

PDF Eraser Free



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

**PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ
HASTALARINDA FUNGAL ENFEKSİYON TEDAVİLERİNİN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Metin YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

PDF Eraser Free



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ
HASTALARINDA FUNGAL ENFEKSİYON TEDAVİLERİNİN
RETROSPEKTİF DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Metin YİğİT

Tez Danışmanı: Prof. Dr. H. Neşe YARALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2020

TEŞEKKÜR

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle bana rehber olan tüm hocalarıma, uzmanlarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın fikir kısmından yazılışına kadar her aşamasında sabırla ve ilgili ile bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. H. Neşe YARALI'ya,

Asistanlık sürecindeki zorlukları varlıklarıyla daha kolay aşmamı sağlayan, her biri iyi birer meslektaş olmanın yanında ömür boyu benim için abi, kardeş, dost olarak kalacak olan Dr. Cüneyt KARAGÖL, Dr. Ali GÜNGÖR, Dr. Sezgin MUTLU, Dr. Arif İsmet ÇATAK, Dr. Enes Kaan KILIÇ, Dr. Hüseyin ÖZLÜ, Dr. Harun SİVLİM, Dr. Yunus Emre İNCE ve Dr. Mehmet Orhan ERKAN başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni yetiştiren, sevgi ve destekleriyle hayatımın her aşamasında yanımda olan, ömrüm boyunca her zaman desteklerinin ve dualarının arkamda olduğunu bildiğim sevgili annem Safiye YİĞİT, sevgili babam Muhsin YİĞİT, sevgili kardeşlerim Abdüssamet YİĞİT ve Zeynep YİĞİT'e,

Ve son olarak güler yüzü ve sevgisiyle zorlukları aşmamda en büyük desteğim ve dayanağım, hayatın fırtınalarında en güvenli limanım olan sevgili eşim, hayat arkadaşım Hande YİĞİT ile bir gülümsemesiyle bütün dertlerimi unutturup dünyada cenneti yaşatan biricik oğlum Selim YİĞİT'e

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Metin YİĞİT

Haziran 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. LÖSEMİLER	3
2.1.1. Tanımlama.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.4. Sınıflama	5
2.1.5. Klinik Özellikler.....	10
2.1.6. Laboratuvar Bulguları ve Tanı	12
2.1.7. Ayırıcı Tanı	14
2.1.8. Prognostik Faktörler.....	14
2.1.9. Tedavi.....	15
2.1.10. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar	18
2.1.11. Relaps	20
2.2. FEBRİL NÖTROPENİ VE İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLAR ...	21
2.2.1. Febril Nötropeni	21
2.2.2. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri.....	21
2.2.3. İnvaziv Fungal Enfeksiyon	22
2.2.4. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Profilaksi ve Tedavi	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Çalışma Grubu	27
3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi.....	27

PDF Eraser Free

3.2. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR	58
7. KAYNAKLAR	63
EKLER	73
EK-1 HASTA TAKİP FORMU	73
EK-2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORMU	74
ÖZGEÇMİŞ	75



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Lösemi patogenezinde önemli bazı genetik durumlar ve çevresel faktörler.....	4
Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması.....	7
Tablo 3. ALL’de immünolojik alt tiplere ait özellikler.....	8
Tablo 4. Çocukluk çağı ALL’de sık görülen kromozomal anomaliler ve prognostik önemi.....	10
Tablo 5. Akut lenfoblastik lösemide fizik muayene bulgularının dağılımı.....	12
Tablo 6. Çocukluk çağı ALL’de prognostik faktörler.....	15
Tablo 7. Çocukluk çağı ALL’de erken dönem komplikasyonlar.....	19
Tablo 8. Yüksek olası/ Olası İFE’ler için EORTC/MSG kriterleri.....	23
Tablo 9. Hastaların yaş, cinsiyet, lösemi tipi ve risk grubuna göre dağılımı.....	33
Tablo 10. Lösemi risk grubu ve kemoterapi fazına göre antifungal tedavi dağılımı.....	37
Tablo 11. Antifungal tedavi sırasında risk grubuna göre hastaların hematolojik parametreleri ve CRP değeri.....	39
Tablo 12. Antifungal tedavi sırasında yapılan görüntüleme sonuçları.....	41
Tablo 13. Risk gruplarında kemoterapi fazına göre antifungal tedavi yaklaşımının dağılımı.....	44
Tablo 14. İzlem sırasında kaybedilen hastalara ait bazı özellikler.....	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ALL IC-BFM 2009 Tedavi Protokolü.....	28
Şekil 2. Çalışma sırasında kullanılan form	30
Şekil 3. Hastaların yaşa göre cinsiyet dağılımı.....	32
Şekil 4. Farklı risk gruplarında antifungal tedavi alan ve almayan hastaların dağılımı.....	35
Şekil 5. Ataklar sırasında hastalardaki semptom ve bulguların dağılımı.....	38
Şekil 6. Toraks BT bulgularının dağılımı	42
Şekil 7. Hastaların tedavi yaklaşımının dağılımı	43
Şekil 8. Hastaların tedavi yaklaşımının risk grubuna göre dağılımı.....	44
Şekil 9. Ataklar sırasında kullanılan antifungal ilaçlar.....	45
Şekil 10. Ataklar sırasında kullanılan antifungal ilaçların tedavi sınıfına göre dağılımı	46

KISALTMALAR

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

ALS: Absolü lenfosit sayısı

AML: Akut miyeloid lösemi

ANS: Absolü nötrofil sayısı

Ark: Arkadaşları

BFM: Berlin, Frankfurt ve Münster

BOS: Beyin omurilik sıvısı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CRP: C-reaktif protein

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu (European Organization for Research and Treatment of Cancer)

FAB: Fransız-Amerikan-İngiliz (French-American-British)

FEN: Febril nötropeni

GM: Galaktomannan

G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör

Hb: Hemoglobin

HRG: Yüksek risk grubu (High risk group)

HSCT: Hematopoetik kök hücre nakli (Haematopoietic stem cell transplantation)

HSM: Hepatosplenomegali

IDSA: Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (Infectious Disease Society of America)

İA: İnvaziv Aspergilloz

İFE: İnvaziv fungal enfeksiyon

KİA: Kemik iliği aspirasyonu

MR: Manyetik rezonans

MRD: Minimal rezidüel hastalık (Minimal residual disease)

MRG: Orta risk grubu (Medium risk group)

Plt: Trombosit (Platelets)

PDF Eraser Free

PM: Protokol M

PI: Protokol I

PII: Protokol II

RBC: Eritrosit (Red blood cell)

SRG: Standart risk grubu (Standart risk group)

SSS: Santral sinir sistemi

SVK: Santral venöz kateter

TPN: Total parenteral nutrisyon

USG: Ultrasonografi

WBC: Beyaz küre (White blood cell)



ÖZET

PEDİATRİK AKUT LENFOBLASTİK LÖSEMİ HASTALARINDA FUNGAL ENFEKSİYON TEDAVİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda tedavisi süresince ampirik, preemtif veya kanıtlı antifungal tedavi almış olan akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanılı çocuk hastaların demografik özellikleri, risk faktörleri, tedavi özellikleri, lösemi risk grubu ve kemoterapi fazına göre antifungal tedavi dağılımının araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde tanı alan, ALL IC-BFM 2009 protokolü uygulanan ve tedavileri merkezimizde tamamlanan 1-18 yaş arasındaki 85 hastaya ait bilgiler geçmişe yönelik olarak incelendi.

Bulgular: Seksen beş ALL tanılı hastanın 13'ü kemoterapi süresince herhangi bir antifungal tedavi almazken 72 hasta 151 enfeksiyon atağında antifungal tedavi aldı. Antifungal tedavi kullanımı hasta başına 1-7 kez (medyan 3) olarak bulundu. T-ALL ve Pre B-ALL hastaları arasında antifungal tedavi kullanım sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastalara %74,8 ampirik tedavi, %21,2 preemtif tedavi, %4 kanıtlanmış etkene yönelik tedavi verildiği saptandı. Standart risk grubundan (SRG) orta risk grubu (MRG) ve yüksek risk risk grubuna (HRG) doğru gidildikçe antifungal tedavi kullanımı sıklığında lineer ve anlamlı artış görüldü ($p=0,005$). MRG hastalarda protokol I sırasında ($p<0,001$), HRG hastalarda ise protokol I ve HR bloklar sırasında ($p<0,001$) diğer tedavi fazlarına göre daha fazla antifungal tedavi ihtiyacı olduğu görüldü. MRG hastaların protokol I sırasında, HRG hastaların protokol I ve HR bloklarda aldığı tedavi ile benzer sıklıkta antifungal tedavi aldığı bulundu. Antifungal tedavi yaklaşımının ampirik, preemtif veya kanıtlı olması ile lösemi risk grubu arasında ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç: Pediatrik ALL hastalarında lösemi risk grubu ile ilişkili olarak tedavi şiddet ve yoğunluğu arttıkça antifungal tedavi ihtiyacı da artmaktadır. Ayrıca MRG hastaların protokol I sırasında antifungal tedavi ihtiyacı HRG hastalara benzer

PDF Eraser Free

sıklıkta bulunmuş olup, bu hastalarda primer antifungal profilaksi kullanımının yararı açısından ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Akut lenfoblastik lösemi, antifungal tedavi, kemoterapi fazı, lösemi risk grubu



ABSTRACT

**RETROSPECTIVE EVALUATION OF ANTIFUNGAL THERAPIES IN
PEDIATRIC ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA PATIENTS**

Aim: In this study, we aimed to investigate the demographic characteristics, risk factors, antifungal therapy features, distribution of antifungal therapy according to the chemotherapy phase, and its relationship with the leukemia risk group of patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) who received empirical, preemptive or proven antifungal treatment during leukemia treatment.

Material and Method: The data of 85 patients diagnosed with ALL between the ages 1-18 and treated in Ankara Children's Hematology-Oncology Training and Research Hospital Pediatric Hematology Clinic between June 2013 and December 2016 were examined retrospectively.

Results: In our study, 13 of 85 patients diagnosed with ALL did not receive any antifungal treatment during chemotherapy, while 72 patients received antifungal therapy in 151 infection attacks. The use of antifungal therapy was 1-7 (median 3) per patient. There was no significant difference between T-ALL and pre B-ALL patients in terms of frequency of antifungal treatment use ($p > 0.05$). Empirical, preemptive, and proven treatment was given to the patients, 74.8%, 21.2%, and 4%, respectively. The frequency of antifungal therapy was linear and significantly increased from the standard risk group (SRG) to the medium-risk group (MRG) and the high-risk group (HRG) ($p = 0.005$). It was observed that MRG patients needed more antifungal therapy while receiving protocol I ($p < 0.001$), whereas HRG patients throughout the protocol I and HR blocks ($p < 0.001$) than other phases. Antifungal therapy was comparable with MRG protocol I, and HRG protocol I and HR blocks. There was no relationship between empirical, preemptive, or proven antifungal treatment approach and leukemia risk group ($p > 0.05$).

Conclusion: The need for antifungal therapy increases as the severity and intensity of the treatment increase concerning the leukemia risk group in pediatric ALL patients. Also, the requirement of antifungal therapy for MRG patients receiving protocol I was found to be similar to HRG patients, further studies are

PDF Eraser Free

needed for the advantage of using primary antifungal prophylaxis in these patients.

Keywords: Acute lymphoblastic leukemia, antifungal therapy, chemotherapy phase, leukemia risk group



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lösemiler, çocukluk çağında en sık görülen malign neoplazmlardır. 15 yaşından küçük çocuklarda, tanı konulan tüm malignitelerin yaklaşık olarak %31'ini oluşturur (1). Akut lenfoblastik lösemi çocuklarda lösemi vakalarının yaklaşık %80'ini ve adölesanlarda lösemi vakalarının yaklaşık %56'sını oluşturmaktadır (2). Lösemi tedavisinde son yıllarda multimodal tedavi, gelişmiş destekleyici bakım ve yakın hasta takibi sayesinde % 90'a yaklaşan 5 yıllık sağkalım oranlarına ulaşılmıştır (3,4). Kötü prognostik özelliklere sahip olma, relaps, toksisite, fırsatçı enfeksiyonlar gibi nedenler mortalite ve morbiditede önde gelen nedenler arasında yer almaktadır.

Enfeksiyonlar, kanser hastalarında önemli komplikasyonlardan birisidir. Nötropeni ise enfeksiyon gelişimi için ana risk faktörlerinin başında gelmektedir (5). İnvaziv fungal enfeksiyonlar (İFE) özellikle immün sistemi baskılanmış, hematolojik maligniteli ve kemik iliği transplantasyonu yapılmış hastalarda en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir (6). Çocuk hastalarda altta yatan hastalığa göre değerlendirildiğinde ALL'de %21, AML'de %15 ve kök hücre nakli yapılanlarda %25 oranında İFE görülmektedir. Hastalık süresince genel olarak bakıldığında bakteriyel enfeksiyonlar, fungal enfeksiyonlardan daha sık görülmesine rağmen, fungal enfeksiyonlara bağlı morbidite ve mortalite, bakteriyel enfeksiyonlara oranla belirgin olarak yüksektir (7). İFE'lerde tedavi başarısı; etkenin hızlı, doğru ve kesin tanımlanmasına, erken antifungal tedavinin başlanmasına, altta yatan hastalığın remisyonda olmasına ve hastanın hücresel ve humoral immün sisteminin düzeltilmesine yönelik tedavilere doğrudan bağlıdır (8).

Çocukluk çağı ALL hastalarında fungal enfeksiyonların gelişimini önlemek amaçlı profilaktik antifungal kullanımı gereksinimi hakkında yeterli veri bulunmadığı görülmektedir. Çeşitli dernek ve kurumlara ait tanı ve tedavi kılavuzları incelendiğinde (6,9–11); yüksek risk grubu ALL hastaları için rutin profilaksi önerilirken, standart ve orta riskteki ALL hastaları hakkında çalışmalar ve öneriler sınırlıdır. Kemik iliği nakli yapılan hastalar, AML nedeniyle kemoterapi alan hastalar, relaps ALL nedeniyle kemoterapi alan hastalar, ağır aplastik anemi hastaları için antifungal profilaksi rutin olarak önerilirken standart ve orta risk ALL hastaları

PDF Eraser Free

için antifungal profilaksi kullanımı hakkında öneri bulunmamaktadır (10,12,13).

Bu çalışmada fungal enfeksiyon nedeniyle ampirik, preemptif veya kanıtli antifungal tedavi almış çocuk ALL hastalarında retrospektif olarak antifungal tedavilerin özellikleri, risk faktörleri, kemoterapi fazı, lösemi risk grubuna göre dağılımı ve antifungal profilaksi kullanımının araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. LÖSEMİLER

2.1.1. Tanımlama

Akut lösemiler, miyeloid veya lenfoid hematopoez sırasında genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile hematopoezin herhangi bir safhada duraklaması ve bununla birlikte bazı öncül hücrelerin kontrolsüz olarak klonal çoğalması sonucu kemik iliğini ve bazı doku ve organları infiltre etmesini ifade eder (14,15). Morfolojik ve immünofenotipik olarak B veya T-lenfosit öncülleri kaynaklı maligniteler ise ALL olarak adlandırılır. Hastalık kemik iliği tutulumu olmadan veya kemik iliği tutulumu olduğunda %25'den az oranda lösemik infiltrasyonla birlikte doku infiltrasyonu ile birlikte oluştuğu takdirde Lenfoblastik Lenfoma olarak tanımlanır (16).

Akut lösemide normal kemik iliği hücrelerinin yerini, kontrolsüz olarak klonal çoğalan blast adı verilen farklılaşmamış hücreler almıştır. Blastlar kemik iliğinden periferik kana yayılarak ve bazı doku ve organları infiltre ederek akut lösemiye ait kliniğin oluşmasına sebep olurlar.

2.1.2. Epidemiyoloji

Lösemiler, çocukluk çağında en sık görülen malign neoplazmalardır. Çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %31'ini oluşturur (1). Akut lösemilerin yaklaşık olarak %75'ini ALL oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde 0-14 yaş arası çocuklarda ALL insidansı yüz binde 3-4 olarak bildirilmiştir (17). Ülkemizde ise 0-14 yaş arası çocuklarda ALL insidansı yüz binde 4 olarak bildirilmektedir (18). Görülme sıklığı iki ila beş yaş arasında pik yapmaktadır. Daha sonra yaşla birlikte sıklık azalmaktadır (17). Tüm yaş gruplarına bakıldığında erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. Beyaz ırkta, siyah ırka göre insidans daha yüksek saptanmıştır (16). Yapılan çalışmalarda lösemi ve yüksek sosyoekonomik durum arasındaki ilişki incelenmiş, ancak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (19).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Akut lenfoblastik lösemide etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisinin hastalığın oluşmasında etken olduğu gösterilmiştir (20). Patogenezde anöploidi (kromozom sayısında değişiklik), gen ekspresyonunun deregülasyonu veya kimerik füzyon proteinlerinin ekspresyonu ile sonuçlanan kromozomal rearrejementlar, delesyonlar, DNA sekans mutasyonları gibi somatik genetik değişiklikler yer almaktadır (21). Lösemi patogenezinde rol oynayan bazı faktörler tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Lösemi patogenezinde önemli bazı genetik durumlar ve çevresel faktörler (1)

Genetik Durumlar
<ul style="list-style-type: none">❖ Down sendromu❖ Fanconi anemisi❖ Bloom sendromu❖ Diamond-Blackfan anemisi❖ Shwachman-Diamond sendromu❖ Kostmann sendromu❖ Neurofibromatosis tip 1❖ Ataksi-Telenjiektazi❖ Ağır Kombine İmmün Yetmezlik❖ Paroksizmal Nokturnal Hemoglobüri❖ Li-Fraumeni sendromu
Çevresel Faktörler
<ul style="list-style-type: none">❖ İyonize radyasyon❖ İlaçlar❖ Alkali ajanlar❖ Epipodofilotoksin❖ Benzen maruziyeti

Akut lenfoblastik lösemi vakalarının çoğunun postkonsepsiyonel lenfoid hücrelerdeki somatik mutasyonlar sonucu olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, ALL gelişen bazı çocukların daha önceden örneklenmiş neonatal kan numunelerinde saptanan lösemi-spesifik füzyon gen sekanslarının tanımlanması, bazı durumlarda malign sürecin başlamasında in-utero olaylarının önemini göstermektedir. Ancak bazı çocuklarda hastalık öncesi periyodun 14 yıl kadar olması, hastalık ekspresyonu için genetik yatkınlığın yanı sıra ek genetik modifikasyonların olması gerektiğini desteklemektedir. Ayrıca neonatal kan örneklerinde aynı mutasyonlar saptanan çocuklardan hiç lösemi geliştirmeyenlerin olması da bunu teyit etmektedir (1).

Bazı genetik sendromlar (örneğin; Down sendromu, Nörofibromatozis tip 1, Bloom sendromu, Ataksi-Telanjiektazi), ALL gelişimi açısından artmış risk ile ilişkilidir (21). Ek olarak, PAX5, ETV6 ve TP53'teki nadir germline mutasyonları ve ARD5B, CDKN2A ve IKZF1'in polimorfik varyantlarının artan lösemi riski ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (22,23).

Maternal alkol, sigara ve madde kullanımı ve ALL gelişimi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmış ancak patogeneizde etkin rol oynadıklarına yönelik ikna edici sonuçlar elde edilememiştir (24).

İyonize radyasyon, lösemi gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmiş ancak önemli bir neden olarak görülmemiştir. Non-iyonize radyasyonun ise patogeneizde rolü çok zayıf veya ihmal edilebilir olarak gösterilmiştir (25).

2.1.4. Sınıflama

Akut lenfoblastik lösemnin sınıflandırılması kemik iliğindeki blastlarda morfolojik, sitokimyasal, immünolojik, sitogenetik ve moleküler karakteristiklere göre yapılabilir (26).

2.1.4.1. Morfolojik Sınıflama:

Blast hücrelerinin mikroskopik olarak incelenmesi sonucu hücre boyutu, nükleus-sitoplazma oranı, nükleus şekli, nükleolusun sayısı ve belirginliği, bir boyama ajanı ile sitoplazmik boyanmanın yoğunluğu ve doğası, sitoplazmik granüllerin varlığı, sitoplazmik vakuollerin belirginliği ve nükleer kromatinin karakteri gibi kriterler elde edilerek ALL hücrelerinin morfolojik olarak

PDF Eraser Free

sınıflandırılması için çeşitli çalışmalar yapılmıştır (27,28). Bu çalışmalar arasından en yaygın olarak kullanılan French-American-British (FAB) Çalışma Grubu'nun 1976'da yapmış olduğu sistemdir.

Lenfoblastlar FAB sistemine göre morfolojik özelliklerine göre üç gruba ayrılır; L1, L2 ve L3 (Tablo 2)(29,30).

FAB L1; en sık görülen subtipdir. Yaklaşık vakaların %90'ını oluşturur. Yüksek nükleer-sitoplazmik oranla karakterize küçük hücrelerdir. Hücre kenarına sınırlanmış hafif bazofilik ve dar bir sitoplazması vardır. Hücreler, belirsiz nükleollere ve yuvarlak-yarık değişken nükleer membranlara sahiptir (26).

FAB L2; pediatrik vakaların yaklaşık % 5-15'ini kapsamaktadır. L1 tipi blastlara göre daha büyüktürler ve boyutları değişkendir. Belirgin nükleolleri ve geniş sitoplazmaları vardır. Çekirdek girintili ve çentiklidir. Morfolojik olarak AML-M0/M1 ile karışabilmektedir. Ayrım için hücre yüzey markerlarına yönelik flow sitometrik inceleme önemlidir (20,26).

FAB L3; yaklaşık %1-2 oranında görülmektedir. Büyük ve değişken boyutlu hücrelerdir. Koyu bazofilik sitoplazma ve belirgin sitoplazmik vakuolizasyon görülmektedir. %98 matür B hücre lösemi (Burkitt lösemi) ile karakterizedir, ancak %2 civarında B-öncül immünofenotip gösterebilir (20,26).

Tablo 2. Akut lenfoblastik lösemilerde FAB sınıflaması (15,29,30)

Sitolojik özellikler	L1	L2	L3
Hücre büyüklüğü	Küçük ağırlıklı	İri, Değişken	Büyük, Heterojen
Nükleer kromatin	Homojen, Yoğun	Değişken, Heterojen	İnce noktalanma tarzında, Homojen
Çekirdek şekli	Düzensiz, Yer yer çentikli	Düzensiz, Çentikli	Düzensiz, Oval-Yuvarlak
Nükleolus	Görünmez veya Küçük	Bir veya daha fazla, Genellikle büyük	Belirgin, Veziküler
Sitoplazma oranı	Çok dar	Daha geniş	Geniş
Sitoplazma bazofilisi	Hafif	Değişken	Çok koyu
Sitoplazmik vakuolizasyon	Değişken	Değişken	Belirgin

2.1.4.2. İmmünolojik Sınıflama:

Akut lenfoblastik lösemilerde tanısal çalışmaların en önemli bileşenlerinden birisi immünolojik çalışmalardır. Lenfoblastlar, bazı spesifik morfolojik ve sitokimyasal özelliklere sahip olmadıklarından dolayı immünofenotiplendirme tanısal değerlendirmenin temelidir (26).

Klona ve matürasyona spesifik antijenler, blast hücrelerinin sitoplazmasında veya yüzeyinde bulunmaktadır. Flow sitometrik çalışma ile serilere özgü antikörlerin reaksiyonlarına göre ALL kategorilere ayrılmaktadır. Buna göre B hücreli prekürsör, B hücreli ve T hücreli olmak üzere üç ana grup ve çeşitli alt gruplar bulunmaktadır (20,28). ALL'nin immünolojik alt tipleri ve bu tiplere ait bazı klinik özellikler tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. ALL’de immünojik alt tiplere ait özellikler (31)

Alt tip	Tipik markerlar	Çocukluk çağı	İlişkili özellikler
B hücreli prekürsör	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg±, ylgμ-, HLA-DR+		
Pre pre B	CD10-	%5	Yüksek lökosit sayısı, tanıda SSS lösemisi, psödoploidi, MLL gen yeniden düzenlemeleri, kötü prognoz
Erken pre B	CD10+	%63	1-9 yaş grubu, düşük lökosit sayısı, hiperploidi
Pre B	CD10±, sIg+	%16	Yüksek lökosit sayısı, psödoploidi, siyah ırk
B hücreli	CD19+, CD22+, CD79a+, sIg+, yIgμ+, sIgk+ veya sIgl+	%3	Erkek predominansı, tanıda SSS lösemisi, abdominal kitle, renal tutulum
T hücre serisi	CD7+, sCI3+		
T hücreli	CD2+, CD1±, CD4±, CD8±, HLA-DR-, TdT ±	%12	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstra medüller hastalık
Pre-T hücreli	CD2-, CD1-, CD4-, CD8-, HLA-DR±, TdT+	%1	Erkek predominansı, hiperlökositoz, ekstramedüller hastalık, kötü prognoz

sCD3: sitoplazmik CD3, sIg: sitoplazmik immünglobulin, ylg: yüzey immünglobulin, TdT: terminal deoxynucleotidyl transferase

Nadiren blastlardaki morfolojik, sitokimyasal ve immünojenotipik diferansiasyonun az olmasından dolayı lenfoid/myeloid ayırımı yapılamamaktadır. Bu durumda lösemiler morfolojik ve immünojenotipik özelliklerine göre akut bifenotipik lösemi, bilineal akut lösemi ve undiferansiye akut lösemi olarak adlandırılırlar.

2.1.4.3 Sitogenetik ve Moleküler Sınıflama

Morfolojik ve immünojenotipik düzeyde nispeten homojen olmasına rağmen, ALL alt tipleri genetik düzeyde önemli bir heterojenite göstermektedir. Alt tiplere ait bu genetik heterojenite, farklı patofizyolojileri ve tedaviye yanıtları birbirinden farklı olan hastalık alt kümelerini tanımlar. Dolayısıyla sınıflandırmanın yanı sıra biyolojik ve prognostik öneme sahiptir. Bundan dolayı da mevcut tedavi protokollerinin çoğu için risk sınıflandırma şemalarında kullanılırlar (16).

Çocukluk çağı ALL'lerin %75'inde sayısal kromozomal anomali veya translokasyon olduğu gösterilmiştir. Ploidi; B-prekürsör ALL için prognostik öneme sahiptir. En sık trizomi 21 saptanır ve hastaların %30'unda görülür. Hipodiploidi ise hastaların %6'sında saptanır. Hiperdiploidi iyi prognozu, hipodiploidi ve psödodiploidi ise kötü prognozu ifade etmektedir (15).

Prognostik öneme sahip bazı spesifik sitogenetik anormallikler tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Çocukluk çağı ALL’de sık görülen kromozomal anomaliler ve prognostik önemi (15,20,26)

Kromozomal anomali	İnsidans	İmmünofenotip	Prognoz
Trizomi 4, 10, 17	%25	B-öncül hücreli	İyi
t(12;21)	%20-25	B-öncül hücreli	İyi
t(1;19)	%5-6	B-öncül hücreli	Orta
t(9;22)	%3	B-öncül hücreli	Kötü
t(8;14), t(8;22), t(2;8)	%1-2	Olgun B hücreli	Kötü
Hiperdiploidi (>45 kromozom)	%20-25	B-öncül hücreli	İyi
Hipodiploidi (<45 kromozom)	%1	B-öncül hücreli	Kötü
Haploidiye yakın (23-29 kromozom)	%1	B-öncül hücreli	Kötü
11q23 MLL gen aranjmanları t(4;11), t(11;19) vb.	%8	Pro-B-öncül hücreli	Kötü
t(5;14)	%1	T hücreli	Kötü

2.1.5. Klinik Özellikler

Akut lenfoblastik lösemide hastalığa ait bulgular genellikle akut bir başlangıç gösterir. Ancak bazen asemptomatik hastada rutin kan sayımında insidental olarak görülebileceği gibi bazen de yaşamı tehdit eden enfeksiyon veya kanama bulguları ile de ortaya çıkabilmektedir (26).

Akut lenfoblastik lösemi, primer olarak kemik iliği ve periferik kanın bir hastalığı olmasına rağmen, herhangi bir organ veya doku infiltrasyonu da olabileceğinden dolayı klinik tablo, kemik iliği yetersizlik derecesi ve ekstramedüller doku infiltrasyonuna göre değişkenlik gösterebilmektedir. Genel olarak, organ infiltrasyonunun derecesi periferik blast sayısı ile doğru orantılıdır ve bu da lösemik yükün bir ifadesi olarak kabul edilebilir (15,26).

Hastalığın başlangıç semptomları sıklıkla spesifik değildir, farklılık gösterebilir ve nispeten kısadır. İştahsızlık, yorgunluk, halsizlik, sinirlilik ve aralıklı düşük dereceli ateş sık sık görülür. Özellikle alt ekstremitelerde başta olmak üzere kemik veya eklem ağrısı mevcut olabilir. Daha az sıklıkla, semptomlar birkaç ay sürebilir, ağırlıklı olarak kemiklere veya eklemlere lokalize olabilir. Kemik ağrısı şiddetlidir ve geceleri hastayı uyandırabilir (1).

En sık görülen bulgu, hastaların %60'ında görülen, hastalığın kendisinden kaynaklı veya sekonder enfeksiyonlar sonucu oluşabilen ateştir. Daha sonra %50 sıklıkla halsizlik ve %40 sıklıkla solukluk gelmektedir (15).

Kemik iliği invazyonu: Etkilenen her seriye göre bazı klinik bulgular görülebilir. Anemiye bağlı olarak; solukluk, halsizlik, taşikardi, dispne, nadiren konjestif kalp yetmezliği, nötropeniye bağlı olarak; ateş, enfeksiyon, trombositopeniye bağlı olarak; peteşi, purpura, kanamaya eğilim, mukozal kanamalar, nadiren ciddi kanamalar izlenebilir (15).

Lenfoid sistem infiltrasyonuna bağlı olarak lenfadenopati, splenomegali, hepatomegali görülebilir (15).

Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu: Tanı anında hastaların yaklaşık %20'sinin beyin-omurilik sıvı örneği santrifüjlerinde blast hücreleri görülmektedir(32). Bununla birlikte ilk tanıda beyin-omurilik sıvısında (BOS) lenfoblast saptanmış olan çocukların büyük çoğunluğunda SSS tutulumu ile ilişkili herhangi bir semptom yoktur, hastaların %5'inden azı semptomatiktir. Semptomatik hastalar ise, artmış kafa içi basıncı belirtileri (kusma, baş ağrısı, papilödem ve uyuşukluk), hemiparezi, kranial sinir parazileri, nöbetler ve ense sertliği gibi yaygın veya fokal nörolojik belirti ve semptomlar gösterebilirler (15,26).

Genitoüriner sistem tutulumu: Tanı anında erkek çocukların yaklaşık %2'sinde testis tutulumu görülür. Sıklıkla testiste ağrısız büyüme şeklinde prezente olur. Yeni ALL tanısı alan erkek çocuklarda testis biyopsisi yapılan bir çalışmada, yaklaşık %20'sinde mikroskobik lösemik tutulum saptanmıştır (33). Ancak bu mikroskobik tutulumun herhangi bir prognostik öneme sahip olduğu görünmemektedir ve tanı anında rutin testis biyopsileri önerilmemektedir (15,26).

Over tutulumu çok nadir olarak görülmektedir. Priapizm nadir olarak görülür ve sıklıkla artmış beyaz küre sayısı ile ilişkilidir (26).

Ön mediastinal kitle: Timusun lösemik infiltrasyonu; akciğer grafisinde ön mediastinal kitle olarak görünebilir. Yeni tanı alan hastaların yaklaşık % 10'unda görülür ve neredeyse her zaman T-hücre immünofenotipi ile ilişkilidir. Mediastinal yapıların lösemik infiltrasyonu hayatı tehdit eden trakeobronşiyal veya kardiyovasküler kompresyona neden olabilir (26).

Kemik ve eklem tutulumu: Kemik ve eklem ağrıları sık görülen bulgulardır ve hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Periostun direkt olarak lösemik infiltrasyonu, kemik infarktı veya kemik iliği kavitesinin blastlar sebebiyle genişlemesi sonucu olabilir (15,26).

Tablo 5. Akut lenfoblastik lösemide fizik muayene bulgularının dağılımı (15)

Semptom	Hastaların yüzdesi
Ateş	61
Kanama (peteşi, purpura vb.)	48
Kemik ağrısı	23
Lenfadenopati	50
Splenomegali	63
Hepatomegali	68
Mediastinal kitle	5-10
Testis tutulumu	2

2.1.6. Laboratuvar Bulguları ve Tanı

Laboratuvar sonuçları lösemi tanısı sırasında genellikle geniş bir anormal bulgu yelpazesi sunar. Anemi, lökositoz veya lökopeni ve trombositopeni yaygındır. Bununla birlikte tanı sırasında bazı çocuklarda kemik iliği blastlarca invaze edilmiş olmasına rağmen periferik kan örneklemeleri normal olarak sonuçlanabilir (26).

Tam kan sayımı: Sıklıkla hemoglobin değerleri düşüktür. Normokrom normositer anemi vardır. Hemoglobin değerinin düşük olması lösemik sürecin uzun olduğunu, normale yakın değerlerde olması ise hızlı proliferatif hastalığı düşündürür. Eritropoezin baskılanması sonucu retikülositopeni izlenir. Beyaz küre (WBC) sayısı normal, düşük veya yüksek olabilir. Tanı anında hastaların yaklaşık %50'sinde beyaz

küre sayısı 50.000/ mm³'ün üzerindedir (34). Periferik yaymada blastlar lökopenili hastalarda hiç görülmeyebilir. Yaymada blast görülse bile yanlış yönlendirici olabilir, kesin tanı için periferik yaymada morfolojik değerlendirme yetersiz olmaktadır. Hastaların %92'sinde trombosit sayıları düşük olarak saptanır (1,15,20,26).

Kemik iliği aspirasyonu: Sıklıkla %80'nin üzerinde blast izlenir. Megakaryositler genellikle yoktur. Kemik iliğinde %5'in üzerinde blast görüldüğü durumlarda lösemiden mutlaka şüphelenilmelidir. ALL tanısı için blast sayısı %25'in üzerinde olmalıdır. Kemik iliği örneğinden morfolojik değerlendirmenin yanı sıra immünofenotipik, sitogenetik ve moleküler tetkikler de mutlaka yapılmadır (15,26).

Biyokimyasal testler: Elektrolitler, laktat dehidrogenaz, ürik asit, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Yüksek lösemik hücre yükü olan hastalarda sık görülen yüksek ürik asit seviyeleri artmış pürin anabolizma ve katabolizmasını gösterir. Hiperüriseminin major komplikasyonu ürik asit nefropatisidir ve ardından gelen böbrek yetmezliğidir. Hiperkalsemi kemik iliğinin infiltrasyonu nedeniyle meydana gelebilir. Hücre yıkımından kaynaklanan artmış fosfor düzeyleri hipokalsemiyi tetikleyebilir (20,28).

Göğüs radyografisi: T- ALL'de ön mediastende kitle görünümü izlenebilir (15).

BOS örnekleme: Hücresel ve biyokimyasal analizin yanında sitosantrifüj ile blast incelemesi yapılır. ALL'de SSS tutulumu (CNS); CNS1, CNS2 ve CNS3 olarak sınıflandırılır:

*CNS1; <5 WBC/mm³, sitosantrifüj yaymasında blast yok.

*CNS2; <5 WBC/mm³, sitosantrifüj yaymasında blast var.

*CNS3; >5 WBC/mm³, sitosantrifüj yaymasında blast var.

Tanı sırasında lomber ponksiyon (LP) travmatik ise BOS eritrosit (RBC) ve lökosit sayısı ile periferik kan eritrosit ve lökosit sayısı oranlarına göre şu durumda tutulum olarak değerlendirilir;

BOS WBC/BOS RBC > Periferik kan WBC/Periferik kan RBC (15,20).

Tanı sırasında tüm hastalarda koagülasyon tetkikleri, immünolojik testler, enfeksiyona yönelik testler, elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) ile

kardiyak değerlendirme, gerekirse kardiyak enzimler, batın ultrasonografi (USG), kemik grafileri değerlendirilmelidir.

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Lösemi tanısı tipik belirti ve bulgular, laboratuvar sonuçları ve kemik iliği yaymasında blastların varlığıyla konulabilir. Ancak ALL'nin semptom ve bulguları diğer bazı hastalıklar ile karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda AML, aplastik anemiler, miyelodisplazi, myeloproliferatif hastalıklar, enfeksiyöz mononükleoz ve diğer viral hastalıklar, lenfoma, nöroblastom, Ewing sarkom gibi metastatik solid tümörler düşünölmelidir.

2.1.8. Prognostik Faktörler

Akut lenfoblastik lösemiL, klinik, biyolojik ve prognostik özelliklerine göre değişiklik gösterebilen farklı alt tipleri kapsayan heterojen bir hastalıktır. Tanı anında ve takip esnasında hastanın risk grubunun prognostik faktörler ışığında doğru olarak belirlenmesi ve tedavi yaklaşımının söz konusu veriler ışığında yönlendirilmesi gereklidir. Bazı klinik ve biyolojik özelliklere göre risk sınıflamasındaki temel amaçlar, kök hücre nakli adaylarını erken dönemde saptamak ve özel alt tiplerde tedavi yöntemlerini değiştirerek ek önlemler almaktır (35). Hastanın tanı anındaki yaşı, tanı anındaki beyaz küre sayısı, hastalığın immüfenotipi, hastanın cinsiyeti, tanı anında SSS tutulumu, minimal rezidüel hastalık (MRD) oranı gibi prognostik faktörlere göre risk durumu tayini yapılmaktadır. Tablo 6'da prognostik faktörler özetlenmiştir (15).

Tablo 6. Çocukluk çağı ALL’de prognostik faktörler

Faktör	İyi	Kötü
Yaş	1-9	<1 veya >10
Tanıda beyaz küre sayısı (x10 ⁹ /L)	<50	>50
İmmünofenotip	B prekürsör hücreli	T hücreli
Cinsiyet	Kız	Erkek
Genetik	Hiperdiploidi >50 kromozom DNA index >1,16 Trizomi 4, 10, 17 t(12;21)/ <i>ETV6-RUNX1</i>	Hipodiploidi <44 kromozom DNA index <0.81 t(9;22)/ <i>BCRABL1</i> iAMP21 MLL rearengement
SSS tutulum durumu	Yok	Var
Minimal rezidüel hastalık (MRD)	< %0,01	> %0,01

2.1.9. Tedavi

Akut lenfoblastik lösemi tedavisi kemoterapi ve destek tedavisinden oluşur. Son 50 yılda, ALL’li çocukların prognozunda çarpıcı bir iyileşme olmuştur. Çocukluk çağı ALL tedavisine yönelik mevcut rejimlerle, hastaların % 95’inden fazlası tam remisyona ulaşmaktadır. Relaps sonrası remisyona giren hastaları da içeren ortalama sağkalım, yaklaşık % 90'lara ulaşmıştır (4). Sağ kalımdaki bu artışta, yeni antineoplastik ilaçların devreye girmesi ile kompleks kemoterapi rejimlerinin kullanılması, riske yönelik tedavi seçimi, SSS’ye yönelik tedavilerin uygulanmaya başlanması, destekleyici bakımın gelişmesi ve komplikasyonlara daha iyi müdahale edilmesi gibi faktörler önemli rol oynamıştır (15,26,36).

Lösemi tedavisinde amaç, öncelikle klinik ve hematolojik remisyon sağlamak, sistemik kemoterapi ve SSS profilaksisi ile remisyonu sürdürmek, idame tedaviyle MRD'yi yok etmek ve hastalığın kendisine ve/veya tedaviye bağlı oluşan komplikasyonları önlemek ve tedavi etmektir (15).

2.1.9.1. Destek tedavisi

Fırsatçı enfeksiyonlara karşı korunma ve özellikle yüksek riskli/relaps hastalarda fungal enfeksiyonlar açısından profilaksi ve tedavi, febril nütropeni durumunda hızlı ve uygun antibiyoterapi, gerektiğinde kan ürünleri replasmanı, tümör lizis sendromu yönetimi, bulantı, kusma, ağrı gibi yaşam kalitesini düşüren semptomlarının giderilmesi, hasta ve ailesine psikososyal destek sağlanması, oral beslenme mümkün olmadığında parenteral beslenme sağlanması, hastaların ağız ve diş bakımlarına dikkat edilmesi, tedavilerin yan etkilerinin engellenmesi ya da azaltılması gibi durumları kapsar (1,20).

2.1.9.2. Kemoterapi

Akut lenfoblastik lösemide çeşitli merkezlerde uygulanan farklı kemoterapi protokolleri bulunmaktadır. Günümüzde dünya genelinde ALL kemoterapisi için iki büyük çalışma grubunun tedavi protokolleri yahut bunlar taban alınarak oluşturulmuş modifikasyonları kullanılmaktadır. Bu iki büyük çalışma grubundan birisi Avrupa'da Berlin, Frankfurt ve Münster şehirlerindeki merkezlerin birlikte başlattıkları, bu şehirlerin baş harflerinden isimlendirilen ve bugün pek çok ülkenin katıldığı Alman "BFM Çalışma Grubu", diğeri de Kuzey Amerika kıtasındaki hemen hemen tüm merkezlerin katıldığı "Children's Oncology Group"dur (37).

Genel olarak, yeni ALL tanısı alan çocuklarda tedavi rejimleri üç aşama içerir: remisyon indüksiyonu, konsolidasyon ve idame. Terapinin remisyon indüksiyon fazı, lösemi hücrelerini hızlı bir şekilde tahrip etmek ve vücuttaki toplam lösemik hücre sayısını en aza indirmek için tasarlanmıştır. Konsolidasyon fazı, lösemi hücre yükünü daha da azaltmak ve antilösemik ilaç direncini engellemek için tasarlanmıştır. Düşük doz kemoterapiden oluşan idame aşaması, kalıntı lösemi hücre yükünü ortadan kaldırmak için tasarlanmıştır. Tüm aşamalar boyunca, SSS'ye yönelik tedaviler (örneğin; intratekal kemoterapi) temel bir bileşendir çünkü sistemik olarak uygulanan birçok ajan beyne ve omuriliğe yeterince nüfuz etmemektedir (26).

Remisyon indüksiyonu tedavisi: ALL teşhisi konulduktan ve metabolik dengesizlikler vb. acil problemler giderilip stabilizasyon sağlandıktan sonra, gecikmeden antilösemik kemoterapiye başlanmalıdır. Tedavinin ilk aşaması olan remisyon indüksiyonu, lösemik hücre yükünü klinik ve hematolojik olarak saptanamayan bir seviyeye indirmek için tasarlanmıştır. Hematolojik remisyon %5'in altında blast sayısı ile birlikte normoselüler kemik iliği ve periferik kanda blastın saptanmaması olarak tanımlanmaktadır. Aynı zamanda periferik kan bulgularının normale (500-1000/mm³ üzerinde granülosit sayısı ve 100.000/mm³ üzerinde trombosit sayısı) dönmüş olması beklenir. Tam remisyon ise bu kriterlere ek olarak ekstramedüller lösemiye ait herhangi bir semptom ve bulgunun olmaması (kemik ağrısı, lenfadenopati, hepatosplenomegali vb.) ile tanımlanmaktadır. Tedavinin diğer fazına geçilmeden önce mutlaka tam remisyon olması gerekir (15,26).

Risk grubuna göre steroid (deksametazon veya prednizolon), vinkristin, L-asparaginaz, antrasiklin, siklofosfamidden oluşan kemoterapötikleri ve intratekal tedavileri içerir. Santral sinir sistemi profilaksisi hemen tedaviyle birlikte başlanır ve SSS tutulumu, lösemi tipi ve risk grubuna göre değişen süre ve yoğunlukta uygulanır. Birçok rejimde indüksiyon kemoterapisi genellikle 4-6 hafta sürmektedir (1,20).

Konsolidasyon tedavisi: Remisyon indüksiyonunu, tam bir remisyon elde edildikten sonra konsolidasyon tedavisi izlemektedir. Konsolidasyon tedavisinin amaçları, hastalık yükünü daha da azaltmak, ilaç dirençli rezidüel lösemi hücrelerini eradike etmek ve relaps riskine göre tedavinin yoğunluğunu ayarlamaktır. Kemoterapinin bu fazı ilaç rezistansını en aza indirmek ve etkiyi arttırmak için farklı kemoterapötik ajanların kombinasyonunu içermektedir. Kemoterapi başlangıcında kullanılan ilaçlarla birlikte merkaptopurin, metotreksat, siklofosfamid, etoposid ve sitarabin gibi remisyon indüksiyon aşamasında kullanılmayan ajanlar da kullanılmaktadır (15,20).

İdame tedavisi: Tüm ALL'li hastalara relapsın önlenmesi amacıyla en az iki yıl olmak üzere idame tedavisi verilir. Günlük mertaptopürin ve haftalık metotreksat tedavisi, idame fazının önemli ajanlarıdır. Önceki fazlara göre daha az yoğunudur.

Yeterli doz yoğunluğunu sağlamak için ilaç dozları, lökosit sayısı $3 \times 10^9/L$ altında ve nötrofil sayısı $0,5-1,5 \times 10^9/L$ arasında kalacak şekilde ayarlanır (20,26).

Santral sinir sistemi koruyucu tedavi: ALL tedavisinin önemli bir bileşenidir. 1970'ler öncesinde SSS koruyucu tedavi uygulanmadığından SSS relapsları sık görülürken SSS koruyucu tedavi başlanmasından sonra nükslerde ciddi anlamda düşüş izlenmesi önemini göstermiştir (26). Yüksek doz sistemik metotreksat, L-asparaginaz ve steroid tedavilerinin yanı sıra intratekal tedavileri de içermektedir. Ayrıca tanıda SSS tutulumu mevcutsa kranial radyoterapi de mutlaka uygulanmaktadır.

2.1.10. Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar

2.1.10.1. Erken Komplikasyonlar

Lösemi hücrelerinin lizisine sekonder olarak ortaya çıkan metabolik bozukluklar ve hematopoetik olmayan organların lösemik infiltrasyonu sonucu bazı komplikasyonlar görülebilir. Kemoterapinin başlatılması, bu sorunları şiddetlendirebilir. Ayrıca kemoterapi sonrası miyelosupresyon, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar ve mukozal toksisite gibi ek sorunlara yol açabilir.

Tümör lizis sendromuna bağlı olarak elektrolit bozuklukları, hiperürisemi ve böbrek yetmezliği, hayatı tehdit eden enfeksiyonlar, kemoterapiye bağlı olarak bulantı-kusma, mukozit nedeniyle oral beslenememe, tifilit, tromboza yatkınlık, nörolojik toksisite ve bozukluklar (intrakraniyal kanama, konvülziyon, sömnolans sendromu, nöropati vb.), hepatotoksisite, pankreatit, hiperglisemi, psikolojik bozukluklar erken komplikasyonlar arasında sayılabilir (26,38).

Erken dönem komplikasyonlar ve ilişkili risk faktörleri tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Çocukluk çağı ALL’de erken dönem komplikasyonlar (38)

Durum	Risk Faktörü
Tümör lizis sendromu	Büyük tümör yükü, dehidratasyon, hipotansiyon, asidoz, renal disfonksiyon, yoğun kemoterapi, yetersiz önleyici/destek tedavisi
Diyabetes insipidus	SSS infiltrasyonu
Hiperkalsemi	Dehidratasyon, T-ALL; B lineage ALL (t(17;19)(q22;p13) ve E2A-HLF füzyonu ile birlikte)
Koagülopati	T-ALL, Miyeloid lösemiler
Vena cava superior sendromu	Superior mediastinal kitle, hücre çoğalma hızı, genetik protrombotik faktörler, santral venöz kateter varlığı
Trakea basısı	Mediastinal kitle, hücre çoğalma hızı
Lökostaz	Yüksek lökosit sayısı, dehidratasyon, eritrosit transfüzyonu
Adrenal yetersizlik	Glukokortikoid tedavisi
Hiperglisemi	Glukokortikoid ve asparaginaz tedavisi, yüksek glukoz konsantrasyonu içeren IV hidrasyon, obezite, ailede diyabet öyküsü, Down sendromu
Hipoglisemi	Merkaptopürin tedavisi, hiperglisemi tedavisinde yüksek doz insülin kullanımı
Uyumsuz ADH salınımı	Vinkristin tedavisi, metabolik stres, enfeksiyonlar
Konvülsiyon	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin tedavisi
Lökoensefalopati	Yüksek doz metotreksat tedavisi
Mukozit	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, antrasiklin tedavisi
Tifilit	Yüksek doz metotreksat, yüksek doz sitarabin, antrasiklin, deksametazon tedavisi
Pankreatit	Asparaginaz, deksametazon, merkaptopürin tedavisi
Hepatit	Yüksek doz metotreksat tedavisi
Sarılık	Kemoterapötikler, antifungal, antimikrobiyal ajanlar
Tromboz	Genetik protrombotik faktörler, glukokortikoidler, asparaginaz tedavisi, santral venöz kateter uygulaması, immobilizasyon
Alerjik reaksiyon	Asparaginaz tedavisi
Osteonekroz	Yüksek doz glukokortikoid (özellikle deksametazon), etoposid

2.1.10.2. Kronik Komplikasyonlar

Akut lenfoblastik lösemili çocukların uzun süre hayatta kalmasıyla, hastalık ve tedavisi ile ilgili geç etkiler giderek belirgin hale gelmiştir. Geç komplikasyonların kliniği, kemoterapi toksisitesi ve tanı yaşı gibi birtakım hasta kaynaklı faktörlerle ilişkilidir. Geç etkiler; nörobilişsel bozukluklar, kısa boy, büyüme ve gelişme geriliği, obezite, kemik bozuklukları (osteopeni, kırık, aseptik nekroz), kardiyak toksisite, seksüel bozukluklar ve infertilite, zekâ, öğrenme ve hafıza problemleri, psikiyatrik bozukluklar ve ikincil malign neoplazmaları içerir (26).

2.1.11. Relaps

Akut lenfoblastik lösemide relaps, ilk indüksiyon kemoterapisinden sonra remisyona giren ALL'li çocukların %15 ila %20'sinde görülür (26). İlk remisyon süresi, relaps bölgesi ve immünofenotip dâhil olmak üzere, prognozu etkileyen birçok faktör tanımlanmıştır.

Tanı ve relaps anındaki örneklerden yapılan sitogenetik ve genom profili çalışmaları sonucunda; hastaların çoğunda genetik değişimlerin olduğu ve relapsın sıklıkla tanı anındaki baskın olan klondan farklı minör bir alt klondan kaynaklandığı görülmüştür (39).

Çok erken relaps, ilk tanı anından itibaren 18 ay içinde gelişen nüksleri; erken relaps ise, tedavi tamamlanmasından itibaren ilk 6 ay içinde gelişen nüksleri yansıtmaktadır. Tedavi bitiminden 6 ay sonra gelişen nüksler ise geç relaps olarak kabul edilmektedir (40). İlk remisyon süresi en önemli prognostik faktörlerden biridir. Erken relaps hastalarda mortalite belirgin şekilde daha yüksektir (15,40).

Relaps bölgesi (kemik iliği, SSS, testis, kombine) de prognoz açısından büyük öneme sahiptir. İzole ekstramedüller relapslı hastalarda kemik iliği relapslarına kıyasla daha üstün sonuçlar elde edilmiştir (15).

2.2. FEBRİL NÖTROPENİ VE İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYONLAR

2.2.1. Febril Nötropeni (FEN)

Nötropenin tanımlanması ve derecelendirilmesi absolü nötrofil sayısına (ANS) göre yapılır. ANS; 1000-1500 hücre/mm³ (1-1,5 x 10⁹ /L) arasında ise hafif nötropeni, 500-1000 hücre /mm³ (0,5-1 x 10⁹ /L) arasında ise orta dereceli nötropeni ve <500 hücre/mm³ (0,5 x 10⁹ /L) arasında ise ağır nötropeni olarak değerlendirilmektedir(41). Ancak gerek tanımlama açısından gerekse derecelendirme açısından literatürde kesin bir uzlaşma yoktur. Farklı kaynaklarda farklı aralıklar referans olarak alınmıştır.

Nötropenik hastada derin nötropeni (nötrofil düzeyi < 100/ mm³), nötrofil sayısında hızlı düşüş, nötropeni süresinin 10 günden uzun olması enfeksiyon gelişme riskini arttıran faktörler olarak gösterilmiştir (9).

Febril nötropeni; ANS 1500 hücre/mm³'nin altında olan hastada, ateşin oral veya aksiller yolla bir kez 38,3°C veya üzerinde veya bir saatten uzun bir süre 38°C veya üzerinde ölçülmesi olarak tanımlanmaktadır (42).

2.2.2. Febril Nötropenide Enfeksiyon Kategorileri

Febril nötropenik hastalar enfeksiyon durumu açısından başlıca üç grupta değerlendirilir;

1. Nedeni bulunamayan ateş: Enfeksiyona ait gösterilebilen bir klinik ve laboratuvar bulgusu olmayan, izole ateş tablosu olarak tanımlanır.

2. Klinik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Klinik olarak belirlenmiş, ancak mikrobiyolojik olarak herhangi bir patojenin gösterilemediği enfeksiyonlardır (pnömoni, perianal enfeksiyon vb.).

3. Mikrobiyolojik olarak tanımlanmış enfeksiyon: Kan kültürü pozitif, ancak klinik odak tanımlanamayan veya kan kültürü pozitif/negatif olan ancak klinik odakta mikrobiyolojik olarak etkenin belirlendiği enfeksiyonlardır (43).

Enfeksiyon nedeni bulunamayan ve ampirik olarak antibiyoterapisi başlanan febril nötropeni hastalarında ateşin dirençli şekilde devam etmesi durumunda ateşin 4 ila 7. günleri arasında ampirik olarak antifungal tedavi eklenmesi uygundur ve bu hastalarda detaylı bir fizik muayene yapılması, enfeksiyon odağı olabilecek tüm

bölgelerden örnekler alınması, İFE'ye yönelik tanısal tetkikler yapılması önerilmektedir (44).

2.2.3. İnvaziv Fungal Enfeksiyon

Son yıllarda immün yetmezlikli hastalarda, özellikle de hematolojik maligniteli olanlarda uygulanan kemoterapiler, yoğun immunsupresyon vb. nedenlerle invaziv fungal enfeksiyonların sıklığı giderek artmıştır. Sıklıktaki artışla birlikte ortak bir konsensüs olmayışı nedeniyle 2002 yılında uluslararası bir komite tarafından bazı tanımlamalar yapılmış ve yaklaşım önerileri getirilmiştir (45). Bu konsensüs raporu 2008 ve 2019 yıllarında revize edilmiş ve invaziv fungal enfeksiyonların tanımlanmasında 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) kriterleri tanımlanmıştır (9). Bu kriterlere göre maligniteli veya hematopoetik kök hücre nakil alıcısı immün yetmezlikli hastalarda gelişen İFE'ler konağa ait faktörler, mikrobiyolojik, radyolojik ve klinik kriterler göz önünde bulundurularak kanıtlanmış (proven), yüksek olasılıklı (probable) ve olası (possible) fungal enfeksiyon olarak sınıflandırıldı.

Kanıtlanmış (proven) İFE tanısı için normalde steril olan hastalık bölgesinden alınmış örneklerde histositopatolojik/mikrobiyolojik olarak mantar enfeksiyonunun gösterilmesi veya kültürde fungus üretilmesi gerekmektedir. *Cryptococcus neoformans* için BOS'ta kapsüler antijenin tespiti veya BOS'un çini mürekkebi ile boyanmasında pozitif sonuç vermesi kanıtlanmış kriptokokkoz tanısı için yeterli bulunmaktadır (9).

Yüksek olasılıklı (probable) İFE'yi tanımlayabilmek için EORTC/MSG tarafından belirlenmiş üç kriter grubundan (konağa ait faktörler, klinik kriterler, mikolojik kriterler) her birinden en az bir kriter olması gerekmektedir.

Olası (possible) İFE tanısı için ise mikolojik faktör gösterilemediği durumlarda uygun konakçı faktörlerine sahip olunması ve İFE ile uyumlu yeterli klinik kanıt olması gerekmektedir (9). Tablo 8'de yüksek olası ve olası İFE tanısı için gerekli olan konağa ait faktörler, klinik ve mikolojik kriterler özetlenmiştir.

Tablo 8. Yüksek olası/ Olası İFE'ler için EORTC/MSG kriterleri (endemik mikozlar hariç) (9,10)

Konağa ait faktörleri
<ol style="list-style-type: none">1. Yakın zamanda 10 günden uzun süreli nötropeni (< 500 nötrofil/mm^3) öyküsü2. Allojenik kemik iliği nakli veya solid organ transplantasyonu3. Hematolojik malignensi4. Uzamış steroid kullanımı (en az 0.3 mg/kg/gün prednison eşdeğeri, 3 haftadan uzun)5. T hücre immünoşüpresanları (kalsinörin inhibitörleri, tümör nekroz faktör alfa blokörleri, lenfosit spesifik monoklonal antikorlar, immünoşüpresif nükleozid analogları) ile tedavi (son 90 gün süresinde)6. B hücre immünoşüpresanları7. Kalıtsal ağır immün yetmezlik (Kronik Granülomatöz Hastalık veya Ağır Kombine İmmün Yetmezlik)
Klinik kriterler
<ol style="list-style-type: none">1. Pulmoner Aspergilloz (Bilgisayarlı tomografide şu dört paternden birinin olması)<ol style="list-style-type: none">a. Halo işaretiyle beraber veya değil, dens, iyi sınırlı lezyonlarb. Hava-hilal işareti (Air-crescent)c. Kavited. Kama şekilli ve segmental veya k-lober konsolidasyon3. Diğer akciğer küf enfeksiyonları4. Trakeobronşit: bronkoskopide trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran, plak veya eskar görülmesi5. Sinonazal enf: Akut lokalize ağrı (göze yayılan ağrı dahil), siyah eskarlı nazal ülser, paranazal sinüslerden orbita dahil kemik bariyerlere yayılma6. MSS enf: Şu işaretlerden 1'i varsa:<ol style="list-style-type: none">a. Görüntülemeye fokal lezyon varlığıb. MRG veya BT'de meningeal tutulum7. Yaygın Kandidiyaz: önceki 2 haftada olan kandidemi epizodunu takiben şu durumlardan en az 1'inin olması:<ol style="list-style-type: none">a. Karaciğer veya dalakta küçük, hedef-benzeri abseler (öküz gözü lezyonları)b. Oftalmolojik muayenede progresif retinal eksudalar
Mikolojik kriterler
<ol style="list-style-type: none">1. Herhangi bir küfün (örn; <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, <i>Scedosporium</i> türleri veya <i>Mucorales</i>) balgam, BAL, bronkal lavaj kültürlerinde üretilmesi2. Küf mantarı düşündüren fungal elementlerin balgam, BAL, bronkal lavaj, bronkal sürüntü örneklerinde mikroskopik olarak gösterilmesi

3. Trakeobronşit (BAL veya bronşial sürüntü kültüründe *Aspergillus* üremesi, küf mantarı düşündürülen fungal elementlerin BAL veya bronşial sürüntü örneklerinde mikroskopik olarak gösterilmesi)
4. Sinonazal enfeksiyon (sinonazal aspirat kültüründe küf mantarı üremesi, küf mantarı düşündürülen fungal elementlerin sinonazal aspirat örneklerinde mikroskopik olarak gösterilmesi)
5. Aspergilloz
6. Galaktomannan antijeni; plazma, serum, BAL veya BOS örneğinde antijen saptanması (Şunlardan birisi; Serum veya plasmada ≥ 1.0 , BAL'da ≥ 1.0 , serum veya plasmada $\geq 0,7$ ve BAL'da $\geq 0,8$, BOS'ta ≥ 1.0)
7. *Aspergillus* PCR (aşağıdakilerden biri)
 - a. Plazma, serum veya tam kan örneğinde ardışık iki veya daha fazla PCR pozitifliği
 - b. BAL sıvısında 2 veya daha fazla PCR pozitifliği
 - c. Plazma, serum veya tam kan örneğinde en az bir PCR pozitifliği ve BAL bir PCR pozitifliği

2.2.4. İnvaziv Fungal Enfeksiyonlarda Profilaksi ve Tedavi

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda önemli noktalardan birisi etkene dair gösterilebilen yeterli kanıt yokken, uzamış ateşi olan nütropenik bir hastada maliyeti yüksek ve yan etkileri fazla olabilen antifungal ilaçları başlama kararıdır. Diğer yandan İFE tedavisinde başarı, etkenin hızlı ve doğru tanımlanmasına, erken antifungal tedavinin başlanmasına, altta yatan hastalığın remisyonda olmasına ve hastanın hücrel ve humoral immün sisteminin düzeltilmesine yönelik tedavilere doğrudan bağlıdır. İnvazif fungal enfeksiyonların ciddiyeti ve erken tanıdaki zorluklar nedeniyle İFE'lerde bazı tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Bunlar antifungal profilaksisi, ampirik tedavi, preemtif tedavi ve kanıtlı enfeksiyonun tedavisidir (8,46).

2.2.4.1. Antifungal Profilaksi

İnvaziv fungal enfeksiyonlarda tanı konulmasındaki zorluklar, gecikmiş tedavide mortalite ve morbiditenin yüksek olması, nütropeni nedeniyle enfeksiyon tablosunun klasik şekilde olmaması, enfeksiyon tüm bulgularıyla ortaya çıktığında prognozun kötü olması nedeni ile profilaktik yaklaşımlar gündeme gelmiştir (47). Antifungal profilakside amaç; İFE riskini azaltmak, antifungal ilaç kullanımını azaltmak, İFE'ye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmak ve antifungal ilaç direncinin önüne geçmektir (11). Daha önce İFE geçirmemiş hastalara verilen

antifungal profilaksi primer profilaksi, fungal enfeksiyon tedavisi sonrasında rekürrensi veya yeni bir fungal enfeksiyon gelişimini önlemek için verilen antifungal profilaksi ise sekonder antifungal profilaksi olarak tanımlanmaktadır (48).

Kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmış lösemi hastalarına, yüksek riskli veya relaps ALL hastalarına, AML nedeniyle kemoterapi alan hastalara, ağır aplastik anemi hastalarına primer antifungal profilaksi önerilmektedir (46,49,50). Profilaksi amaçlı en sık kullanılan ilaçlardan biri flukonazoldür. Ayrıca vorikonazol, itrakonazol, lipozomal amfoterisin B ve posakonazol de profilakside sık kullanılan diğer ilaçlardandır.

Dokümanite edilmiş kanıtlı veya kuvvetli olası İFE öyküsü olan hastalarda da, iyi tolere edilmesi ve etkili olması koşuluyla ilk enfeksiyonu tedavi etmek için kullanılan ajanı kullanarak sekonder profilaksi önerilir (48).

2.2.4.2. Ampirik Tedavi

Ampirik antifungal tedavi, gerekli ve uygun antibiyoterapisi düzenlenen ancak ateşi tedaviye rağmen 4-7 gün süren, antibakteriyel tedaviye cevapsız durumlarda, fungal enfeksiyon dışlanmadığından küf ve maya türlerine etkili antifungal tedavinin başlanması olarak tanımlanabilir (48).

Ampirik yaklaşımda temel alınan nokta ateş olduğundan dolayı febril nötropenik hastaların yaklaşık üçte ikisi ampirik antifungal tedavi almaktadır. Ancak bu şekilde antifungal tedavi verilen vakaların neredeyse % 90'ında gerçekte mantar enfeksiyonu yoktur ve hastalar istenmeyen yan etkileri olabilen aynı zamanda da pahalı bir tedaviyi gerekli olmadığı halde almış olmaktadır (51).

2.2.4.3. Preemptif Tedavi

Preemptif antifungal tedavi, mikrobiyolojik testlerden (örneğin, GM testi) veya toraks bilgisayarlı tomografisinden (BT) elde edilen sonuçlarla olası İFE'ye dair bulgular olduğunda antifungal kullanılmasıdır. Bunun sonucunda antifungal ajanların aşırı ve gereksiz kullanımını azaltmak amaçlanmıştır(52).

Ampirik tedavide dayanak nokta ateş yanıtı veya yanıtısızlığı iken preemptif tedavide klinik, radyolojik, mikrobiyolojik olarak daha somut kanıtlar bulunmaktadır.

Yüksek riskli, ateşli, nötropenik hastalarda ampirik ve preemtif antifungal tedaviyi sistematik olarak karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma, preemtif tedavi invazif mantar hastalığı insidansını arttırmasına rağmen, hastalarda genel mortaliteyi artırmadığı ve antifungal ilaçlar ile ilgili masrafları azalttığı sonucuna varmıştır (53). Bununla birlikte, preemtif tedavi, tanı araçlarının duyarsızlığı ve özgüllüğü nedeniyle standart yaklaşım olarak önerilmemektedir ve tedavinin başlangıç noktası henüz tam olarak tanımlanmamıştır. Ayrıca, gecikmiş tedavi başlangıcı mortaliteyi artırabilir (52).

2.2.4.4. Kanıtlanmış Antifungal Tedavi

Alınan örnekte patojenin histolojik veya mikrobiyolojik olarak direkt gösterilmesi veya kültürde üretilmesi durumunda kesin fungal etkene yönelik verilen tedavi olarak tanımlanmaktadır. Çoğunlukla hastadan örnek alınabilmesi için invazif işlemler gerekmektedir. Hastaların genel durumlarının kötü olması, hematolojik parametrelerin uygun olmaması, enfeksiyonun anatomik olarak örnek alınabilmesi için zor bölgelerde olması gibi nedenlerle sıklıkla tanısal testler gerçekleştirilememektedir. Bu nedenle, kesin tanı genellikle mantar proliferasyonu yaygın hale gelmeden konulamamaktadır ve bu dönemden sonra tedavinin genellikle yararı çok kısıtlı kalmaktadır (45).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamızda Haziran 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde ALL tanısı ile ALL IC-BFM 2009 protokolü başlanıp tedavileri merkezimizde tamamlanan 1-18 yaş arasındaki hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma dönemi içinde tanı alan, ancak takiplerinde relaps gelişen hastalar ile hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) yapılan hastaların HSCT öncesi ALL IC-BFM 2009 protokolü aldığı dönemdeki FEN atakları da çalışmaya dâhil edildi. ALL IC-BFM 2009 tedavisi sırasında relaps gelişen hastalara ALL REZ BFM ve/veya FLAG-IDA protokolleri verildi.

Dış merkezde kemoterapisi başlanıp tedavi sürecinde hastanemize sevk edilmiş hastalar, hastanemizde kemoterapisi başlanıp tedavisinin herhangi bir aşamasında hastanemizden ayrılarak başka bir merkezde tedavisine devam edilen hastalar ve infant lösemi tanısı alan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.2. Verilerin Toplanması ve Değerlendirilmesi

Hastalara ait demografik veriler, klinik bilgiler, kullanılan antifungal ilaçlar, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları geçmişe yönelik olarak doktor dosyalarından, taburcu epikrizlerinden, hemşire orderlarından ve hastane bilgisayar sisteminden incelendi.

Hastalar ALL IC-BFM 2009 protokolü önerileri doğrultusunda tanı anındaki yaş, başvurudaki lökosit sayısı, 8. gün periferik yaymadaki blast sayısı, 15. ve 33. gün kemik iliği aspirasyonu (KİA) ve tanı anındaki genetik özelliklerine göre üç risk grubuna ayrıldı (54).

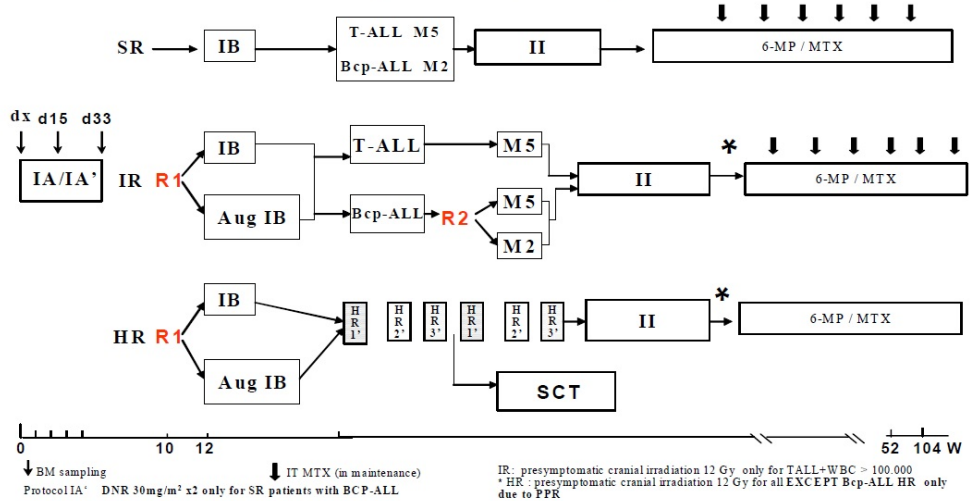
1. Standart Risk Grubu (SRG): Tanı anında ≥ 1 - < 6 yaşında olan, başvuru lökosit sayısı $20000/\mu\text{L}$ 'nin altında olan, tedavinin başlangıcının 8. gününde periferik kan yaymasında blast sayısı < 1000 blast/ μL olarak görülen, 15. gün kemik iliği incelemesinde M1/M2 kemik iliği olan veya MRD düzeyi $\%0,1$ 'in altında olan, translokasyon $t(4;11)$ (MLL/AF4) ve

t(9;22)(BCR/ABL) pozitif olmayan ve hipodiploidisi (≤ 44 kromozom) olmayan hastalar standart risk grubuna dâhil edildi.

2. Yüksek Risk Grubu (HRG): 15. gün kemik iliği incelemesinde M3 kemik iliği olan veya MRD düzeyi %10'un üzerinde olan, tedavinin başlangıcının 8. gününde periferik kan yaymasında blast sayısı ≥ 1000 blast/ μ L olarak görülen, 33. gün kemik iliği incelemesinde M2 veya M3 görünümünde kemik iliği olan, t(4;11)(MLL/AF4) ve t(9;22)(BCR/ABL) pozitif olan, hipodiploidisi (≤ 44 kromozom) olan hastalar yüksek risk grubuna dâhil edildi.
3. Orta Risk Grubu (MRG): SRG veya HRG kriterlerini tamamen karşılamayan hastalar orta risk grubuna dâhil edildi.

ALL IC-BFM 2009 : TREATMENT

Version approved after Bergamo on August 2009



Şekil 1. ALL IC-BFM 2009 Tedavi Protokolü

Çalışmaya dâhil edilen hastaların antifungal ajan kullanıldığı tarihler tespit edilerek ampirik, preemptif veya kanıtlı enfeksiyon tedavisi ve primer veya sekonder antifungal profilaksi alma durumu açısından EORTC/MSG kriterlerine ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği (IDSA) kılavuzuna göre değerlendirildi (9,46). Daha önce İFE geçirmemiş hastalara verilen antifungal profilaksi primer profilaksi, fungal enfeksiyon tedavisi sonrasında rekürrensi veya yeni bir fungal enfeksiyon

gelişimini önlemek için verilen antifungal profilaksi ise sekonder antifungal profilaksi olarak kabul edildi.

Hastaların demografik bilgileri, ateş süreleri, lösemi tipi, risk durumu, tedavi protokolü ve aşaması, antifungal tedavi başlanmadan önceki nötropeni süresi, steroid alımı, kateter/port varlığı, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), total parenteral nutrisyon (TPN) ve granülosit süspansiyonu kullanımı, tam kan sayımı, kan kültürü, kateter/port kültürü, galaktomannan (GM) sonuçları, görüntüleme sonuçları (direkt grafi, BT, MR, USG, EKO), fungal enfeksiyon sırasında saptanan semptom ve bulgular, antifungal tedaviler ve profilaktik ilaç kullanma durumu, profilaksi altında fungal enfeksiyon tekrarı çalışma formuna kaydedildi. Çalışmada verileri kaydetmek için kullanılan form Şekil 2’de gösterilmiştir. Ateş süresi olarak antifungal tedavi başlanmadan önceki ateşli gün sayısı temel alındı.

Tam kan sayımı LH780 (Beckman Coulter, ABD) hematoloji otoanalizöründe çalışıldı. Normal değer aralıkları her bir parametre için yaşa ve cinsiyete göre belirlendi. Serum C-reaktif protein (CRP) tayini AU5800 (Beckman Coulter, ABD) biyokimya analizöründe çalışıldı. Üst sınır olarak 0,5 mg/dl değeri belirlendi. Serum galaktomannan tayini Platelia *Aspergillus* GM Enzyme Linked İmmünosorbent Assay [EIA] (Biorad Laboratuvarları, Redmond, WA) ile çalışıldı ve 0.5 optik dansite indeksinin altında indekse sahip serum negatif, 0.5 ve üstü ise pozitif kabul edildi.

Hastaların akciğer ve paranazal tomografileri Toshiba Alexion 16 slices bilgisayarlı tomografi cihazı ile çekildi. Görüntüler hastanemizde çalışan radyoloji ve çocuk radyoloji uzmanları tarafından yorumlandı. Akciğer tomografilerinde halolu nodül, hava-hilal, kavite görünümleri fungal enfeksiyon lehine değerlendirildi.

AD-SOYAD: CİNSİYET: TC:
TANI YAŞI:
LÖSEMİ TİPİ: RİSK: REMİSYON DURUMU: EVET / HAYIR
TEDAVİ AŞAMASI: RELAPS:

*IFI ÖNCESİ NÖTROPENİ SÜRESİ: *TPN ÖYKÜSÜ: VAR / YOK
*IFI ÖNCESİ 2 HFT KS ÖYKÜSÜ: VAR / YOK *GRANÜLOSİT ALMA ÖYKÜSÜ: VAR / YOK
*SVK VARLIĞI: VAR / YOK *GCSF ALMA ÖYKÜSÜ: VAR / YOK
*PORT VARLIĞI: VAR / YOK

*MUKOZİT: VAR / YOK *PRİMER ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ:(NE ALDI / NE KADAR SÜRE)
*ÖKSÜRÜK: VAR / YOK
*KARIN AĞRISI: VAR / YOK
*ATEŞ SÜRESİ:
*BULGU:

HGB:	WBC:	ANS:	ALS:	PLT:	CRP:
KAN KX:	PORT KX:	KATETER KX:	GMM:		
X-RAY:	BT:	MRG:	USG:	EKO:	BX:

TEDAVİ (TEK/KOMBİNE):

AMPİRİK:	PREEMPTİF:	KANITLI:	CERRAHİ:
----------	------------	----------	----------

*PROFİLAKSİ ALTINDA REAKTİVASYON: VAR / YOK
*EXİTUS NEDENİ: İFİ İLİŞKİSİ:

Şekil 2. Çalışmada kullanılan form

3.2. Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

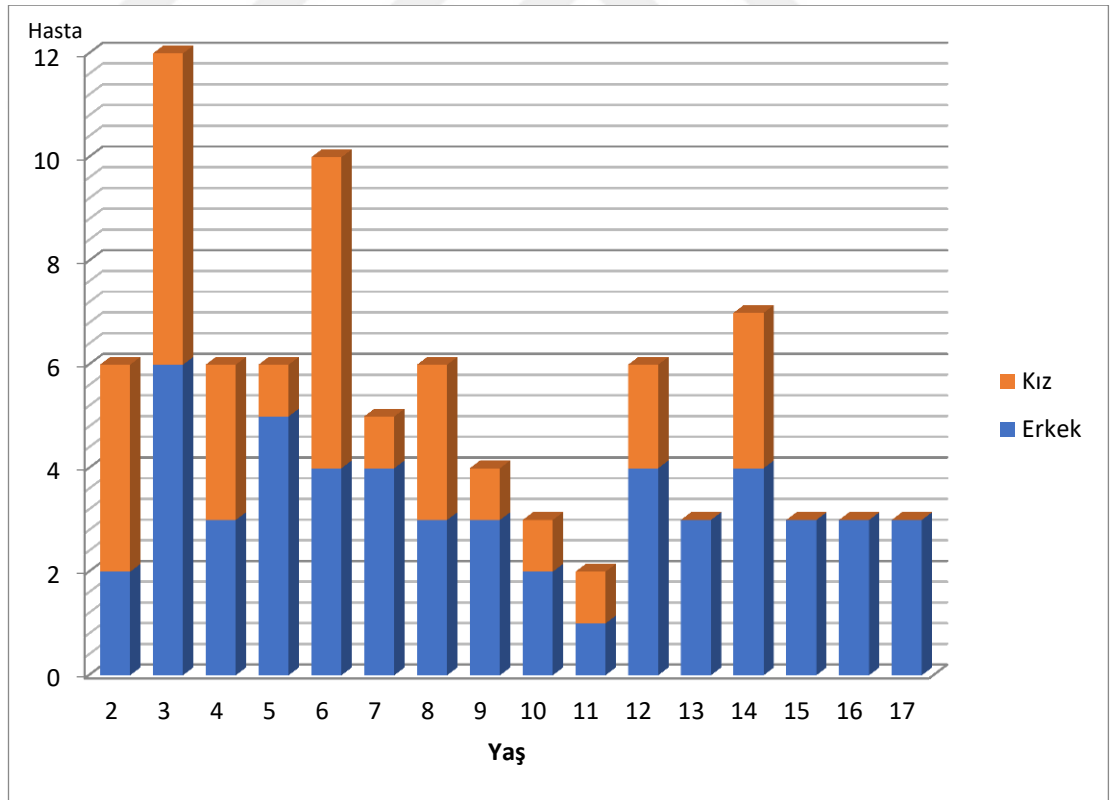
İstatistiksel değerlendirme SPSS 25.0 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) paket programında analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı özellikleri olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama±standart sapma ve medyan (minimum-maksimum) değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle incelendi. Gruplar arası karşılaştırmalar sürekli sayısal değişkenlerde Kruskal-Wallis (post-hoc Dunn-Bonferroni testi), Mann-Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t-testi ile; kategorik değişkenlerde eğitimde ki-kare testi, gerekliyse Fisher'in kesin testi ve Yates düzeltmesiyle yapıldı. İstatistiksel olarak farkın önemliliği $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmamıza Haziran 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında merkezimizde ALL tanısı alıp tedavileri merkezimizde tamamlanan yada tedavileri sırasında relaps gelişip tedavilerine merkezimizde devam edilen 85 ALL hastası dâhil edildi. Dış merkezde kemoterapisi başlanıp tedavi sürecinde hastanemize sevk edilmiş 20 hasta, hastanemizde kemoterapisi başlanıp tedavisinin herhangi bir aşamasında hastanemizde ayrılarak başka bir merkezde tedavisine devam edilen beş hasta, infant lösemi tanısı olan üç hasta, kemoterapi izlem dosyalarına ve tıbbi verilerine ulaşılabilen üç hasta çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışma grubunun 32'si (%37,6) kız, 53'ü (%62,4) erkekti. Erkek: Kız oranı 1,65 olarak saptandı. Yaş ortalaması $8,1 \pm 4,6$ yıl olarak bulundu. En küçük hasta iki yaşında, en büyük hasta 17 yaşında idi. Kızların yaş ortalaması ($6,4 \pm 3,8$ yıl), erkeklerden ($9,1 \pm 4,7$ yıl) anlamlı şekilde düşüktü ($p=0,012$).



Şekil 3. Hastaların yaşa göre cinsiyet dağılımı

Olguların 78'i (%91,8) prekürsör B (preB)-ALL, yedisi (%8,2) T-ALL tanısı ile izlenmekte idi. Otuz sekiz olgu (%44,7) HR, 42 olgu (%49,4) MR, beş olgu (%5,9) SR grubundaydı. T-ALL hastalar değerlendirildiğinde bir (%14,2) MR, altı (%85,8) HR grubunda hasta tespit edildi; T-ALL olup SR grubunda olan hasta yoktu. Prekürsör B-ALL hastaların beşi (%6,4) SR, 41'i (%52,5) MR, 32'si (%41,1) HR grubunda idi.

Çalışma süresince HR grubundan dokuz hastada relaps gelişti. Relaps gelişen hastaların üçü kız (%33,3), altısı erkekti (%66,7). Erkek: Kız oranı iki olarak saptandı. Yaş ortalaması $8,6 \pm 5,7$ yıl olarak bulundu. En küçük hasta iki yaşında, en büyük hasta 16 yaşında idi. Kızların yaş ortalaması ($3,6 \pm 1,5$ yıl) ile erkeklerin yaş ortalaması ($11,1 \pm 5,4$ yıl) arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Standart risk, MR, HR ve relaps grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Hastaların yaş, cinsiyet, lösemi tipi ve risk grubuna göre dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir. Pre B-ALL ve T-ALL hastaları arasında da yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Hastaların yaş, cinsiyet, lösemi tipi ve risk grubuna göre dağılımı

	Toplam	Pre B-ALL	T -ALL	p
Yaş (yıl; ort+SS)	$8,1 \pm 4,6$	$7,8 \pm 4,5$	$10,2 \pm 4,7$	($p>0,05$)
Kız/Erkek oranı	0,60	0,62	0,40	($p>0,05$)
SRG, n(%)	5 (100)	5 (100)	0 (0)	($p>0,05$)
MRG, n(%)	42 (100)	41 (97,7)	1 (2,3)	($p>0,05$)
HRG, n(%)	38 (100)	32 (84,3)	6 (15,7)	($p>0,05$)

Çalışmaya dâhil edilen 85 hastanın kemoterapi süreçleri boyunca 446 kez febril nötropenik atak geçirdiği saptandı. Hastalardan 13'üne (%15,3) lösemi tedavisi süresince geçirdikleri febril nötropeni ataklarında herhangi bir antifungal ajan kullanılmazken, 72 hasta (%84,7) 151 kez antifungal tedavi aldı. Kemoterapi süresince herhangi bir antifungal tedavi almayan 13 hastanın ikisi (%15,3) kız, 11'i (%84,7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $8,4 \pm 4,1$ yıl olarak saptandı. Kızların yaş ortalaması $4,5 \pm 2,1$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması 9 ± 4 yıl olarak bulundu.

Hastaların tamamı preB-ALL tanısı ile takipliydi. Bunların üçü (%23) SR grupta, sekizi (%61,7) MR grupta, ikisi (%15,3) HR grubundaydı.

Antifungal tedavi alan 72 hastanın 30'u (%41,7) kız, 42'si (58,3) erkekti. Kızların yaş ortalaması $6,5 \pm 3,8$ yıl, erkeklerin yaş ortalaması $9,0 \pm 4,9$ yıl olarak bulundu. Yedi hasta (%9,7) T-ALL, 65 hasta (%90,3) preB-ALL tanısı ile takipliydi. Antifungal tedavi alan hastaların ikisi (%2,8) SR grupta, 34'ü (%47,2) MR grupta, 36'sı (%50) HR grubundaydı. Antifungal tedavi alan ve almayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Antifungal ajan kullanılan 151 enfeksiyon atağı incelendiğinde, hasta başına düşen atak sayısı 1-7 (medyan 3) olarak bulundu. Ataklarda antifungal tedavi başlanmadan önceki ortalama ateş süresi $2,4 \pm 1,9$ gündü (minimum-maksimum: 0-8 gün, median: 3 gün); 18 atakta ateş süresi ≥ 5 gündü. Atak öncesi nötropeni süresi 58 atakta (%38,4) 0-7 gün, 25 atakta (%16,5) 8-14 gün, 68 atakta (%45,1) 15 günden uzundu.

Risk gruplarına göre antifungal tedavi öncesi ateş süresi incelendiğinde SR gruptaki toplam iki atakta ateş süreleri dört gün, MR grupta ortalama $2,7 \pm 2$ gün (minimum-maksimum: 0-8 gün, median: 2 gün), HR grupta ortalama $2,3 \pm 1,7$ gündü (minimum-maksimum: 0-8 gün, median: 3 gün). Risk gruplarında antifungal tedavi öncesinde nötropeni süresi SR gruptaki toplam iki atakta 8 ve 14 gün, MR grupta 19 atakta (%35,8) 0-7 gün, 6 atakta (%11,3) 8-14 gün, 28 atakta (%52,8) 15 günden uzundu. HR grupta 39 atakta (%40,6) 0-7 gün, 17 atakta (%17,7) 8-14 gün, 40 atakta (%41,7) 15 günden uzundu. Antifungal ajan kullanılan SRG, MRG ve HRG hastaları arasında ateş ve nötropeni süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

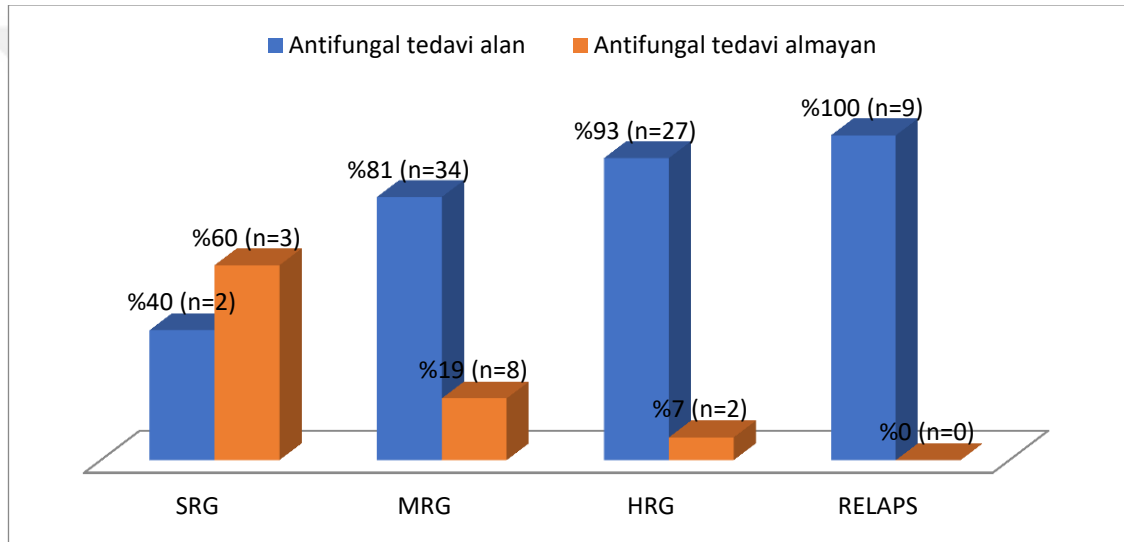
Atakların 95'inde (%62,9) antifungal tedavi öncesindeki 2 hafta içinde steroid kullanımı mevcuttu. SR grupta antifungal tedavi öncesinde steroid kullanım öyküsü yoktu. MR grupta 25 atakta, HR grupta 70 atakta son 2 haftada içinde steroid kullanım öyküsü vardı. Antifungal tedavi öncesinde steroid kullanımı HRG hastalarda daha fazla idi ($p<0,001$).

Antifungal tedavi alan 72 hastaya ait 151 atağın 139'unda (%92) port, dördünde (%2,6) geçici lümenli santral venöz kateter mevcuttu. Sekiz hastada (%5,2) ise herhangi bir santral kateter bulunmamaktaydı. Ataklar esnasında sekiz hastada (%5,3) TPN kullanımı mevcuttu. Fungal tedavi sırasında iki hastaya (%1,3)

granülosit süspansiyonu verilmişken, 46 hastada (%30,5) G-CSF kullanımı mevcuttu.

T hücreli akut lenfoblastik lösemi tanısı ile tedavi edilen yedi hastanın tamamı antifungal tedavi alırken, preB-ALL tanısı ile tedavi edilen 78 hastanın 65'i (%83,3) fungal enfeksiyon tedavisi aldı. T-ALL ve preB-ALL hastaları arasında antifungal tedavi kullanım sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Düşük risk grubundan yüksek risk gruplarına doğru SRG, MRG, HRG, relaps şeklinde gidildikçe antifungal tedavi kullanımı sıklığında lineer ve anlamlı artış görüldü ($p=0,005$). Şekil 4'te farklı risk gruplarındaki hastalardaki fungal enfeksiyon dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4. Farklı risk gruplarında antifungal tedavi alan ve almayan hastaların dağılımı

Antifungal tedavinin farklı risk gruplarına göre tedavinin hangi aşamalarında gerçekleştiği değerlendirildi. Buna göre:

Standart risk grubundaki hastalarda saptanan iki atak protokol I'de gerçekleşti (Protokol IB). Tedavinin diğer aşamalarında fungal enfeksiyon tedavi ihtiyacı görülmedi.

Orta risk grubundaki hastalarda 29 atakta (%54,7) protokol I sırasında, yedi atakta (%13,2) protokol M'de, 15 atakta (%28,4) protokol II'de, iki atakta (%3,7) idame tedavi sırasında fungal tedavi ihtiyacı oldu. Dağılım istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; protokol I sırasındaki antifungal tedavi kullanımı protokol M'e ($p<0,001$), protokol II'ye ($p=0,008$) ve idame tedavisine göre ($p<0,001$) anlamlı olarak daha fazla bulundu. Protokol II sırasında da hem protokol M'e ($p<0,001$) hem

de idameye göre ($p=0,002$) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla antifungal tedavi uygulandığı görüldü. Protokol M ve idame tedavi sırasında antifungal kullanımı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

Yüksek risk grubundaki hastalara ait antifungal tedavi uygulanan enfeksiyon atakları değerlendirildiğinde 31 atağın (%32,3) protokol I'de, 34 atağın (%35,5) HR bloklarda, 10 atağın (%10,4) protokol II'de, altı atağın (%6,2) idame tedavi sırasında gerçekleştiği görüldü. Dağılım istatistiksel olarak değerlendirildiğinde protokol I bloğu sırası gelişen enfeksiyon ataklarında antifungal tedavi kullanımı, protokol II ($p<0,001$) ve idamede ($p<0,001$) geçirilen ataklara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Protokol I ve HR bloklar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). HR bloklar sırasında protokol II ($p<0,001$) ve idameye ($p<0,001$) göre daha fazla antifungal tedavi uygulandığı saptandı. Protokol II ve idame arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

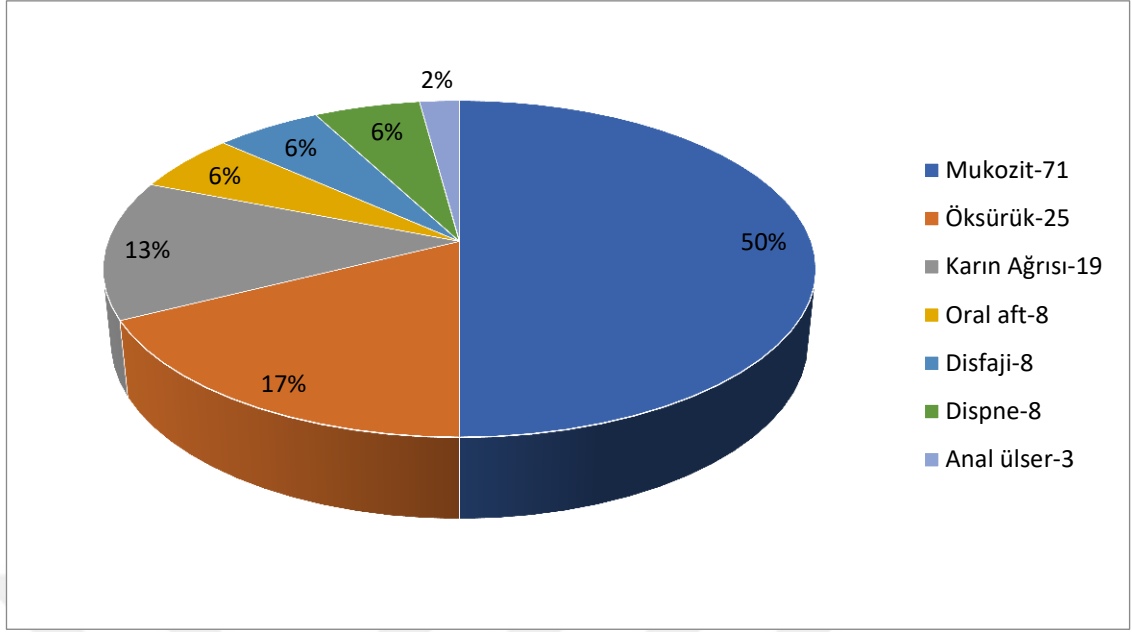
Relaps tedavisi alan dokuz hastanın 15 enfeksiyon atağında, antifungal tedavi uygulandığı görüldü.

Tüm risk gruplarında en sık Protokol I tedavi sürecinde antifungal tedavi ihtiyacı olduğu saptandı. MRG ve HRG hastaların Protokol I tedavileri sırasında antifungal kullanımları arasında fark bulunmadı ($p>0,05$). Yine MRG hastalarının Protokol I tedavileri ile HR hastaların HR blokları sırasında antifungal kullanılan enfeksiyon atakları arasında da fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Lösemi risk grubu ve kemoterapi fazına göre antifungal tedavi dağılımı

Risk grubu (n)	Tedavi aşaması	Antifungal tedavi; n (%)
SRG (2)	PI	2 (100)
	PM	-
	PII	-
	İdame	-
MRG (53)	PI	29 (54,7)
	PM	7 (13,2)
	PII	15 (28,4)
	İdame	2 (3,7)
HRG (81)	PI	31 (32,3)
	HR bloklar	34 (35,5)
	PII	10 (10,4)
	İdame	6 (6,2)
Relaps (15)	Relaps	15 (100)

Hastaların ataklardaki semptomları ve bulguları değerlendirildiğinde 71 atakta (%47) mukozit, 25 atakta (%16,6) öksürük, 19 atakta (%12,6) karın ağrısı, sekiz atakta (%4,9) oral aft, sekiz atakta (%4,9) disfaji, yedi atakta (%4,3) dispne, beş atakta (%3) anal ülser saptandı. Antifungal tedavi kullanılan ataklar sırasında hastalarda görülen semptom ve bulgular Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5. Antifungal tedaviler sırasında hastalardaki semptom ve bulguların dağılımı

Atakların ilk günü bakılan hemoglobin (Hb) değerleri 5,5 – 14,4 gr/dl (medyan 9,5 gr/dl), total beyaz küre sayısı 100 – 53,700/mm³ (medyan 1000/mm³), ANS 0-10600/mm³ (medyan 200/mm³), absölu lenfosit sayısı (ALS) 0-37200/mm³ (medyan 500/mm³), trombosit (Plt) sayısı 4400-780000/mm³ (medyan 40000/mm³), CRP değeri 0,03-41,8 mg/dl (medyan 4,7 mg/dl) değerleri arasında seyretti. Ataklar sırasında hastalara ait hematolojik değişkenler ve CRP değerleri Tablo 11’te gösterilmiştir. SRG, MRG ve HRG hastaları arasında hemogram değerleri, CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 11. Antifungal kullanılan ataklarda risk grubuna göre hematolojik parametreler ve C-reaktif protein

	Ortalama ± SS	Medyan (min-max)	
SRG	Hemoglobin (gr/dl)	8,9±0,9	8,9 (8,3-9,6)
	Beyaz küre (/mm ³)	1500±1131	1500 (700-2300)
	Mutlak nötrofil (/mm ³)	0	0 (0)
	Mutlak lenfosit (/mm ³)	1450±1060	1450 (700-2200)
	Trombosit (/mm ³)	41500±6363	41500 (37000-46000)
	CRP (mg/dl)	6,7±0,98	6,7 (6-7,4)
MRG	Hemoglobin (gr/dl)	9,7±1,6	9,7 (6,4-14,4)
	Beyaz küre (/mm ³)	1650±1705	1200 (200-9300)
	Mutlak nötrofil (/mm ³)	703±1222	200 (0-6500)
	Mutlak lenfosit (/mm ³)	792±642	700 (100-4300)
	Trombosit (/mm ³)	85245±118440	40000 (11000-780000)
	CRP (mg/dl)	5,8±5,9	3,7 (0,3-21)
HRG	Hemoglobin (gr/dl)	9,4±1,3	9,4 (5,5-13,9)
	Beyaz küre (/mm ³)	2044±5584	900 (100-53700)
	Mutlak nötrofil (/mm ³)	761±1567	150 (0-10600)
	Mutlak lenfosit (/mm ³)	1009±3989	400 (0-37200)
	Trombosit (/mm ³)	65452±82717	39500 (4400-568000)
	CRP (mg/dl)	7,4±8,3	4,9 (0,1-41,8)

Atakların %78,8'inde (n=119) ilk basamakta posteroanterior (PA) akciğer grafisi çekildi. Grafilerin 62'si (%52,1) normal olarak değerlendirilirken 57'sinde (%47,9) infiltrasyon, nodül gibi bulgular izlendi. Uzamış ateş, klinik kötüleşme, preemtif tedaviye yönelik olarak 66 atakta (%43,7) toraks BT çekildi. Toraks BT'lerin 15'i (%22,7) normal olarak değerlendirildi. EORTC/MSG kriterlerine (9) göre 28 atakta (%42,5) fungal enfeksiyon lehine bulgular (hava-hilal, kavite, halo ve nodül görünümü) görülürken, 23 atakta (%34,8) şüpheli bulgular (konsolidasyon,

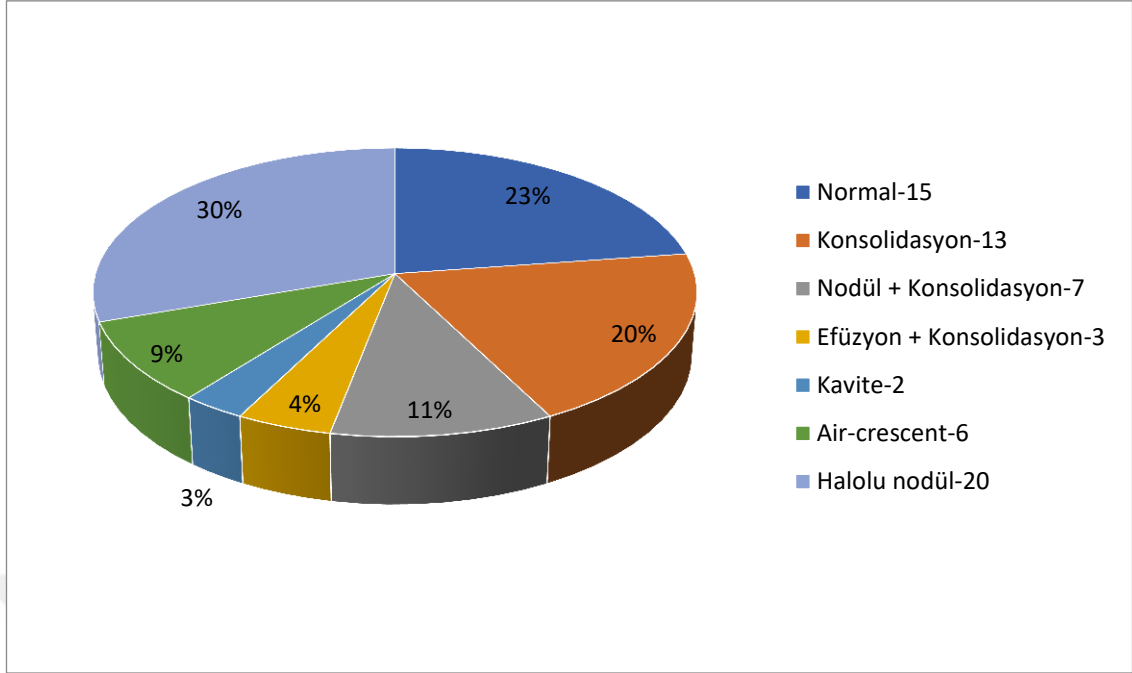
PDF Eraser Free

non-spesifik nodül, plevral efüzyon) saptandı. Toraks BT'lerde saptanan bulgularının dağılımı Şekil 6'da gösterilmiştir. İnvaziv fungal enfeksiyon ayırıcı tanısı açısından 13 hastaya paranazal BT çekildi. Paranazal BT'lerin 11'i (%84,6) normal olarak değerlendirilirken, ikisinde (%16,4) sinüzit saptandı. Abdominal USG yapılan 72 epizottan 33'ü (%45,8) normal, 24'ü (%33,3) hepatosplenomegali, 11'i (%13,8) tifilit olarak değerlendirildi. Hastaların birinde (%1,3) karaciğerde, birinde (%1,3) dalakta, birinde (%1,3) hem karaciğerde hem dalakta nodül izlendi. Karaciğer nodülü olan bir hastadan biyopsi yapıldı ancak fungal enfeksiyon lehine doku sonucu elde edilemedi.

Ekokardiyografi incelemelerinin 79'u (%92,9) normal olarak değerlendirilirken dördünde (%4,7) perikardiyal efüzyon, ikisinde (%2,4) septik miyokardit saptandı. Fungal enfeksiyon atakları sırasında tanıya yönelik yapılan görüntüleme sonuçları Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 12. Antifungal tedaviler sırasında yapılan görüntüleme sonuçları

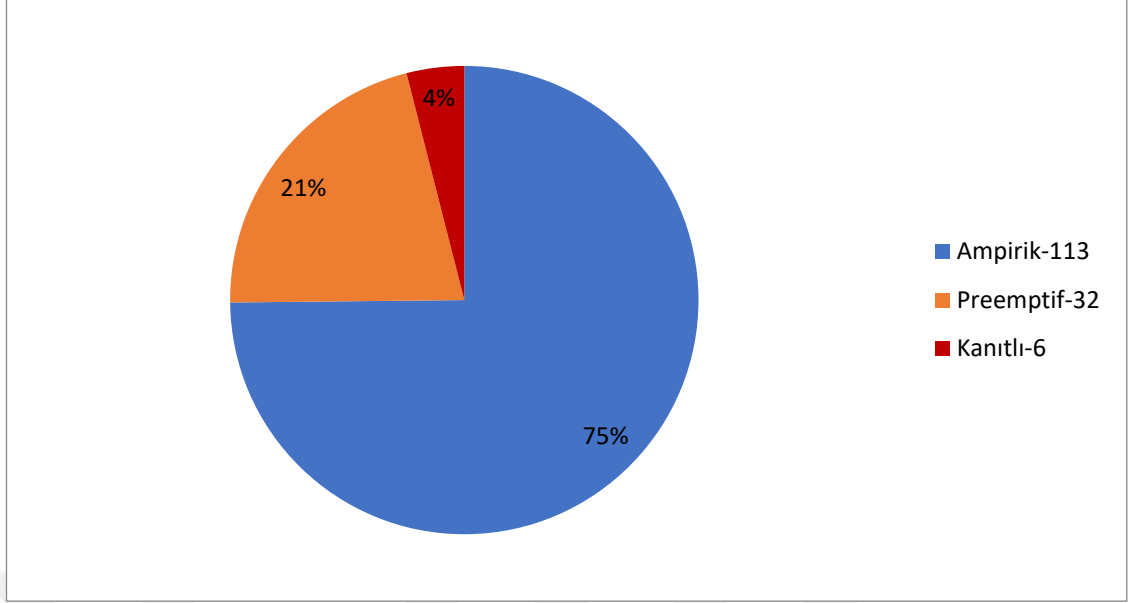
Yöntem (n)	Bulgu	n (%)
PA Ac grafisi (119)	Normal	62 (52,1)
	İnfiltrasyon	54 (45,3)
	İnfiltrasyon+nodül	3 (2,6)
Toraks BT (66)	Normal	15 (22,7)
	Halo+nodül	20 (30,4)
	Air crescent+nodül	6 (9,1)
	Kavite	2 (3)
	Konsolidasyon	13 (19,7)
	Nodül+Konsolidasyon	7 (10,6)
	Konsolidasyon+effüzyon	3 (4,5)
Paranasal BT (13)	Normal	11 (84,6)
	Sinüzit	2 (16,4)
USG (72)	Normal	33 (46,5)
	HSM	24 (33,8)
	Tifilit	11 (14,1)
	KC nodülü	2 (2,6)
	Dalak nodülü	2 (2,6)
EKO (85)	Normal	79 (92,9)
	Perikardiyal effüzyon	4 (4,7)
	Septik myokardit	2 (2,4)



Şekil 6. Toraks BT bulgularının dağılımı

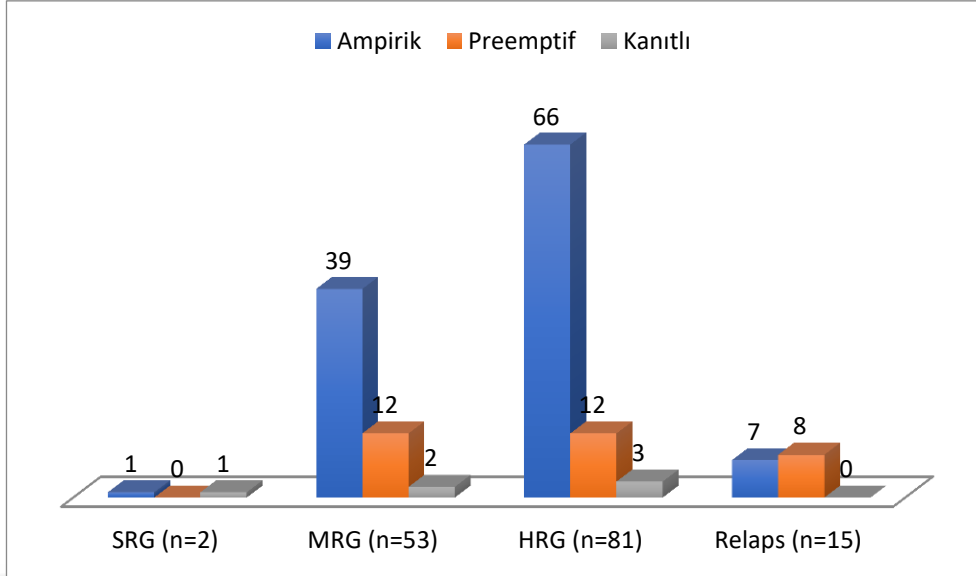
Antifungal tedavi öncesinde 148 atakta kan ve/veya port kültürü gönderildi. Dört atakta (%2,6) kan kültüründe, iki atakta (%1,3) port kültüründe *Candida* spp. üremesi saptandı. Üreyen *Candida* türlerinde alt grup tayini yapılamadı. Galaktomannan 90 atak sırasında gönderildi. 87 atakta (%57,6) negatif, üç atakta (%2) pozitif olarak görüldü.

Hastaların aldığı antifungal tedaviler incelendiğinde 113 atakta (%74,8) ampirik tedavi, 32 atakta (%21,2) preemtif tedavi, altı atakta (%4) kanıtlanmış etkene yönelik tedavi verildiği görüldü. Şekil 7'de hastaların aldığı tedavi yaklaşımlarının dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 7. Hastaların tedavi yaklaşımının dağılımı

Antifungal tedavi yaklaşımının lösemi risk grubuna göre dağılımı incelendiğinde SR grupta bir (%50) ampirik tedavi, bir (%50) kanıtlı tedavi; MR grupta 39 (%73,5) ampirik tedavi, 12 (%22,6) preemptif tedavi, iki (%3,9) kanıtlı tedavi; HR grupta 66 (%81,4) ampirik tedavi, 12 (%14,8) preemptif tedavi, üç (%3,8) kanıtlı tedavi; relaps hastalarda 7 (%46,6) ampirik tedavi, 8 (%53,4) preemptif tedavi verildiği saptandı. Şekil 8’de farklı risk gruplarında tedavi yaklaşımının dağılımı gösterilmiştir. Antifungal tedavi yaklaşımının ampirik, preemptif veya kanıtlı olması ile lösemi risk grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tedavi yaklaşımı ve risk grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$).



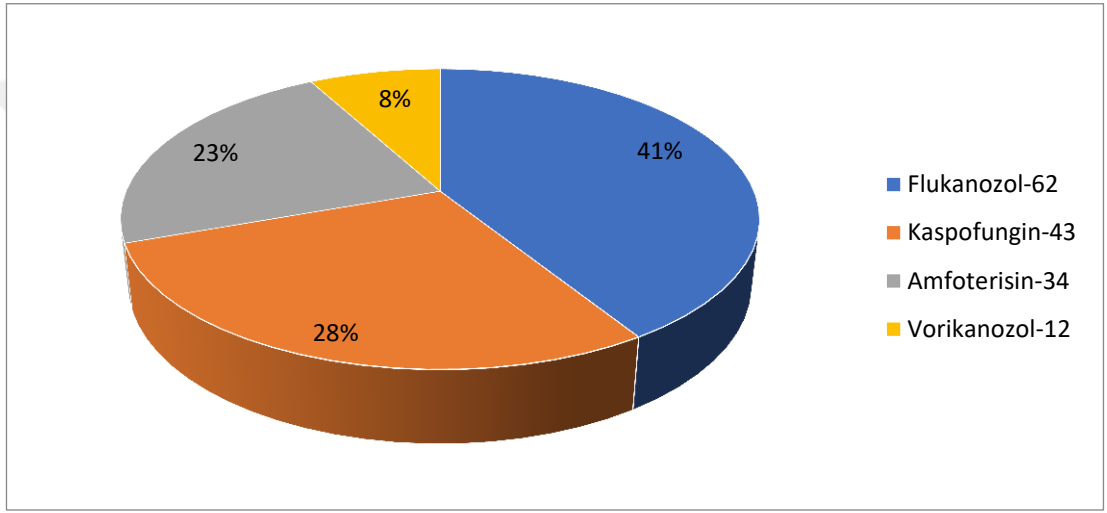
Şekil 8. Hastaların tedavi yaklaşımının risk grubuna göre dağılımı

Antifungal tedavi yaklaşımının her bir lösemi risk grubundaki kemoterapi fazına göre dağılımına bakıldı (Tablo 13). MR grubunda kemoterapi fazları ile antifungal tedavi yaklaşımları açısından anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$). HRG hastalarında da protokol I, HR bloklar, protokol II ve idame tedavileri ile antifungal tedavi yaklaşımı açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$).

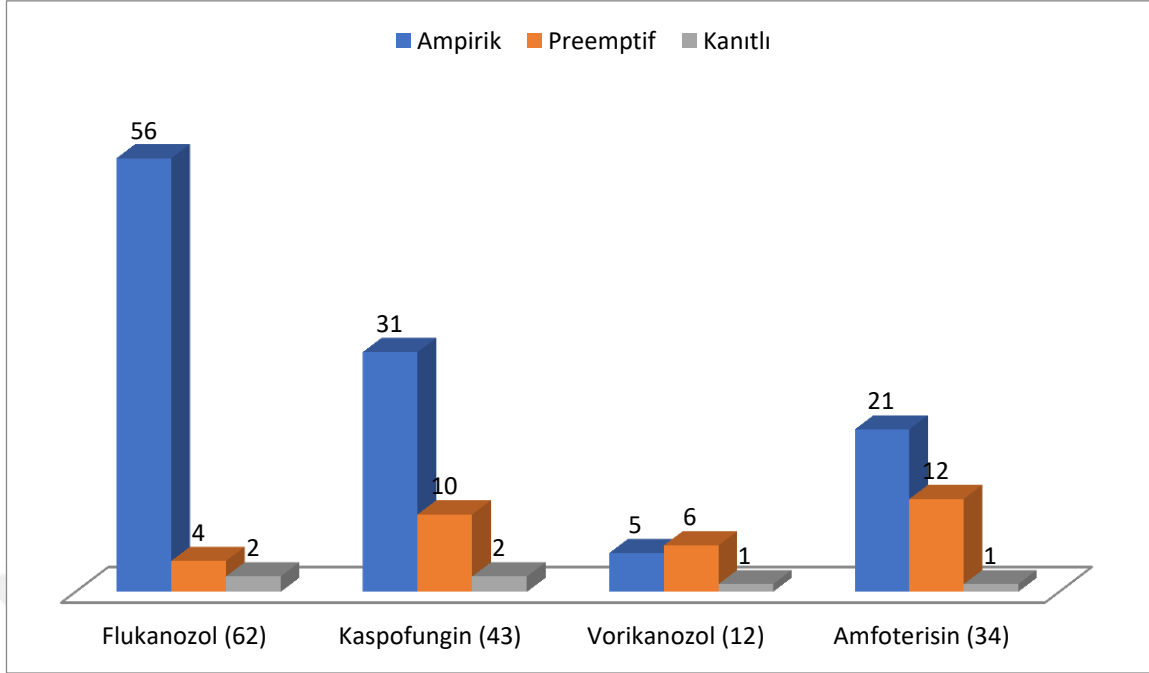
Tablo 13. Risk gruplarında kemoterapi fazına göre antifungal tedavi yaklaşımının dağılımı

Risk grubu (n)	Tedavi aşaması (n)	Ampirik n (%)	Preemptif n (%)	Kanıtli n (%)
SRG (2)	PI (2)	1 (50)	0	1 (50)
MRG (53)	PI (29)	21 (72,4)	7 (24,1)	1 (3,5)
	PII (15)	10 (66,6)	4 (26,6)	1 (6,8)
	PM (7)	7 (100)	0	0
	İdame (2)	1 (50)	1 (50)	0
HRG (81)	PI (31)	23 (74,2)	6 (19,3)	2 (6,5)
	PII (10)	8 (80)	2 (20)	0
	HR (34)	30 (88,2)	4 (11,2)	0
	İdame (6)	4 (66,6)	1 (16,7)	1 (16,7)
Relaps (15)	Relaps (15)	8 (53,3)	7 (46,7)	0

Enfeksiyon tedavisi sırasında %94 (n=142) tek antifungal, %6 (n=9) kombine antifungal tedavi uygulandı. Tedavide hastaların %41,1'ine (n=62) flukonazol, %28,5'ine (n=43) kaspofungin, %22,5'ine (n=34) lipozomal amfoterisin B, %7,9'una (n=12) vorikonazol verildi. Ampirik tedavide en sık kullan ilaç flukonazol ve kaspofungin iken preemtif tedavide en sık amfoterisin B ve kaspofungin kullanıldı. Kombine tedavilerde ise vorikanazol ile birlikte kaspofungin veya amfoterisin B kullanıldı. Ataklar sırasında kullanılan antifungal ilaçların dağılımı Şekil 9 ve Şekil 10'da gösterilmiştir.



Şekil 9. Antifungal tedaviler sırasında kullanılan antifungal ilaçlar



Şekil 10. Antifungal tedaviler sırasında kullanılan antifungal ilaçların tedavi sınıfına göre dağılımı

Olguların %15,2'sinde (n=23) ilaca ait istenmeyen yan etki, enfeksiyonun dirençli seyretmesi, kemoterapi ile etkileşim, etkenin gösterilmesi gibi nedenlerle ilaç modifikasyonuna gidildi. Dokuz atakta flukonazol, yedi atakta kaspofungin, üç atakta vorikanozol, dört atakta amfoterisin B tedavisi modifiye edildi.

Çalışma süresince vakaların hiçbiri primer antifungal profilaksi almamışken 19'u (%12,6) olası İFE geçirmesinden dolayı sekonder antifungal profilaksi aldı. Sekonder antifungal profilaksi olarak 14 hasta vorikonazol, üç hasta posakonazol, bir hasta itrakonazol, bir hasta flukonazol kullandı. Yedi hastada (%36,8) sekonder antifungal profilaksi altında antifungal tedavi kullanımı gereksinimi oldu. Sekonder antifungal profilaksi altında iken antifungal tedavi gereksinimi olan hastalar incelendiğinde; profilakside kullanılan antifungal çeşidi ile tedavi gereksinimi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Hastaların biri HRG grubundaydı ve altısı (%85,7) relaps hastaydı. Beş hastada (%71,4) steroid kullanımı mevcuttu. Kan, port ve kateter kültürlerinde üreme yoktu. Üç hastanın (%42,9) toraks BT'lerinde fungal enfeksiyon düşündürülen bulgu (hava-hilal, nodül, halo görüntüleri) vardı.

İzlemleri sırasında antifungal tedavi gereksinimi olmayan 13 hastadan ölen olmazken fungal enfeksiyon tedavisi alan 72 hastadan beşi (%6,9) kaybedildi. Kaybedilen üç hastada fungal enfeksiyonun mortaliteye direkt etkisi bulunurken, iki hastada fungal enfeksiyonun mortaliteye doğrudan etkisi yoktu.

Tablo 14. İzlem sırasında kaybedilen hastalara ait bazı özellikler

	Cinsiyet	Yaş	Tanı	Risk	Tedavi	Antifungal Tedavi	Nötropeni süresi	Ateş
1*	Erkek	13	T-ALL	Relaps	Relaps	Preemptif	<1 hafta	4 gün
2*	Kız	3	Pre B ALL	HRG	PI	Kanıtlı	>2 hafta	3 gün
3	Erkek	15	Pre B ALL	MRG	PII	Ampirik	>2 hafta	1 gün
4*	Erkek	16	Pre B ALL	Relaps	Relaps	Preemptif	>2 hafta	3 gün
5	Erkek	2	T-ALL	Relaps	Relaps	Ampirik	>2 hafta	3 gün

*Direkt fungal enfeksiyon nedeniyle kaybedilen hasta

5. TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda primer hastalığın direkt etkisi, yüksek doz steroid ve/veya sitotoksik kemoterapi kullanımını gibi nedenler, immün mekanizmaları bozarak enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Dirençli bakteriyel ve fungal etkenlere bağlı enfeksiyonlar lösemi tanılı hastalarda morbidite ve mortalitede önemli rol oynamaktadır (7,11). Febril nötropenik hastada etkene dair kanıt yokken, maliyeti ve yan etkileri fazla olan antifungal ilacı başlamak da önemli bir karardır. İFE tedavisinde başarı, etkenin hızlı ve doğru tanımlanmasına, antifungal tedavinin erken başlanmasına, altta yatan hastalığın remisyonda olmasına doğrudan bağlıdır. İnvazif fungal enfeksiyonların ciddiyeti ve erken tanıdaki zorluklar nedeniyle İFE'lerde antifungal profilaksisi, ampirik tedavi, preemtif tedavi ve kanıtlı enfeksiyonun tedavisi gibi farklı tedavi yaklaşımları geliştirilmiştir. Ampirik ve preemtif antifungal tedaviyi sistematik olarak karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada, preemtif tedavinin, hastalarda genel mortaliteyi artırmadığı ve antifungal ilaçlar ile ilgili masrafları azalttığı sonucuna varılmıştır (53).

Çalışmamızda 85 yeni tanı lösemi hastası kemoterapileri süresince aldıkları antifungal tedaviler açısından retrospektif olarak incelendi. Çalışma süresi içinde dokuz hastada relaps gelişti ve bu hastaların antifungal kullanılan atakları da incelemeye dâhil edildi. Hasta grubumuz 2-17 yaş aralığında idi ve yaş ortalaması $8,1 \pm 4,6$ yıl olarak saptandı ve olguların %62,4'ü erkekti. Literatür ile uyumlu olarak ALL, erkek hastalarda daha fazla görüldü (1,55). Akut lenfoblastik lösemiler immünofenotipik olarak sınıflandırıldığında; preB-ALL %80, T-ALL %15-20, matür B-ALL %1-2 oranında görülmektedir (15,26). Çalışmamızda da olguların %91,8'i preB-ALL tanısı ile izlenmekteydi ve BFM protokolüne göre büyük çoğunluğu MR ve HR grubundaydı. BFM protokolu uygulanan bir merkezin çalışmasında da hastaların %89,4'ünün B-ALL, %10,6'sının T-ALL olduğu ve olguların %30'unun SR, %49,6'sının MR, %20,4'ünün HR grubunda tedavi edildiği bildirilmiştir (56). Çalışmamızda SRG hastaların daha az görülmesini hasta yaş grubumuzda 6 yaş üzerindeki hastaların, yani BFM protokolüne göre MR grubunda izlenen hastaların daha fazla olması ile açıklayabiliriz. Çalışmamızda relaps oranı %10,5 olarak bulundu. Relaps gelişen hastaların hepsi HR grubundaydı. ALL-IC BFM 2009

protokolü ile tedavi edilen hastalarda yapılan bir çalışmada relaps oranı %5,9 olarak bulunmuş ve relaps hastaların %71,5'inin MR grupta, %28,5'inin HR grupta olduğu görülmüştür (57). Yine aynı protokol uygulanan hastalarla yapılan başka bir çalışmada relaps oranı %10,5 olarak bildirilmiş ve relaps hastaların %14,2'sinin SR grupta, %21,4'ünün MR grupta, %64,4'ünün HR grupta olduğu görülmüştür (56).

Çalışmamızda ALL tanısı ile izlenen hastaların 446 febril nötropenik atağı değerlendirildiğinde ampirik, preemptif ve kanıtlı antifungal kullanma sıklığı %33,8 olarak bulundu. 72 hastanın medyan 3 atağında (1-7 febril nötropeni atağında) antifungal tedavi kullanıldı. Çalışmamıza dâhil edilen 85 hastanın 13'üne (%15,3) ise lösemi tedavisi süresince herhangi bir antifungal ajan kullanım gereksinimi olmadı. Avustralya'da 2003-2014 yılları arasında takip edilen 1216 ALL tanılı çocuk hastanın incelendiği çok merkezli bir çalışmada, 119 ALL hastasında 123 fungal enfeksiyon atağı saptanmış ve İFE prevalansı %9,7 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada fungal enfeksiyon kriterleri olarak EORTC/MSG (9) kriterleri ve sınıflaması kullanılmış, ayrıca modifiye olası fungal enfeksiyon sınıflaması eklenmiştir (58). İzmir'de 2005-2013 yılları arasında 125 pediatrik ALL hastasıyla yapılan bir çalışmada kanıtlı ve olası İFE prevalansı %24 olarak bulunmuştur (59). Çalışmamızda IDSA önerileri (60) doğrultusunda 113 enfeksiyon atağında (%74,8) ampirik antifungal tedavi başlandığı saptandı. Antifungal tedavi atakların %21,2'sinde preemptif, %4'ünde ise kanıtlanmış etkene yönelik şekilde verildi. Çalışmamızda gerekli ve uygun antibiyoterapisine rağmen 3-7. günde ateşi devam eden ve fungal enfeksiyon dışlanamadığından küf ve maya türlerine etkili antifungal tedavinin başlanması olarak tanımlanan ampirik antifungal tedavi dâhil edildiğinde antifungal tedavi kullanma sıklığı yüksek olarak saptanmışken, sadece preemptif ve kanıtlı tedaviler dahil edildiğinde tüm febril nötropeni ataklarında antifungal tedavi kullanma sıklığı %8,5 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda düşük risk grubundan yüksek risk gruplarına doğru SRG, MRG, HRG, relaps şeklinde gidildikçe antifungal kullanım sıklığında lineer ve anlamlı artış görüldü ($p=0,005$). Ancak antifungal tedavi yaklaşımının ampirik, preemptif veya kanıtlı olması ile lösemi risk grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tedavi yaklaşımı ve risk grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı. Wang ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada fungal

enfeksiyon sıklığı SRG hastalarda %7,3, HRG hastalarda %14,5, relaps/refrakter hastalarda ise %23,5 saptanmış ve risk grubu arttıkça fungal enfeksiyon sıklığının arttığı görülmüştür (58). Hale ve ark. tarafından akut lösemili hastalarda yapılan çalışmada hastalık risk grubu yükseldikçe fungal enfeksiyon sıklığı arttığı saptanmıştır (7). Özdemir ve ark. tarafından yapılan çalışmada da HRG hastalarda fungal enfeksiyon sıklığı diğer gruplara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (61). Risk grubu arttıkça hastalara daha yoğun kemoterapi ve yüksek doz steroid verilmekte, ayrıca kemoterapinin süresi uzamaktadır. Buna bağlı olarak da hastaların myelosupresyon ve nötropeni süresi uzamaktadır (62,63). Bu sebeplerden dolayı konak savunması daha fazla zayıflamış olan yüksek risk grubundaki hastalarda enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Ancak çalışmamızda antifungal ajan kullanılan SRG, MRG ve HRG hastaları arasında nötropeni süreleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamızda, ALL-IC BFM 2009 protokolünün risk grupları ve bunların tedavi blokları ayrı ayrı değerlendirildiğinde, antifungal tedavi gereksiniminin tüm gruplarda en sık protokol I sırasında olduğu saptandı. MR grubunda protokol II sırasında da protokol M ve idame tedavisi sürecine göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla antifungal kullanım ihtiyacı olduğu saptandı. HR grubundaki hastalara ait ataklarda, protokol I ve HR bloklar arasında ise antifungal kullanımı açısından anlamlı fark görülmedi. HR bloklar sırasında protokol II ve idame tedavisine göre istatistiksel olarak daha fazla antifungal tedavi uygulandığı bulundu. Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada invaziv fungal enfeksiyonların en sık indüksiyon (%29,8), konsolidasyon (%27,7) ve reindüksiyon (%26,6) fazlarında gerçekleştiği görülmüştür (58). Hale ve ark. tarafından yapılan çalışmada da tüm risk gruplarında indüksiyon fazında, HRG hastalarda ayrıca yoğun immüsupresyon tedavisi verilen bloklarda fungal enfeksiyon sıklığında artış görülmüştür. Trujillo ve ark. tarafından BFM 2009 protokolü alan hastalarda yapılan çalışmada en sık protokol I'de fungal enfeksiyon görülmüştür. Daha sonra protokol II, HR bloklar ve protokol M'de sırasıyla azalan sıklıkta fungal enfeksiyon saptanmıştır. Aynı çalışmada risk grupları ve kemoterapi fazına değerlendirildiğinde; SRG, MRG ve HRG hastaların en sık protokol I'de fungal enfeksiyon geçirdiği gösterilmiştir (57). Kemoterapinin diğer fazlarından farklı HR blok fazlarında da daha yoğun sitotoksik ilaç ve yüksek doz

steroid tedavisi kullanılmaktadır. Buna bağılı olarak daha derin nötropeni ve immunsupresyon görülebilmektedir. İndüksiyon fazının erken dönemlerinde hastaların henüz remisyona girmemiş olmaları da enfeksiyon sıklığını arttıran başka bir nedendir.

Akut lösemili hastalarda kemoterapi, uzamış nötropeni, mukozit, tedavide steroid kullanımı, santral venöz kateter varlığı invaziv fungal enfeksiyon için risk faktörü oluşturmaktadır (64,65). Fisher ve ark. tarafından yapılan derlemede nötropeni süresinin İFE için en sık saptanan risk faktörü olduğu bildirilmiştir (66). 10 günlük nötropeni süresinde İFE açısından artmış risk bulunmazken 15 günlük nötropeni süresinde İFE için artmış risk saptanmıştır (66,67). Villarroel ve ark. tarafından febril nötropenili kanser hastası çocuklarda yapılan çok merkezli ve prospektif çalışmada; yatışın dördüncü gününde ateş ile birlikte ANS<100 ve CRP>90 mg/L olması durumunda İFE sıklığında artış gösterilmiştir (65). Çalışmamızda fungal enfeksiyon tedavisi öncesinde nötropeni süresi ile antifungal kullanım gereksinimi arasında anlamlı ilişki bulunmasa da nötropeni süresinin 15 günden uzun olduğu olgularda antifungal tedavi kullanımının daha fazla olduğu görüldü. Yüksek risk grubu ve relaps hastalarında daha yoğun kemoterapi verilmektedir. Bu hastaların nötropeni süresi istatistiksel olarak farklı bulunmasa da diğer gruplara göre nötropeni süreleri daha uzun ve steroid kullanımı daha fazla idi. Bundan dolayı bu iki grupta daha fazla antifungal kullanım ihtiyacı olduğu düşünüldü.

Fungal enfeksiyonların spesifik klinik bulgusu olmamasından dolayı riskli hastalarda uzamış ateş durumunda şüphelenilmesi gerekmektedir (68). Çalışmamızda antifungal tedavi verilen hastaların şikâyet ve semptomları değerlendirildiğinde %47 mukozit, %16,6 öksürük, %12,6 karın ağrısı, 4,9 oral aft, %4,9 disfaji, %4,3 dispne, beş hastada %3 anal ülser görüldü. Bulguların hiçbiri fungal enfeksiyon için spesifik değildi.

Fungal enfeksiyon tanısında uygun örneklerden direkt mikroskopi ile görüntüleme veya kültürde patojeni üretme altın standarttır. Ancak çoğu zaman uygun ve yeterli örnek almanın zorluğu, kültürde üreme süresinin uzun olması, yanlış negatif sonuçlarla sık karşılaşılması gibi nedenlerden dolayı tanıda gecikmeler yaşanmaktadır (46,68). Bu yüzden hastalar sıklıkla ileri görüntüleme yöntemleri ile

tetkik edilmekte, fungal enfeksiyon lehine bulgular tespit edildiğinde ivedilikle tedaviye başlanmaktadır. Ancak pediatrik hasta popülasyonunda görüntüleme yöntemleri ile erişkinler kadar sonuç alınmamaktadır (69). Erişkinlerde akciğerde kavitasyon ve erken halo işareti çocuklara göre daha fazla görülmektedir (70). Burgos ve ark. tarafından yapılan ve invaziv aspergillozlu (İA) çocuk hastaların incelendiği çok merkezli bir çalışmada en sık tutulum alanı akciğerler olarak bulunmuştur. Akciğer görüntülemesinde %34,6 oranında nodüller, %24,5 kavitasyon, %11 halo işareti, %2,2 hava-hilal görünümü bulunmuştur (71). Başka bir çalışmada %57 oranında nodül, %28,6 kavite, %28,6 hava-hilal görünümü %14,3 halo işareti görülmüştür (72). Çalışmamızda antifungal tedavi alan hastaların tümüne görüntüleme tetkikleri yapılmamıştı. Görüntülemesi olan hastaların toraks BT'leri incelendiğinde %22,7 normal olarak değerlendirildi. Yüzde 30,4'ünde halo işareti ile birlikte nodül, %9,1'inde hava-hilal görünümü, %3'ünde kavite gibi IA için daha spesifik lezyonlar tespit edilirken, %19,7'sinde non-spesifik konsolidasyon, %10,6'sında nodül ve konsolidasyon izlendi. Akciğer dışı yapılan görüntülemelerde paranazal BT'de fungal enfeksiyona spesifik bulgu saptanmadı. Abdomen USG ile 72 hastanın sadece üçünde karaciğer veya dalakta nodül izlendi. Karaciğer nodülü olan bir hastadan biyopsi yapıldı ancak fungal enfeksiyon ile uyumlu mikrobiyolojik sonuç elde edilemedi.

Altın standart tanı yöntemi kültür ve histopatolojik inceleme olduğundan dolayı çocuklarda IA tanısında zorluk yaşanmaktadır. Radyolojik tetkikler tanısal ipuçları sunsa da özgüllüğü yoktur. Kan, beyin omurilik sıvısı ve kemik iliği kültürlerinde *Aspergillus* türleri nadiren ürer (73,74). Bu sebepten dolayı serum galaktomannan antijen düzeyi IA tanısında yardımcı olabilmektedir. Tong ve ark. tarafından yapılan metaanalizde serum galaktomannan antijen tayinin pediatrik IA tanısı için yararlı bir yardımcı olduğunu göstermiştir (74). Pediatrik onkoloji hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada, kanıtı veya olası IA olan hastalara ait örneklerde %32, tüm hasta grubuna ait örneklerde %10 oranında galaktomannan pozitifliği bulunmuştur (75). Çalışmamızda galaktomannan antijeni %96,7 negatif, %3,3 pozitif olarak bulundu. Çalışmamızda hastaların incelendiği tarih aralığında galaktomannan antijen testleri hastanemizde yapılamadığından alınan örnekler dış merkeze gönderilmekteydi. Örneklerin gönderilme sürecinde soğuk zincire uyum,

uygun bekleme ve nakil koşulları sağlanması yeterli olmadığından testlerde negatiflik oranı yüksek olarak saptanmış olabilir. Ayrıca profilaktik kullanılan veya ampirik başlanan antifungal tedavi de galaktomannan negatifliğine yol açmış olabilir.

Wang ve ark. tarafından yapılan çalışmada kanıtlı mantar enfeksiyonu oranı %45,5 olarak saptanmıştır (58). Çalışmamızda %2,6 oranında kan kültüründe, %1,3 oranında port kültüründe olmak üzere toplam %3,9 atakta *Candida* spp. üremesi saptandı. Kültür materyallerinde *Aspergillus* spp. üremesi ise görülmedi. Fungal enfeksiyonun mikrobiyolojik kanıtlanması için uygun dokulardan kültür alınması gerekmektedir. Ancak IA düşünülen hastada bronkoalvoler lavaj veya cerrahi ile uygun doku örneği elde etmek için çocuklar için çok güçtür. Bu nedenle katlı enfeksiyon oranımız düşük olarak bulunmuş olabilir.

Lösemi hastalarında uzamış nütropeni, steroid kullanımı, santral venöz kateter varlığı gibi risk durumlarından dolayı uygun antibiyotik altında ateşlerin dirençli seyretmesi ve ateş odağının gösterilememesi durumunda yüksek riskli hastalara ampirik antifungal tedavi önerilmektedir (60). AML hastaları, HRG ALL hastaları, relaps ALL hastaları, HSCT hastaları, uzamış nütropeni ve yüksek doz steroid tedavisi alan hastalar yüksek riskli hastalar olarak tanımlanmıştır (76). Bu hastalar fungal enfeksiyon olmamasına rağmen uzamış ateş nedeniyle istenmeyen yan etkileri olabilen aynı zamanda da pahalı bir tedaviyi gerekli olmadığı halde almış olmaktadır (51). Çok merkezli bir prospektif randomize çalışmada pediatrik kanser hastalarının %49'unun ampirik %51'inin preemtif antifungal tedavi aldığı gösterilmiştir (77). Bir başka prospektif randomize çalışmada ise ampirik antifungal tedavinin, 18 yaşın altındaki ve düşük İFE riski ile tanımlanan hastalarda ateş ve İFE'siz sağkalım açısından hiçbir avantajı olmadığı, uzamış febril nütropenili yüksek riskli hastalarda daha uygun olduğu bildirilmiştir (78). Bizim çalışmamızda da tedaviler incelendiğinde %74,8 ampirik tedavi, %21,2 preemtif tedavi, %4 kanıtlanmış etkene yönelik tedavi verildiği görüldü. Ampirik tedavinin hasta risk grubuna göre dağılımına bakıldığında en fazla %81,4 oranı ile HR grupta kullanıldığı saptandı. SR grupta %50, MR grupta %73,5, relaps hastalarda %46,6 olarak kullanıldığı görüldü. Ancak antifungal tedavi yaklaşımının ampirik, preemtif veya kanıtlı olması ile lösemi risk grupları ve kemoterapi aşaması arasındaki ilişki

incelendiğinde tedavi yaklaşımı ile risk grubu ve kemoterapi aşaması arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı.

Uluslararası Pediatrik Ateş ve Nötropeni Paneli tarafından hazırlanan kılavuzda ampirik antifungal kullanımında kaspofungin veya liposomal amfoterisin B başlanması önerilmektedir (60,76). Febril nötropenik erişkinlerde ampirik vorikonazol, kaspofungin ve liposomal amfoterisin B'nin aynı oranda etkili olduğu gösterilmiştir. Khayat ve ark. tarafından yapılan çalışmada febril nötropenik çocuklarda ampirik kaspofungin ve liposomal amfoterisin B'nin etkilerinde fark bulunmamıştır (79). Ozsevik ve ark. tarafından yapılan çalışmada İFE için tedavide %70,1 liposomal amfoterisin B, %44,8 vorikonazol, %23,9 caspofungin, %40,3 flukonazol kullanılmıştır. İkili kombine tedavi olarak hastaların %50'si amfoterisin B+vorikonazol, %50'si caspofungin+vorikonazol verilmiştir (80). Çalışmamızda enfeksiyon tedavisi alan hastaların %94'ü tek antifungal, %6'sı kombine antifungal tedavi aldı. Tüm tedaviler birlikte değerlendirildiğinde hastaların %41,1'ine flukonazol, %28,5'ine kaspofungin, %22,5'ine lipozomal amfoterisin B, %7,9'una vorikonazol verildi. Ampirik tedavide en çok tercih edilen ilaç flukonazol ve kaspofungin iken preemptif tedavide en sık amfoterisin B ve kaspofungin kullanıldı. Kombine tedavilerde ise vorikonazol ile birlikte kaspofungin veya amfoterisin B kullanıldı.

Geçmiş yıllarda ALL hastalarına rutin olarak primer antifungal profilaksi önerilmezken, son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda risk faktörleri iyi tanımlandığından dolayı HRG ALL hastalar ve relaps/refrakter ALL hastalar fungal enfeksiyon açısından yüksek risk grubuna dahil edilmiş ve HR grup ALL hastalarına ve relaps/refrakter ALL hastalarına primer antifungal profilaksi önerilmektedir (81,82). Primer antifungal profilaksi olarak herbiri için değişen kanıt düzeyinde itrakonazol, posakonazol, flukonazol, vorikonazol, mikafungin önerilmiştir. Sekonder profilakside ilaç seçiminde, primer enfeksiyonun etiyolojisine, lokalizasyona, hastanın ulaşabileceği ve kolaylıkla kullanabileceği antifungal ilaç formulasyonuna ve diğer tedavilerle, özellikle de kemoterapi ile olan etkileşimlere ilişkin risklere dikkat çekilmiştir (81,82). Çalışmamızda vakaların tedavi aldıkları yıllarda ALL hastalarına primer antifungal profilaksi rutin olarak önerilmediği için hiçbir hasta primer antifungal profilaksi almadı. On dokuz hasta ise (%12,6) sekonder

antifungal profilaksi aldı. Farklı antifungallerle sekonder profilaksi kullanımı sırasında yedi hastaya (%36,8) antifungal tedavi gereksinimi oldu. Ancak profilaktik kullanılan ilaçlar arasında tedavi gereksinimi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Primer antifungal profilaksi kullanımı açısından SRG ve MRG hastalarda yeterli kanıt bulunmadığından dolayı kılavuzlarda rutin olarak primer antifungal profilaksi önerisi bulunmamaktadır (81,82). Orta risk grubu ve HRG hastaların Protokol I'deki kemoterapileri farklılık göstermemektedir. Bundan dolayı MRG hastalar da HRG hastalar gibi indüksiyon tedavisi sırasında enfeksiyon açısından benzer risk taşımaktadırlar. Nitekim çalışmamızda da MR grubundaki hastaların Protokol I'de, HR grubundaki hastalarla benzer sıklıkta antifungal tedavi ihtiyacı olduğu saptandı. Dolayısıyla MRG hastaların da, protokol I aşamasında HRG hastalar gibi primer antifungal profilaksi kullanımı açısından değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Lösemili hastalarda İFE açısından çevresel faktörler de önem taşımaktadır. Örneğin *Aspergillus* cinsi doğada çok yaygın olarak bulunan, çeşitli organik materyallerde büyüme ve çoğalma yetenekleri olan saprofitik mantarlardır. Dolayısıyla yetersiz havalandırma, nemli ortam, izolasyon ve ısı yalıtımı malzemeleri, halı gibi malzemeler mantarlar için doğal bir rezervuar oluşturmaktadır. Ayrıca bazı yayınlarda hastanede inşaat onarım ve yapımı sırasında çok sayıda spor yayılmasına neden olduğu için *Aspergillus* veya *Zygomycetes* spp. enfeksiyonlarında artış bildirilmektedir. Dolayısıyla nötropenili hastalarda küf mantarlarının sporlarına maruziyetini azaltmak açısından yüksek verimli hava partikül filtrasyonu (high efficiency particulate air- HEPA filtreleme) önem taşımaktadır (83). Uygun çevresel koşullar sağlanamayan hastalar ise primer antifungal profilaksi açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Çalışmamızın kapsadığı dönemde hastanemiz hasta odalarında HEPA filtre olmadığı gibi sık sık hastane içi tamir ve tadilatlar da yapılmaktaydı. Hastanemiz gibi aspergillus kaynaklarının önlenemediği ortamlarda kemoterapi alan ve antifungal profilaksi verilmeyen hastalarda da ampirik antifungal tedavi başlanması daha sık uygulanan bir yöntemdir. Çalışmamızda da ampirik tedavinin daha yoğun kullanılmış olması bunun göstergesidir.

İnvaziv fungal enfeksiyon ilişkili mortalite oranları %30-60 arasında değişmektedir(84,85). Preemptif tedavi ile mortalitede artışa neden olduğu gösteren ve standart bir yaklaşım şeklinde önermeyen çalışmalar da vardır (52). İzlemleri sırasında antifungal tedavi gerekmeyen 13 hastadan ölen olmazken fungal enfeksiyon tedavisi alan 72 hastadan beşi (%6,9) kaybedildi. Kaybedilen üç hastada fungal enfeksiyonun mortaliteye direkt etkisi vardı. Bu hastalardan biri kanıtli antifungal tedavi alırken diğer ikisi preemprif tedavi aldı. Mor ve ark. tarafından 1998-2006 yılları arasında 1047 pediatrik hematoloji ve onkoloji hastası ile yapılan mortalite oranı %21,7 olarak saptanmıştır (86). Bin elli iki pediatrik hematoloji ve onkoloji hastası ile yapılan çalışmada ise mortalite oranı %21 olarak bulunmuş, fungal enfeksiyonların vakaların %17,5'unda doğrudan ölüme neden olduğu saptanmıştır(87).

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif, tek merkezli bir çalışma olması ve çevresel şartların optimal sağlanamaması ve standardize edilememesidir. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastalara ait bilgiler elde edilirken eksiklikler veya yanlışlıklar olabilmektedir. Taburcu epikrizlerinin, lösemi dosyalarının gerekli özenle yazılmamış olması, verilere ulaşımı zorlaştırmıştır. Hematoloji servislerindeki inşaat onarım çalışmaları ve bunların fungal enfeksiyonlara etkisi bilinmekte ise de çalışmamızda çevresel koşullarla ilgili veri mevcut değildir. Havalandırma, nem ve ısı kontrolü açısından tüm hastalarda standardizasyon sağlanamamıştır. Hastalara antifungal tedavi başlama kararı da farklı hematologlar veya farklı enfeksiyon uzmanları tarafından verilmiştir. Bundan dolayı tedavi yaklaşımındaki kişisel farklılıklar antifungal kullanımın şeklini de etkilemiş olabilir. Hastanemizin hematoloji kliniğinde takip edilen hematolojik maligniteli hasta sayısı ve çeşitliliği ülkemiz ortalamasının üzerinde olsa da tek merkezli bir çalışma olmasından dolayı örneklem büyüklüğünü ve örneklemin temsil gücünü etkilemiş olabilir. Elde ettiğimiz sonuçlar, diğer merkezlere ve ülkelere genellenemez.

Çalışmamızda hastanemizde antifungal tedavi kullanımının en sık ampirik tedavi şeklinde olduğu saptandı. Maliyet ve etki-yan etki analizleri yapıldıktan sonra, gerekirse bu oranını düşürebilmek için riskli hastalara primer antifungal profilaksi verilmesi ve daha önemlisi uygun çevresel şartların sağlanması önem taşımaktadır.

PDF Eraser Free

İFE'leri erken saptamak için hızlı, güvenilir laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine de kolay ulaşılabilirlik sağlanmalıdır.

Sonuç olarak; ALL'li hastalarda kemoterapi süresi boyunca hastaların gerek ampirik gerek preemtif gerekse kanıtlı olarak birçok kez antifungal tedavi kullanım ihtiyacı olmaktadır. Çalışmamızda incelenen febril nütropeni ataklarındaki antifungal kullanım sıklığı ALL hastalarında %33,8 olarak bulunmuştur. Antifungal kullanım sıklığı lösemi risk grubu arttıkça buna paralel olarak artmaktadır. Son yıllarda HRG ve relaps hastalarda primer antifungal profilaksi kullanımı önerilmektedir. Çalışmamızda MRG hastalarında protokol I tedavisi sırasında HRG ve relaps hastalar kadar antifungal kullanım ihtiyacı olduğu gösterilmiştir. Ancak çalışmamız tek merkezde yürütüldüğünden dolayı çevre koşullarının bu grup hastalarda antifungal kullanım ihtiyacı üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Özellikle orta riskli ALL hastalarında primer profilaktik antifungal kullanımı açısından çok merkezli prospektif randomize kontrollü çalışmalara .gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda Haziran 2013 ile Aralık 2016 tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji Kliniğinde yeni tanı alan ve tedavileri merkezimizde tamamlanan veya takipleri sırasında relaps gelişen 85 ALL hastası retrospektif olarak incelendi.
2. Hastaların %37,6'sı kız, %62,4'ü erkekti. Yaş ortalaması $8,1 \pm 4,6$ yıl olarak bulundu. Kızların yaş ortalaması ($6,4 \pm 3,8$ yıl), erkeklerden ($9,1 \pm 4,7$ yıl) anlamlı şekilde düşüktü.
3. Olguların %91,8'si B-ALL, %8,2'i T-ALL'ydi.
4. Hastaların %44,7'si HR, %49,4'ü MR, %5,9'u SR grubundaydı. T- ALL hastaları daha sık olarak HR grubunda izlendi.
5. Çalışma süresince HR grubundan dokuz hasta relaps geliştirdi. Relaps hastaların üçü kız (%33,3), altısı erkekti (%66,7). Yaş ortalaması $8,6 \pm 5,7$ yıl olarak bulundu. Kızların yaş ortalaması ile erkeklerin yaş ortalaması arasında anlamlı fark bulunmadı.
6. Standart Risk (SR), MR, HR ve relaps grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu.
7. Çalışmaya dâhil edilen 85 hastanın 13'ü lösemi tedavisi süresince herhangi bir antifungal ajan kullanmazken, 72 hasta 446 FEN atağında 151 kez antifungal tedavi aldı.
8. Antifungal tedavi kullanmayan hastaların tamamı prekürsör B-ALL tanısı ile takipliydi. Bunların %23'ü SR grupta, %61,7'si MR grupta, %15,3'ü HR gruptaydı.

PDF Eraser Free

9. Antifungal tedavi alan hastaların %2,8'i SR grupta, %47,2'si MR grupta, %50'si HR gruptaydı.
10. Antifungal tedavi alan ve almayan hastalar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
11. Hasta başına düşen atak sayısı 1-7 (medyan 3) olarak bulundu.
12. T-ALL ve B-ALL hastaları arasında antifungal tedavi alma sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
13. Antifungal ajan kullanılan SRG, MRG ve HRG hastaları arasında ateş ve nötrojeni süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı.
14. Atakların %62,9'unda antifungal tedavi öncesindeki 2 hafta içinde steroid kullanımı mevcuttu. Antifungal tedavi öncesinde steroid kullanımı HRG hastalarda daha fazla idi ($p<0,001$).
15. Düşük risk grubundan yüksek risk gruplarına doğru SRG, MRG, HRG, Relaps şeklinde gidildikçe antifungal tedavi kullanılma sıklığında lineer ve anlamlı artış görüldü ($p=0,005$).
16. MR grupta, protokol I sırasında verilen antifungal tedavi sayısı protokol M'de ($p<0,001$), protokol II'de ($p=0,008$), idamede ($p<0,001$) verilene göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Protokol II sırasında protokol M'e ($p<0,001$) göre ve idameye göre ($p=0,002$) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla tedavi verildiği bulundu. Protokol M ve idame tedavi sırasında tedavi sıklığı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).
17. HR grupta, protokol I sırasında verilen antifungal tedavi sayısı protokol II'de ($p<0,001$) ve idamede ($p<0,001$) verilene göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Protokol I ve HR bloklar arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). HR bloklar sırasında protokol II'ye ($p<0,001$) ve idameye

($p < 0,001$) göre daha fazla antifungal tedavi ihtiyacı olduğu istatistiksel anlamlı olarak bulundu. Protokol II ve idame arasında anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$).

18. MRG hastalara Protokol I'de verilen antifungal tedavi sayısı ile HRG hastalara Protokol I'de ve HR bloklarda antifungal tedavi sayısı arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

19. Ataklarda antifungal tedavi başlanmadan önceki ortalama ateş süresi $2,4 \pm 1,9$ gündü (minimum-maksimum:0-8 gün). 18 atakta ateş süresi ≥ 5 gündü.

20. Antifungal tedavi öncesi nötropeni süresi %35,4 atakta 0-7 gün, %15,2 atakta 8-14 gün, %41,5 atakta 15 günden uzundu. SRG, MRG ve HRG hastaları arasında ateş ve nötropeni süreleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

21. Antifungal tedavi öncesinde hastalarda %47 mukozit, %16,6 öksürük, %12,6 karın ağrısı, %4,9 oral aft, %4,9 disfaji, %4,3 dispne, %3 anal ülser görüldü.

22. Antifungal tedavilerin ilk günü bakılan hemoglobin değerleri 5,5 – 14,4 gr/dl (medyan 9,5 gr/dl), total beyaz küre sayısı 100 – 53,700/mm³ (medyan 1000/mm³), ANS 0-10600/mm³ (medyan 200/mm³), ALS 0-37200 /mm³ (medyan 500/mm³), trombosit sayısı 4400-780000/mm³ (medyan 40000/mm³), CRP değeri 0,03-41,8 mg/dl (medyan 4,7 mg/dl) değerleri arasında seyretti. SRG, MRG ve HRG hastaları arasında hemogram değerleri, CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$).

23. Atakların %78,8'inde ilk değerlendirme basamağında posteroanterior akciğer direkt grafisi görüldü. Grafilerin %52,1'i normal olarak değerlendirilirken %47,9'unda infiltrasyon, nodül gibi bulgular izlendi.

24. Atakların %43,7'sinde toraks BT çekildi. Toraks BT'lerin %22,7'si normal olarak değerlendirildi. %30,4'ünde halolu nodül, %9,1'inde hava-hilal görünümlü nodül, %3'ünde kavite, %19,7'sinde konsolidasyon, %10,6'sında konsolidasyon ve nodül birlikte, %4,5'unda konsolidasyon ve plevral efüzyon görüldü.
25. Atakların %8,6'sında paranazal BT çekildi, BT'lerin hiçbirinde fungal enfeksiyon açısından spesifik bulgu saptanmadı.
26. Atakların %47,7'sinde abdominal USG yapıldı. %45,8'si normal, %33,3'ünde hepatosplenomegali, %13,8'inde tifilit, %1,3'ünde karaciğerde, %1,3'ünde dalakta, %1,3'ünde hem karaciğerde hem dalakta nodül izlendi. Karaciğer nodülü olan bir hastadan biyopsi yapıldı ancak fungal enfeksiyon lehine doku sonucu elde edilemedi.
27. Atakların %8,6'sında EKO yapıldı, normal olarak saptandı.
28. Dört atakta (%2,6) kan kültüründe, iki atakta (%1,3) port kültüründe *Candida* spp. üremesi saptandı.
29. Galaktomannan 90 atak sırasında gönderildi. 87 atakta (%57,6) negatif, üç atakta (%2) pozitif olarak görüldü.
30. Antifungal tedavilerin %74,8'si ampirik tedavi, %21,2'si preemtif tedavi, %4'ü kanıtlanmış etkene yönelik tedavi olduğu saptandı.
31. Antifungal tedavi yaklaşımının lösemi risk grubuna göre dağılımı incelendiğinde SR grupta bir (%50) ampirik tedavi, bir (%50) kanıtlı tedavi; MR grupta 39 (%73,5) ampirik tedavi, 12 (%22,6) preemtif tedavi, iki (%3,9) kanıtlı tedavi; HR grupta 66 (%81,4) ampirik tedavi, 12 (%14,8) preemtif tedavi, üç (%3,8) kanıtlı tedavi; relaps hastalarda 7 (%46,6) ampirik tedavi, 8 (%53,4) preemtif tedavi verildiği saptandı.

32. Antifungal tedavi yaklaşımının ampirik, preemtif veya kanıtlı olması ile lösemi risk grupları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde tedavi yaklaşımı ve risk grubu arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$).
33. Antifungal tedavi yaklaşımının her bir lösemi risk grubunun kemoterapi fazına göre dağılımına bakıldığında protokol I, protokol M, protokol II, HR bloklar ve idame tedavileri arasında antifungal tedavinin ampirik, preemtif veya kanıtlı olması açısından anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).
34. Enfeksiyon tedavisinde hastaların %94'ü ($n=142$) tek antifungal, % 6'sı ($n=9$) kombine antifungal tedavi aldığı görüldü.
35. Ampirik tedavide en sık kullan ilaç flukonazol ve kaspofungin iken preemtif tedavide en sık amfoterisin B ve kaspofungin kullanıldı. Kombine tedavilerde ise vorikanozol ile birlikte kaspofungin veya amfoterisin B kullanıldı.
36. Vakaların hiçbiri primer antifungal profilaksi almamışken 19'u (%12,6) sekonder antifungal profilaksi aldı.
37. Sekonder profilaksi kullanımı sırasında yedi hastaya (%36,8) antifungal tedavi kullanımı gereksinimi oldu. Hastaların biri (%14,3) HRG grubundaydı ve altısı (%85,7) relaps hastaydı.
38. İzlemleri sırasında fungal enfeksiyon geçirmeyen 13 hastadan ölen olmazken fungal enfeksiyon tedavisi alan 72 hastadan beşi (%6,9) kaybedildi.
39. Kaybedilen üç hastada fungal enfeksiyonun mortaliteye direkt etkisi bulunurken, diğer iki hastada fungal enfeksiyonun mortaliteye doğrudan etkisi yoktu. Ancak hastalar o dönemde uzamış ateş nedeniyle antifungal tedavi almaktaydı.

7. KAYNAKLAR

1. Tubergen, DG, Bleyer, A, Ritchey, AK, Friehling E. The Leukemias In: Nelson Textbook of Pediatrics. In: *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed.; 2019:2649-2656.e6.
2. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA. Cancer J. Clin.* 2014;64(2):83–103.
3. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert Rev. Hematol.* 2011;4(2):185–197.
4. Hunger SP, Lu X, Devidas M, Camitta BM, Gaynon PS, Winick NJ, Reaman GH, Carroll WL. Improved survival for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia between 1990 and 2005: a report from the children's oncology group. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(14):1663–9.
5. González-Barca E, Fernández-Sevilla A, Carratalá J, Salar A, Peris J, Grañena A, Gudiol F. Prognostic factors influencing mortality in cancer patients with neutropenia and bacteremia. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1999;18(8):539–44.
6. Fung M, Kim J, Marty FM, Schwarzingler M, Koo S. Meta-Analysis and Cost Comparison of Empirical versus Pre-Emptive Antifungal Strategies in Hematologic Malignancy Patients with High-Risk Febrile Neutropenia. Fredricks DN, ed. *PLoS One* 2015;10(11):e0140930.
7. Hale KA, Shaw PJ, Dalla-Pozza L, MacIntyre CR, Isaacs D, Sorrell TC. 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(2):263–272.
8. Akan H. *FUNGAL İNFEKSİYONLARDA EORTC TANIMLARI Hamdi AKAN.*; 2009.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T 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(12):1813–1821.
10. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin. Infect. Dis.* 2019.
 11. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica* 2006;91(8):1068–75.
 12. Science M, Robinson PD, Macdonald T, Rassekh SR, Dupuis LL, Sung L. Guideline for primary antifungal prophylaxis for pediatric patients with cancer or hematopoietic stem cell transplant recipients. *Pediatr. Blood Cancer* 2014;61(3):393–400.
 13. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, Steinbach WJ, Nieder M, Alexander S, Zaoutis TE. Antifungal prophylaxis in pediatric hematology/oncology: New choices & new data. *Pediatr. Blood Cancer* 2012;59(1):21–26.
 14. Barouchel, LT. Schaison G. Pathology of acute lymphoblastic leukemias, Pediatric Hematology. 3 rd ed. In: *Pediatric Hematology. 3 rd ed.*; 2006:450–482.
 15. Carroll, William L. Bhatla T. Acute Lymphoblastic Leukemia, Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology. In: *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology.*; :367–389.
 16. Onciu M. Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009;23(4):655–674.
 17. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75(8):2186–95.

18. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerin epidemiolojisi. *Klin. Gelişim* 2007;20:5–12.
19. Bhatia, Smita Robinson L I. Epidemiology of Leukemia in Childhood, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. In: *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood Eighth Edition*. 8th ed.; :1239–1256.
20. Ören H. Akut Lenfoblastik Lösemi, Bölüm 24. In: *Yurdakök Pediatri*.; 2017:3364–3370.
21. Hunger SP, Mullighan CG. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Longo DL, ed. *N. Engl. J. Med.* 2015;373(16):1541–1552.
22. Treviño LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat. Genet.* 2009;41(9):1001–5.
23. Xu H, Yang W, Perez-Andreu V, Devidas M, Fan Y, Cheng C et al. Novel susceptibility variants at 10p12.31-12.2 for childhood acute lymphoblastic leukemia in ethnically diverse populations. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013;105(10):733–42.
24. Lightfoot TJ, Roman E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2004;199(2):104–117.
25. Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* 2006;6(3):193–203.
26. Gutierrez, Alejandro Silverman LB. Acute Lymphoblastic Leukemia, Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood. In: *Nathan and Oski's Hematology and Oncology of Infancy and Childhood*. 14th ed.; 2015:1527–1554.
27. Lilleyman JS, Hann IM, Stevens RF, Richards SM, Eden OB, Chessells JM, Bailey CC. Cytomorphology of childhood lymphoblastic leukaemia: a prospective study of 2000 patients. United Kingdom Medical Research Council's Working Party on Childhood Leukaemia. *Br. J. Haematol.* 1992;81(1):52–7.
28. Aksu Uzunhan T, Karakaş Z. Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi Derleme Çocukluk Çağı Akut Lenfoblastik Lösemisi. *Çocuk Derg.*

- 2012;12(1):6–15.
29. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br. J. Haematol.* 1976;33(4):451–8.
 30. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br. J. Haematol.* 1981;47(4):553–61.
 31. Pui C-H, Relling M V., Downing JR. Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2004;350(15):1535–1548.
 32. Mahmoud HH, Rivera GK, Hancock ML, Krance RA, Kun LE, Behm FG et al. Low Leukocyte Counts with Blast Cells in Cerebrospinal Fluid of Children with Newly Diagnosed Acute Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1993;329(5):314–319.
 33. Kim TH, Hargreaves HK, Chan WC, Brynes RK, Alvarado C, Woodard J et al. Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986;57(5):1038–41.
 34. Smith M, Arthur D, Camitta B, Carroll AJ, Crist W, Gaynon P et al. Uniform approach to risk classification and treatment assignment for children with acute lymphoblastic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 1996;14(1):18–24.
 35. Tekgunduz E, Demir M, Akpınar S, Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi A, Bölümü H, Üniversitesi Tıp Fakültesi T, Hastalıkları İ, Bilim Dalı H, Hastalıkları Anabilim Dalı İ. *Prognostik Faktörler Işığında Akut Lenfoblastik Lösemi.*; 2010.
 36. Pui C-H, Carroll WL, Meshinchi S, Arceci RJ. Biology, Risk Stratification, and Therapy of Pediatric Acute Leukemias: An Update. *J. Clin. Oncol.* 2011;29(5):551–565.
 37. Anak S. Lösemiler. In: *Pediyatrik Hematoloji*. İstanbul Tıp Kitabevi; 2011:595-660.
 38. Howard SC, Ribeiro RC, Pui C-H. Acute complications. In: Pui C-H, ed. *Childhood Leukemias*. Cambridge: Cambridge University Press; 2012:660–

- 700.
39. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013;381(9881):1943–1955.
 40. Bailey LC, Lange BJ, Rheingold SR, Bunin NJ. Bone-marrow relapse in paediatric acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2008;9(9):873–883.
 41. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in Pediatric Practice. *Pediatr. Rev.* 2008;29(1):12–24.
 42. Villafuerte-Gutierrez P, Villalon L, Losa JE, Henriquez-Camacho C. Treatment of Febrile Neutropenia and Prophylaxis in Hematologic Malignancies: A Critical Review and Update. *Adv. Hematol.* 2014;2014:1–9.
 43. Febril Nötropeni Çalışma Grubu. *Febril Nötropenik Hastalarda Tanı ve Tedavi Kılavuzu.*; 2004.
http://www.floradergisi.org/getFileContent.aspx?op=html&ref_id=105&file_name=2004-9-1-005-028.htm&_pk=9d858ba1-f03a-4fda-a24f-e7cc3ee0a38b. Accessed October 15, 2019.
 44. Lehrnbecher T, Phillips R, Alexander S, Alvaro F, Carlesse F, Fisher B et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and/or Undergoing Hematopoietic Stem-Cell Transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2012;30(35):4427–4438.
 45. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin. Infect. Dis.* 2002;34(1):7–14.
 46. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(4):e56–e93.
 47. Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, Wingard JR. Prevention and Early Treatment of Invasive Fungal Infection in Patients with Cancer and Neutropenia and in Stem Cell Transplant Recipients in the Era of Newer Broad-Spectrum Antifungal Agents and Diagnostic Adjuncts. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44(3):402–409.

48. Fleming S, Yannakou CK, Haeusler GM, Clark J, Grigg A, Heath CH et al. Consensus guidelines for antifungal prophylaxis in haematological malignancy and haemopoietic stem cell transplantation, 2014. *Intern. Med. J.* 2014;44(12b):1283–1297.
49. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15(8):e327–e340.
50. Dvorak CC, Fisher BT, Sung L, Steinbach WJ, Nieder M, Alexander S, Zaoutis TE. Antifungal Prophylaxis in Pediatric Hematology/Oncology: New Choices & New Data. 2011.
51. Wingard JR. Empirical Antifungal Therapy in Treating Febrile Neutropenic Patients. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(s1):S38–S43.
52. Yuan WA, Ren JE, Guo XF, Guo XF, Cai Corresponding Author S, Ren J. Preemptive Antifungal Therapy for Febrile Neutropenic Hematological Malignancy Patients in China. 2016.
53. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F et al. Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial. *Clin. Infect. Dis.* 2009;48(8):1042–1051.
54. Myriam Campbell et. a. *ALL IC-BFM 2009 A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia.*; 2009.
55. Williams LA, Richardson M, Marcotte EL, Poynter JN, Spector LG. Sex ratio among childhood cancers by single year of age. *Pediatr. Blood Cancer* 2019;66(6).
56. Ampatzidou M, Panagiotou JP, Paterakis G, Papadakis V, Papadimitriou SI, Parcharidou A et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia: 12 years of experience, using a Berlin-Frankfurt-Münster approach, in a Greek center. *Leuk. Lymphoma* 2015;56(1):251–255.
57. Trujillo ÁM, Linares A, Sarmiento IC. Intensive chemotherapy in children

- with acute lymphoblastic leukemia. Interim analysis in a referral center in Colombia. *Rev. Fac. Med.* 2016;64(3):417–425.
58. Wang SS, Kotecha RS, Bernard A, Blyth CC, McMullan BJ, Cann MP et al. Invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: Results from four Australian centres, 2003–2013. *Pediatr. Blood Cancer* 2019;66(10).
59. Sahbudak Bal Z, Yilmaz Karapinar D, Karadas N, Sen S, Onder Sivis Z, Akinci AB et al. Proven and probable invasive fungal infections in children with acute lymphoblastic leukaemia: results from an university hospital, 2005–2013. *Mycoses* 2015;58(4):225–232.
60. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(4).
61. Özdemir N, Tüysüz G, Çelik N, Yantri L, Erginöz E, Apak H et al. Akut lenfoblastik lösemili çocuklarda ateşli nötropeni: Tek merkez sonuçları. *Türk Pediatr. Ars.* 2016;51(2):79–86.
62. Afzal S, Ethier MC, Dupuis LL, Tang L, Punnett AS, Richardson SE et al. Risk factors for infection-related outcomes during induction therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(12):1064–1068.
63. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood* 2014;124(7):1056–1061.
64. Kobayashi R, Kaneda M, Sato T, Ichikawa M, Suzuki D, Ariga T. The clinical feature of invasive fungal infection in pediatric patients with hematologic and malignant diseases: A 10-year analysis at a single institution at Japan. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2008;30(12):886–890.
65. Villarroel M, Avilés CL, Silva P, Guzmán AM, Poggi H, Alvarez AM et al. Risk factors associated with invasive fungal disease in children with cancer and febrile neutropenia: A prospective multicenter evaluation. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010;29(9):816–821.

66. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, Sung L. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2018;7(3):191–198.
67. Johnston DL, Lewis V, Yanofsky R, Gillmeister B, Ethier MC, Mitchell D et al. Invasive fungal infections in paediatric acute myeloid leukaemia. *Mycoses* 2013;56(4):482–487.
68. Dornbusch HJ, Manzoni P, Roilides E, Walsh TJ, Groll AH. Invasive Fungal Infections in Children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(8):734–737.
69. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay: A Meta-Analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2006;42(10):1417–1727.
70. Geftter WB, Albelda SM, Talbot GH, Gerson SL, Cassileth PA, Miller WT. Invasive pulmonary aspergillosis and acute leukemia. Limitations in the diagnostic utility of the air crescent sign. *Radiology* 1985;157(3):605–610.
71. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ et al. Pediatric invasive aspergillosis: A multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 2008;121(5).
72. Taccone A, Occhi M, Garaventa A, Manfredini L, Viscoli C. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatr. Radiol.* 1993;23(3):177–180.
73. Ostrosky-Zeichner L. Invasive mycoses: Diagnostic challenges. *Am. J. Med.* 2012;125(1 SUPPL.)
74. Tong T, Shen J, Xu Y. Serum galactomannan for diagnosing invasive aspergillosis in pediatric patients: A meta-analysis. *Microb. Pathog.* 2018;118:347–356.
75. Hayden R, Pounds S, Knapp K, Petraitiene R, Schaufele RL, Sein T et al. Galactomannan Antigenemia in Pediatric Oncology Patients With Invasive Aspergillosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008;27(9):815–819.
76. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M et al. Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients:

- 2017 update. *J. Clin. Oncol.* 2017;35(18):2082–2094.
77. Santolaya ME, Alvarez AM, Acuña M, Avilés CL, Salgado C, Tordecilla J et al. Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: A randomized clinical trial. *J. Antimicrob. Chemother.* 2018;73(10):2860–2866.
 78. Caselli D, Cesaro S, Ziino O, Ragusa P, Pontillo A, Pegoraro A et al. A prospective, randomized study of empirical antifungal therapy for the treatment of chemotherapy-induced febrile neutropenia in children. *Br. J. Haematol.* 2012;158(2):249–255.
 79. Khayat N, Amsallem D, Nerich V et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical therapy in children with persistently febrile neutropenia [abstract G-939]. In: *45th Interscience Conference on Antimicrobial; Agents and Chemotherapy*. Washington, DC; 2005.
 80. Ozsevik SN, Sensoy G, Karli A, Albayrak C, Dagdemir A, Belet N et al. Invasive Fungal Infections in Children With Hematologic and Malignant Diseases. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2015;37(2):e69–e72.
 81. Ramos JT, Romero CA, Belda S, Candel FJ, Carazo Gallego B, Fernández-Polo A et al. Fungal Infection Study Group of Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (SEIP); Traslational Research Network in Pediatric Infectious Diseases (RITIP). Clinical practice update of antifungal prophylaxis in immunocompromised children. *Rev. Esp. Quimioter.* 2019;32(5):410–425.
 82. Castagnola E, Mesini A. Antifungal Prophylaxis in Children Receiving Antineoplastic Chemotherapy. *Curr. Fungal Infect. Rep.* 2018;12(2):78–85.
 83. De La Rosa GR, Champlin RE, Kontoyiannis DP. Risk factors for the development of invasive fungal infections in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.* 2002;4(1):3–9.
 84. Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L et al. Invasive Aspergillosis in Patients with Acute Leukemia: Update on Morbidity and Mortality--SEIFEM-C Report. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44(11):1524–1525.
 85. Pagano L, Dragonetti G, Cattaneo C, Marchesi F, Veggia B, Busca A et al. Changes in the incidence of candidemia and related mortality in patients with hematologic malignancies in the last ten years. A SEIFEM 2015-B report.

PDF Eraser Free

Haematologica 2017;102(10):e407–e410.

86. Mor M, Gilad G, Kornreich L, Fisher S, Yaniv I, Levy I. Invasive fungal infections in pediatric oncology. *Pediatr. Blood Cancer* 2011;56(7):1092–1097.
87. Rosen GP, Nielsen K, Glenn S, Abelson J, Deville J, Moore TB. Invasive Fungal Infections in Pediatric Oncology Patients. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2005;27(3):135–140.



EKLER

EK-1 HASTA TAKİP FORMU

AD-SOYAD: CİNSİYET: TC:
 TANI YAŞI:
 LÖSEMİ TİPİ: RİSK: REMİSYON DURUMU: EVET / HAYIR
 TEDAVİ AŞAMASI: RELAPS:

*IFI ÖNCESİ NÖTROPENİ SÜRESİ: *TPN ÖYKÜSÜ: VAR / YOK
 *IFI ÖNCESİ 2 HFT KS ÖYKÜSÜ: VAR / YOK *GRANÜLOSİTALMA ÖYKÜSÜ: VAR / YOK
 *SVK VARLIĞI: VAR / YOK *GCSF ALMA ÖYKÜSÜ: VAR / YOK
 *PORT VARLIĞI: VAR / YOK

*MUKOZİT: VAR / YOK *PRİMER ANTİFUNGAL PROFİLAKSİ:(NE ALDI / NE KADAR SÜRE)
 *ÖKSÜRÜK: VAR / YOK
 *KARIN AĞRISI: VAR / YOK
 *ATEŞ SÜRESİ:
 *BULGU:

HGB:	WBC:	ANS:	ALS:	PLT:	CRP:
KAN KX:	PORT KX:	KATETER KX:	GMM:		
X-RAY:	BT:	MRG:	USG:	EKO:	BX:

TEDAVİ (TEK/KOMBİNE):

AMPİRİK:	PREEMPTİF:	KANITLI:	CERRAHİ:
----------	------------	----------	----------

*PROFİLAKSİ ALTINDA REAKTİVASYON: VAR / YOK

*EXITUS NEDENİ: İFİ İLİŞKİSİ:

EK-2. KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL ONAM FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Hastalarında Görülen Fungal Enfeksiyonların Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017-104

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	İrfan Baştuğ Cad. Ziraat Mah. Kurtdereli Sok. No:10 Dışkapı/Altındağ - ANKARA
	TELEFON	312 596 98 59
	FAKS	312 347 23 30
	E-POSTA	

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. H.Neşe YARALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Uzmanı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Müge TOYRAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Hastalarında Görülen Fungal Enfeksiyonların Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017-104

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	ŞİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input checked="" type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017-104	Tarih: 03.07.2017					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Müge TOYRAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Müge TOYRAN	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Namuk Yaşar ÖZBEK	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Yavuz SANİSOĞLU	Biyoistatistik	Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Meltem ÖZGÜNER	Histoloji ve Embriyoloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emrah ŞENEL	Çocuk Cerrahi	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. H. Tuğrul TIRYAKI	Çocuk Cerrahi	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Emine DİBEK MİSİRLİOĞLU	Çocuk Alerji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Umut Selda BAYRAKÇI	Çocuk Nefroloji	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Kemal SAVAR	Farmakoloji	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Müge TOYRAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL) Hastalarında Görülen Fungal Enfeksiyonların Retrospektif Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017-104

Uzm. Dr. Dilşat YILDIRIM BİNGÜL	Fizyoloji	Dişkayı Yıldıırım Beyazıt E.A.H	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Av. Gökçen Bilge ŞENTÜRK	Avukat	Ankara Barosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>
Müd. Yrd. Talip KESKİN	Sağlık Kurumları İşletmeciliği	Ankara Çocuk Sağlığı ve Hast. Hem. Onk. E.A.H.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Müge TOYRAN
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Metin YİĞİT

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruđu: T.C.

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: - -

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM
(2015-2019)

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2007-2014)

Karabük Anadolu Öğretmen Lisesi (2003-2007)

Gerede Esentepe İlköğretim Okulu (1995-2003)

III- Unvanları

Doktor – 2014

IV- Mesleki deneyim

Ankara Şehir Hastanesi (2019-Halen devam etmekte)

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi SUAM
(2015-2019)

Bolu Gerede Devlet Hastanesi / Pratisyen Hekim (2015-2016)

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel ilgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikler

1. Ekim 2016 Antalya, Türk Hematoloji Derneği 42. Ulusal Hematoloji Kongresi “Kronik ITP Hastalarımızın Demografik Özellikleri Ve Trombopoetin Reseptör Agonisti Tedavisi Sonuçlarımız” Poster sunumu
2. Mart 2017 Eskişehir, Ulusal Ergen Sağlığı Kongresi Gençlik Çalıştayı “İlaç Alımı İle Özkıyım Girişiminde Bulunan Ergen Yaş Grubunun Değerlendirilmesi” Sözel Bildiri, Yazar
3. Nisan 2017 Bodrum, Çocuk Beslenme ve Metabolizma Derneği 14. Ulusal Metabolik Hastalıklar ve Beslenme Kongresi “Ağır Kolestaz ve Hızlı Seyir ile Erken Dönemde Kaybedilen Niemann Pick Tip A Vakası” Poster sunumu
4. Mayıs 2018 Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti, Türk Pediatri Kurumu 54. Türk Pediatri Kongresi “Çocuklarda İlaç İlişkili Akut Pankreatitin Nadir Bir Nedeni; Metronidazol” Poster sunumu
5. Aralık 2018 Ankara, NRP (Neonatal Resusitasyon Programı) Kursu, Katılımcı
6. Mart 2019, Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi “İlaç Alımı ile Özkıyım Girişiminde Bulunan Ergen Yaş Grubunun Değerlendirilmesi” Özgün Araştırma, Yazar
7. Temmuz 2019 Ankara, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi-Çocuk Acil Tıp ve Yoğun Bakım Derneği, Ankara Çocuk İleri Yaşam Desteği Eğitimleri, Katılımcı
8. Haziran 2020, Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi “Üçüncü Basamak Çocuk Hastanesinde Çalışan Hekimlerin Meningokok, Rotavirus, HPV Aşılı ile İlgili Görüşleri, Aşı Reddi İle Karşılaşma Sıklığı ve Sık Karşılaştıkları Aşı Reddi Nedenlerinin Değerlendirilmesi” Özgün Araştırma, Yazar