention and monitoring of invasive fungal infections in pediatric patients with cancer and hematologic disorders. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:28-34.
67. Minari A, Hachem R, Raad I. *Candida lusitanae*: a cause of breakthrough fungemia in cancer patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:186-90.
68. Ostrosky-Zeichner L, Alexander BD, Kett DH, et al. Multicenter clinical evaluation of the (1→3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. *Clin Infect Dis* 2005; 41:654-9.
69. Pazos C, Ponton J, Del Palacio A. Contribution of (1→3)-beta-D-glucan chromogenic assay to diagnosis and therapeutic monitoring of invasive aspergillosis in neutropenic adult patients: a comparison with serial screening for circulating galactomannan. *J Clin Microbiol* 2005; 43:299-305.
70. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR Diagnosis of Invasive Candidiasis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Microbiol* 2011; 49:665-70.
71. Walsh TJ, De Pauw B, Anaissie E, Martino P. Recent advances in the epidemiology, prevention and treatment of invasive fungal infections in neutropenic patients. *J Med Vet Mycol* 1994;32:33-51.

72. Aisner J, Schimpff S, Wiernik PH. Treatment of invasive aspergillosis: relation to early diagnosis and therapy. *Ann Intern Med* 1991;86:539-43.
73. Ascoglu S, De Pauw B, Bennett JE, et al. Analysis of definitions used in clinical research on invasive fungal infections (IFI): consensus proposal for new, standardised definitions. In: Program and abstracts of the Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, September 26-29, 1999. San Francisco, CA. Abstract J92.
74. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46:1813-21.
75. Staber P, Langner S, Dornbusch HJ, Neumeister P. Antifungal management in cancer patients. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:503-10.
76. Benjamin DK, DeLong E, Cotten CM, et al. Mortality following blood culture in premature infants: increased with gram-negative bacteremia and candidemia, but not gram-positive bacteremia. *J Perinatol* 2004; 24:175-80.
77. Ascoglu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7-14.

78. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, et al. The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: a 10-year analysis at a single institution at Japan. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008 ;30:886-90.
79. Kaya Z, Gursel T, Kocak U, et al. Invasive fungal infections in pediatric leukemia patients receiving fluconazole prophylaxis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 ;52:470-5.
80. Mor M, Gilad G, Kornreich L, et al. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr Blood Cancer* 2011 ;56:1092-7.
81. Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L, et al. Epidemiology of paediatric invasive fungal infections and a case-control study of risk factors in acute leukaemia or post stem cell transplant. *Br J Haematol* 2010;149:263-72.
82. Latge JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12:310-50.
83. Denning D. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1998; 26:781-805.
84. Perfect JR, Cox GM, Lee JY, et al. The impact of culture isolation of *Aspergillus* species: a hospital-based survey of aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1824-33.
85. Ribaud P, Chastang C, Latge J-P, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28:322-30.
86. Hagensee ME, Bauwens JE, Kjos B, Bowden RA: Brain abscess following marrow transplantation: experience at the Fred Hutchinson Cancer Research Center, 1984–1992. *Clin Infect Dis* 1994; 19:402-8.

87. Verweij PE, Denning DW. The challenge of invasive aspergillosis: increasing numbers in diverse patient groups. *Int J Infect Dis* 1997;2:61-3.
88. Singh N, Paterson DL. Aspergillus infections in transplant recipients. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:44–69.
89. Denning DW. Therapeutic outcome of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1996;23:608-15.
90. Chandrasekar PH, Cutright JL, Manavathu EK. Aspergillus: rising frequency of clinical isolation and continued susceptibility to antifungal agents, 1994–1999. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2001;41:211-14.
91. Steinbach WJ. Pediatric aspergillosis. disease and treatment differences in children. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:358-64.
92. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348–59.
93. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–44.
94. Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 317–25.

95. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326: 845–51.
96. Penack O, Schwartz S, Martus P, et al. Low-dose liposomal amphotericin B in the prevention of invasive fungal infections in patients with prolonged neutropenia: results from a randomized, single-center trial. *Ann Oncol* 2006; 17: 1306–12.
97. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis* 2001; 33:641-7.
98. Ninin E, Milpied N, Moreau P, et al. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* 2001; 33:41-47.
99. Schwartz RS, Mackintosh FR, Schrier SL, Greenberg PL. Multivariate analysis of factors associated with invasive fungal disease during remission induction therapy for acute myelogenous leukemia. *Cancer* 1984; 53:411-9.
100. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100:4358–66.
101. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 30; 360:1870–84.
102. Van Burik JA, Carter SL, Freifeld AG, et al. Higher risk of cytomegalovirus and aspergillus infections in recipients of T cell-depleted unrelated bone marrow: analysis of infectious complications in patients treated with T cell depletion versus immunosuppressive therapy to prevent graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:1487–98.

103. Almyroudis NG, Segal BH. Prevention and treatment of invasive fungal diseases in neutropenic patients. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:385-93.
104. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses* 2009;52:197-205.
105. Camps IR. Risk factors for invasive fungal infections in haematopoietic stem cell transplantation. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32(Suppl. 2):S119-23.
106. Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:361-70.
107. Nucci M, Anaissie E. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid-organ transplantation – focus on aspergillosis. *Clin Chest Med* 2009;30:295-306,vii.
108. Ben-Ami R, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Invasive mould infections in the setting of hematopoietic cell transplantation: current trends and new challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:376-84.
109. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in children with cancer: a 34-year experience. *Clin Infect Dis* 1999;29:1210-19.
110. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, et al. Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 2006;117:e711-16.
111. Kim JO, Garofalo L, Blecker-Shelly D, et al: *Candida dubliniensis* infections in a pediatric population: retrospective identification from clinical laboratory isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 2003; 41:3354-7.

112. Roilides E, Farmaki E, Evdorida J, et al. Neonatal candidiasis: analysis of epidemiology, drug susceptibility, and molecular typing of causative isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23:745-50.
113. Benjamin Jr DK, Poole C, Steinbach WJ, et al. Neonatal candidemia and end-organ damage: a critical appraisal of the literature using meta-analytic techniques. *Pediatrics* 2003; 112:634-40.
114. Wisplinghoff H, Seifert H, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in pediatric patients in United States hospitals: epidemiology, clinical features and susceptibilities. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:686-91.
115. Singhi SC, Reddy TC, Chakrabarti A. Candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5:369-74.
116. Benjamin Jr DK, Ross K, McKinney Jr RE, et al. When to suspect fungal infection in neonates: a clinical comparison of *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* fungemia with coagulase-negative staphylococcal bacteremia. *Pediatrics* 2000; 106:712-18.
117. Bryant K, Maxfield C, Rabalais G. Renal candidiasis in neonates with candiduria. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:959-63.
118. Baley JE, Ellis FJ. Neonatal candidiasis: ophthalmologic infection. *Semin Perinatol* 2003; 27: 401-5.
119. Masood A, Sallah S. Chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia: emphasis on diagnostic definition and treatment. *Leuk Res* 2005; 29:493-501.

120. Saiman L, Ludington E, Dawson JD, et al. Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:1119-24.
121. Paganini H, Rodriguez Brieschke T, Santos P, et al. Risk factors for nosocomial candidaemia: a case-control study in children. *J Hosp Infect* 2002; 50:304-8.
122. Raad I, Tarrand J, Hanna H, et al. Epidemiology, molecular mycology, and environmental sources of *Fusarium* infection in patients with cancer. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23:532-7.
123. Nucci M, Anaissie E. Cutaneous infection by *Fusarium* species in healthy and immunocompromised hosts: implications for diagnosis and management. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 909-20.
124. Revankar SG, Patterson JE, Sutton DA, et al: Disseminated phaeohyphomycosis: review of an emerging mycosis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 467- 76.
125. Zaoutis TE, Roilides E, Chiou CC, et al. Zygomycosis in children: a systematic review and analysis of reported cases. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:723-7.
126. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis* 2005; 41:634-53.
127. Patterson T, Kirkpatrick W, White M, et al. Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes. *Medicine* 2000; 79: 250-60.

128. Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351: 1391- 402.
129. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia: National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
130. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Visser CE, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. 8; 4.
131. Siemann M, Koch-Dorfler M, Gaude M. False-positive results in premature infants with the Platelia Aspergillus sandwich enzyme linked immunosorbent assay. *Mycoses* 1998; 41: 373-7.
132. Marr KA, Balajee SA, Mc Laughlin L, Tabouret M, Bentsen C, Walsh TJ. Detection of galactomannan antigenemia by enzyme immunoassay for the diagnosis of invasive aspergillosis: variables that affect performance. *J Infect Dis* 2004; 190: 641–9.
133. Marr KA, Laverdiere M, Gugel A, Leisenring W. Antifungal therapy decreases sensitivity of the Aspergillus galactomannan enzyme immunoassay. *Clin Infect Dis* 2005; 40:1762–9.
134. Steinbach WJ, Addison RM, Mc Laughlin L, et al. Aspergillus galactomannan antigen testing in pediatric hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26: 558 –64.

135. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005;41: 1242–50.
136. Greene R. The radiological spectrum of pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 2005; 43:147–54.
137. Ribaud P, Chastang C, Latge JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1999; 28:322–30.
138. Primack SL, Hartman TE, Lee KS, Muller NL. Pulmonary nodules and the CT halo sign. *Radiology* 1994; 190:513–5.
139. Kojima R, Tateishi U, Kami M, et al. Chest computed tomography of late invasive aspergillosis after allogeneic hematopoietic stemcell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11:506–11.
140. Park SY, Kim SH, Choi SH, et al. Clinical and radiological features of invasive pulmonary aspergillosis in transplant recipients and neutropenic patients. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 309–15.
141. Weisser M, Rausch C, Droll A, et al. Galactomannan does not precede major signs on a pulmonary computerized tomographic scan suggestive of invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis* 2005 15;41:1143-9.
142. Boutboul F, Alberti C, Leblanc T, et al. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: increasing antigenemia is associated with progressive disease. *Clin Infect Dis* 2002; 34:939–43.

143. Becker MJ, Lugtenburg ES, Cornelissen JJ, et al. Galactomannan detection in computerized tomography-based broncho-alveolar lavage fluid and serum in haematological patients at risk for invasive pulmonary aspergillosis. *Br J Haematol* 2003;121:448–57.
144. Sulahian A, Tabouret M, Ribaud P, et al. Comparison of an enzyme immunoassay and latex agglutination test for detection of galactomannan in the diagnosis of invasive aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:139–45.
145. Kuhlman JE, Fishman EK, Siegelman SS. Invasive pulmonary aspergillosis in acute leukemia: characteristic findings on CT, the CT halo sign, and the role of CT in early diagnosis. *Radiology* 1985;157:611–4.
146. Won HJ, Lee KS, Cheon JE, et al. Invasive pulmonary aspergillosis: prediction at thin-section CT in patients with neutropenia. A prospective study. *Radiology* 1998;208:777–82.
147. Aquino SL, Kee ST, Warnock ML, et al. Pulmonary aspergillosis: imaging findings with pathologic correlation. *AJR* 1994;163:811–5.
148. Baker C. Serial *Aspergillus* antigen monitoring in pediatric bone marrow transplant patients. *J Pediatr Oncol Nurs* 2006;23: 300 –4.