

# Çocuk Onkolojisi Hastalarında *Cryptococcus* Antijeninin IMMY CrAg®-LFA Testi İle Araştırılması

## Investigation of *Cryptococcus* Antigen with IMMY CrAg®-LFA in Pediatric Oncology Patients

Ahmet Çağrı Bıkmaz\*, Ayşe Sultan Karakoyun\*, Ayşe Özkan\*\*, Gülay Sezgin\*\*, Zeliha Haytoğlu\*\*\*, Ertan Kara\*\*\*\*, Serhan Küpeli\*\*, İbrahim Bayram\*\*, Macit İlkit\*

\* Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Tıbbi Mikoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

\*\* Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı, Adana, Türkiye

\*\*\* Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

\*\*\*\* Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı, Adana, Türkiye

**Atf/Cite as:** Bıkmaz AÇ, Karakoyun AS, Özkan A et al. Çocuk onkolojisi hastalarında *Cryptococcus* antijeninin IMMY CrAg®-LFA testi ile araştırılması. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2024;54(4):235-241.

### Öz

**Amaç:** *Cryptococcus neoformans* kapsüllü bir maya mantaridir ve AIDS'li hastalarda meningoensefalit etkeni olması sebebi ile enfeksiyonları dikkat çekmiştir, ancak onkoloji hastalarında *Cryptococcus* enfeksiyonlarına ilişkin bilgiler ve veriler sınırlıdır. Bu sebeple, risk grubunda yer alan onkoloji hastalarında *Cryptococcus* hastalığının önlenmesi veya erken tanısı için antijenemi araştırmaları gereklidir.

**Yöntem:** Sunulan çalışmada, Çocuk Onkolojisi polikliniğine başvuran, takipte ya da yeni tanı almış 168 çocuk onkoloji hastası ile kontrol grubu olarak seçilen malignitesi olmayan 100 çocuk *Cryptococcus* antijeni (CrAg) yönünden test edildi. *Cryptococcus* antijenini serumda yüksek duyarlılık ve özgüllükte belirleyebilen ve hasta-başı serolojik test olan yanıl akış testi (Lateral flow testi, LFA) tercih edildi. Bu amaçla, IMMY CrAg®-LFA test kiti kullanıldı. Demografik veriler ve hasta öykülerinin ardından katılımcılardan 5 cc kan örneği alındı ve testte kullanılmak üzere serum kısmı ayrıldı.

**Bulgular:** Hasta grubundaki çocukların anket verilerine göre 26 (%15.5)'sında güvercin, tavuk vb. hayvanlarla ve 12 (%7.1)'sinde ise okaliptüs, meşe vb. ağaç türleri ile temas öyküsü vardı. Ayrıca, katılımcıların %73.8'i (124/168) Akdeniz Bölgesinde ikamet etmekte idi. Her iki grupta da serumda *Cryptococcus* antijeni tespit edilemedi.

**Sonuç:** Çalışmada, *Cryptococcus* antijeni prevalansı %0 olarak belirlense de başka çalışmalar ile bulgularımızın desteklenmesine ve ülkemizde çocukluk dönemi temsil eden verilere ihtiyaç duyulmaktadır. Çocuk Onkolojisi hastalarında rutin olarak CrAg®-LFA'nin çalışılma önerisi için daha fazla sayıda hastanın dahil edileceği geniş çalışmalara gereksinim vardır.

**Anahtar kelimeler:** Antijen, Tanı, Yanıl akış testi

### ABSTRACT

**Objective:** *Cryptococcus neoformans* is an encapsulated fungus whose infections have gained importance as it is a causative agent of meningoencephalitis in patients with AIDS. However, information and data regarding *Cryptococcus* infections in oncology patients are limited. For this reason, *Cryptococcus* antigenemia research in relation to oncology patients in the risk group is needed for the prevention or early diagnosis of the infections.

**Methods:** In the present study, 168 pediatric oncology patients (follow-up or newly diagnosed) who were admitted to the Pediatric Oncology outpatient clinic and 100 children without malignancy, selected as the control group, were tested for *Cryptococcus* antigen (CrAg). A lateral flow antigen (LFA) test, which is a point-of-care serological test that can detect *Cryptococcus* antigen (CrAg) in serum with high sensitivity and specificity, was used. The IMMY CrAg® Lateral Flow Assay was chosen. After demographic information and patient histories were collected, a 5 cc blood sample was obtained from the participants, and the serum portion was separated for use in the test.

**Results:** According to patient's group survey data, 26 (15.4%) of the children had a history of contact with animals such as pigeons, chickens, etc., and 12 (7.1%) had a history of contact with trees, such as eucalyptus and oak. Additionally, 73.8% (124/168) of the participants resided in the Mediterranean region. However, the presence of *Cryptococcus* antigen was not detected in either group.

**Conclusion:** In this study, although the prevalence of *Cryptococcus* antigen was determined to be 0%, our data should be supported by other studies on the childhood period in our country. Studies involving a larger number of patients are needed before recommending routine CrAg®-LFA testing in pediatric oncology patients.

**Keywords:** Antigen, diagnosis, lateral flow assay

**Alındığı tarih / Received:**  
29.12.2023 / 29.December.2023

**Kabul tarihi / Accepted:**  
29.07.2024 / 29.July.2024

**Yayın tarihi / Publication date:**  
10.12.2024 / 10.December.2024

### ORCID Kayıtları

A. Ç. Bıkmaz 0009-0004-2798-0261  
A. S. Karakoyun 0000-0002-2717-6343  
A. Özkan 0000-0003-1181-8169  
G. Sezgin 0000-0003-2396-5692  
Z. Haytoğlu 0000-0002-8371-5137  
E. Kara 0000-0003-2486-8683  
S. Küpeli 0000-0001-7271-1803  
İ. Bayram 0000-0003-0330-4766  
M. İlkit 0000-0002-1174-4182

✉ macitilkit@gmail.com

## GİRİŞ

*Cryptococcus* hastalığı (kriptokokkoz), 20. yüzyılın başlarında küresel insidansı <300 olgu/yıl iken 1970'li yıllardan itibaren HIV/AIDS, organ nakli, immüno-supresif tedaviler, lenfoproliferatif hastalıklar ve malignite gibi predispozan faktörlerin artışına bağlı olarak olgu sayıları hızla artmıştır<sup>(1)</sup>. Dünya genelinde 2017 yılı itibarıyla 37 milyon AIDS hastası bulunmakta ve bu hastaların yaklaşık %75'i Afrika'dadır. Özellikle, HIV enfeksiyonlarına bağlı mantar hastalıkları kaynaklı ölümlerin yaklaşık %50'sinin Afrika'da görüldüğü öngörülmektedir<sup>(2)</sup>. *Cryptococcus neoformans*'ın etkeni olduğu kriptokokkozun küresel yıllık insidansı 2008 yılı için yaklaşık bir milyon (957.900) olgu olarak hesaplanmış, antiretroviral tedavi (ART) uygulamalarındaki artış ve ilerleme sonucunda, AIDS'na bağlı ölümler aynı süreçte 2 milyondan 1.1 milyona düşmüştür<sup>(1,3,4)</sup>. HIV ile ilişkili *Cryptococcus* menenjit (CM)'nde 2014'den itibaren azalma kaydedilmiş; bu durum, antiretroviral tedavinin ve kısmen de CrAg testlerinin yaygınlaşmasına ve kolay erişilebilmesine bağlanmıştır. Dünya genelinde 2020'de HIV-pozitif ve CD<sub>4</sub> sayısının 200 hücre/μL altında 4.3 milyon erişkinin olduğu ve CrAg pozitifliğinin prevalansı %4.4 hesaplanmıştır. Ayrıca, *Cryptococcus* ile ilişkili 179.000 antijenemi, 152.000 menenjit ile 112.000 ölüm öngörülmüştür. Hâlihazırda, AIDS ile ilişkili ölümlerin %19'undan (%13–24) kriptokokkoz sorumludur<sup>(5)</sup>.

Son yıllarda, koruyucu ve destekleyici bakımda ilerleme sağlanmış ve kanserli çocukların sağ kalımında önemli bir iyileşme olmasına karşılık, invazif mantar enfeksiyonları yıkıcı bir sorun olmaya devam etmekte ve hâlâ yüksek oranda morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır. İnvazif mantar hastalıkları için risk grupları; (i) kanser, (ii) primer ya da sekonder immün yetmezlik ve (iii) hematopoetik kök hücre nakli geçiren çocuklardır<sup>(6,7)</sup>. Bu invazif mantar enfeksiyonları içerisinde, sıklığa göre, kandidoz ve aspergillozdan sonra üçüncü sırada kriptokokkoz yer alır<sup>(8)</sup>. Bu sebeple, erken tanı yanında profilaktik ampirik ve önleyici antifungal tedavi, uluslararası pediatrik kılavuzlarda bildirildiği üzere önemlidir<sup>(9)</sup>.

Son 20 yılda, *Cryptococcus*'ların laboratuvar tanısı; (i) sonuç alınması günler süren ve ilk tanıda verimsiz

olan mantar kültüründen, (ii) teknik olarak daha kolay ve hızlı, ancak duyarlılığı daha düşük olan Çin mürekkebine ve (iii) hastalığının erken tanısını basit, hızlı, ucuz ve pratik bir şekilde mümkün kılan *Cryptococcus* antijenini (CrAg) BOS veya serumda yüksek duyarlılık ve özgüllükte saptayabilen hasta-başı immunokromatografik serolojik test olan LFA (lateral flow assay, yanıl akış testi) ile tespitine evrilmiştir<sup>(10-13)</sup>. *Cryptococcus* hastalığının tanısındaki bu ilerleme menenjit tanısını geliştirmiş ve etkili tedavinin başlatılmasını hızlandırmıştır. Kısaca, *Cryptococcus* antijenin tespitinde üç serolojik yöntem mevcut olup bunlar; (i) lateks aglütinasyon (LA), (ii) enzim immün testi (EIA) ve (iii) yanıl akış immün testi (LFA)'dir. Dünya Sağlık Örgütü de özellikle laboratuvar altyapısının ve kaynakların sınırlı olduğu ülkelerde *Cryptococcus* antijeninin hızlı tanısında kullanılan LA veya LFA testlerini önermiştir<sup>(14,15)</sup>. Ancak, 2011'de FDA tarafından onaylanan tek test, IMMY CrAg®-LFA'dır.

Sunulan çalışmada, doğru, çabuk, değerlendirmesi kolay ve ucuz bir test olan IMMY CrAg®-LFA kullanılarak Çocuk Onkolojisi hastalarında *Cryptococcus* antijenemisinin prevalansının belirlenmesi ve asemptomatik *Cryptococcus* enfeksiyonu olan çocuklarda klinik bakımın iyileştirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, aile ve sağlık personelinin bilinçlendirilmesi ile ülkemize ait Çocuk Onkolojisi tedavi rehberlerine CrAg araştırılmasının eklenmesi hedeflenmiştir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.06.2020 tarih ve 100/44 sayı) onaylanmıştır.

**Çalışma popülasyonu:** Hasta grubuna, Temmuz 2021–Aralık 2022 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Balcalı Hastanesi Çocuk Onkolojisi polikliniğine başvuran, takipte ya da yeni tanı almış 168 çocuk ve kontrol grubuna malignitesi olmayan 100 çocuk dâhil edildi. Grupların dağılımlarının uygunluğu istatistiksel olarak test edildi. İstatistiksel analizler SPSS 20 paket programında %95 güven

aralığında hesaplandı. Grupların yaş dağılımı arasında fark olmadığı ( $p>0.05$ ), ancak grupların cinsiyetleri arasında fark olduğu ( $p<0.05$ ) ve çalışmamızda cinsiyet bağımsız değişken olduğundan (*Cryptococcus* varlığına cinsiyetin etkisi olmadığından) çalışmaya başlandı.

**Klinik örneklerin alınması:** Çalışmaya dâhil edilen her hasta için demografik bilgiler (cinsiyet, yaş, yaşadığı yer vb.), klinik tanı, kemoterapi durumu, hastanın mevcut şikâyetlerinin sorgulandığı anket çalışması yapıldı ve hastalığın klinik seyri ve evresi ile fiziksel ve radyolojik muayene bulguları kaydedildi. Hastalardan başvuru sırasında yazılı onamları ve 5 cc kan örneği alındı. Alınan kan 3.500 rpm'de 10 dk santrifüj edilerek hasta serumu ayrıldı. Serum örneklerinin bir kısmı hemen çalışıldı bir kısmı ise kit tedarik edip çalışılana dek  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi.

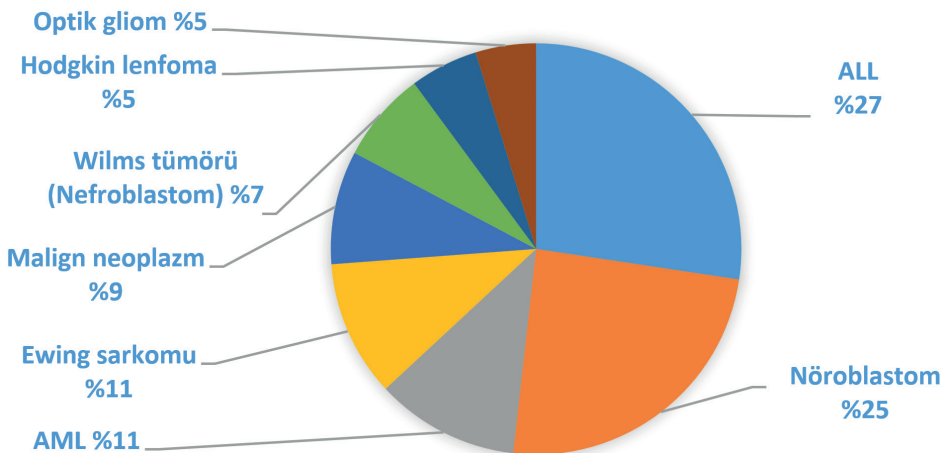
**IMMY CrAg®-LFA:** Serum örnekleri  $26^{\circ}\text{C}$ 'de 30 dakika boyunca inkübe edilerek CrAg®-LFA kiti (IMMY InC., Norman, Oklahoma, ABD; Ref: 2021-09-02) ile *Cryptococcus* antijeni varlığı yönünden incelendi. Steril kapaklı 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü içerisine bir damla örnek seyreltici (Ref: GLF025) eklendikten sonra üzerine 40 µL serum örneği yavaşça aktarıldı ve karıştırıldı. CrAg®-LFA test stripleri, beyaz ucu karışıma gelecek şekilde yerleştirildi ve 15 dakika sonunda test sonuçları kaydedildi. Kısaca, (i) test çizgisi (T) ile kontrol çizgisinde (C) kırmızı çizgi belirlenmesi durumunda *Cryptococcus* antijeni varlığı yönünden pozitif; (ii) test kitinde sadece tek bir kontrol çizgisinin (C) görülmesi, ancak kırmızı

test çizgisinin (T) görülmemesi ise, negatif olarak değerlendirildi. Ayrıca, kontrol çizgisinin yokluğunda test geçersiz sayılıp tekrarlandı<sup>(16)</sup>.

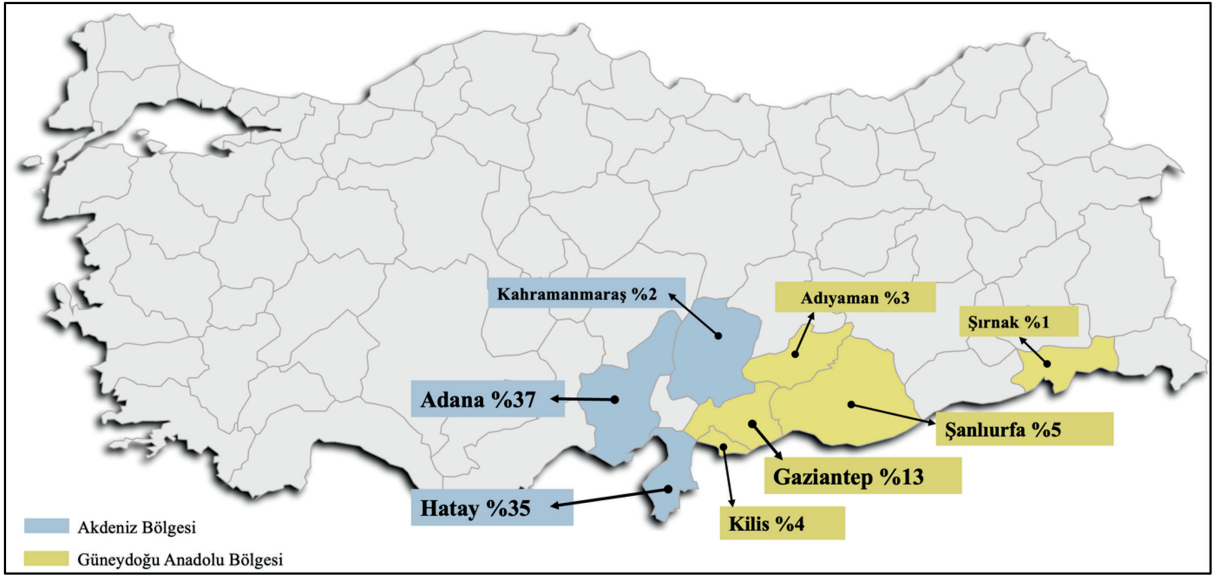
## BULGULAR

Hasta grubunda yer alan 168 ve kontrol grubunda yer alan 100 olgunun tamamında CrAg®-LFA sonucu negatif (%0.0) bulundu. Çalışmada, Çocuk Onkolojisi hastalarının 56'sı (%33.3) kadın, 112'si (%66.7) erkek idi. Bu grupta kadınların yaş ortalaması  $93.0 \pm 40.4$  ay (min-maks: 14–183); erkeklerin yaş ortalaması ise  $105.1 \pm 56.2$  ay (min-maks: 27–216) idi. Genel ortalama yaş ise:  $101.1 \pm 51.7$  ay (min-maks: 14–216) olarak hesaplandı. Çalışmamıza kontrol grubu olarak dahil edilen ve malignitesi olmayan 100 çocuğun 59'u (%59) kadın 41'i (%41) erkek idi. Kadınların yaş ortalaması  $104.6 \pm 35.6$  ay (min-maks: 18–171); erkeklerin yaş ortalaması  $82.7 \pm 34.8$  ay (min-maks: 14–148) idi. Kontrol grubunun genel ortalama yaşı ise  $95.6 \pm 36.7$  ay (min-maks: 14–171) idi.

Hasta grubunda bulunan olguların kanser türlerinin dağılımı ise Şekil 1'de verildi. Çalışmada, hasta grubundaki çocuk hastaların 133 (%79.2)'ü en az üç aydır kemoterapi almakta idi. 35 (%20.8) hasta ise yeni tanı konulmuş olup henüz kemoterapi başlanmamıştı. Ayrıca, *Cryptococcus* hastalığının çevresel maruziyet açısından risk durumları da araştırılmış olup 26 (%15.5) hastanın güvercin, tavuk vb. kanatlı ve/veya dışkısı ile teması yanında iki (%7.1) hastanın okaliptus, meşe vb. ağaç türüyle



Şekil 1. Hasta grubunda bulunan 168 olgunun kanser türlerine göre dağılımı



Şekil 2. Hasta grubunda bulunan 168 olgunun yaşadıkları illere göre dağılımı

Tablo 1. Çocuk onkolojisi ve kontrol grubuna ilişkin epidemiyolojik verilerin analizi

	Onkoloji grubu (n=168)	Kontrol grubu (n=100)	P
Yaş ortalaması (ay)	101.1 ± 51.7	95.6 ± 36.7	0.35
<b>Cinsiyet</b>			
Kız	56 (%33.3)	59 (%59)	0.00
Erkek	112 (%66.7)	41 (%41)	
<b>Kemoterapi durumu (≥ 3 ay)</b>			
Var	133 (%79.2)	-	
Yok	35 (%20.8) <sup>§</sup>	-	
<b>Predispozan çevresel faktörlere maruziyet</b>			
Güvercinle temas	26 (%15.5)	-	
Okaliptus, meşe vb. ağaç türleri ile temas	12 (%7.1)	-	
Yok	130 (%77.4)	-	

<sup>§</sup>35 hastada malignite yeni teşhis edildiği ve henüz kemoterapi almadıkları için kemoterapi durumları yok olarak verilmiştir.

teması olduğu tespit edildi. Ancak, kontrol grubunda yer alan çocuklar için bu verilere ulaşamadı (Tablo 1). Hasta grubunda yer alan 168 olgunun yaşadıkları bölgeler Şekil 2'de gösterildi. Katılımcıların %73.8'i (124/168) Akdeniz Bölgesi'nde ikamet etmekte idi. Çocuk Onkolojisi servisine başvuran hastalarda en sık görülen şikayetler; halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı, aşırı öksürük, boyun bölgesinde şişlik, kitle varlığı ve deride kızarıklık idi.

## TARTIŞMA

Kriptokokkoz dünya genelinde en önemli sistemik mantar enfeksiyonlarından olmasına karşılık, pediatrik kriptokokkoza ilişkin epidemiyolojik veriler daha sınırlıdır. Bu sebeple, üçüncü basamak hastanelerde pediatrik popülasyonda kriptokokkoz yükünün belirlenmesi önemlidir<sup>(17)</sup>. Güney Afrika'da, CM'lerinin yalnızca %2'sinin 18 yaş altındaki

popülasyonda görüldüğü bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Ülkemizde ulaşabilen literatürde 18 yaş altındaki olgular irdelenmiş ve sınırlı sayıda olguya rastlanmıştır<sup>(19,20)</sup>. Bağışıklık sistemi sağlam 12 yaşında bir olguda *C. neoformans* var. *grubii* menenjitisi saptanmış; flukonazol, 5-flusitozin ve amfoterisin B ile başarı şekilde tedavi edilmiştir<sup>(19)</sup>. Ayrıca, Prader-Willi sendromu tanılı ve bağışıklık sistemi sağlam beş aylık erkek çocukta *Papiliotrema (Cryptococcus) laurentii* fungemisi bildirilmiş; olgu flukonazol ve amfoterisin B tedavisine iyi yanıt vermiş ve şifa ile taburcu edilmiştir<sup>(20)</sup>.

Kaur ve ark.<sup>(17)</sup>, 15 çocuk hastada kültür ile kanıtlanmış kriptokokkoz [BOS (n=10), lenf nodu aspiratı (n=1), kan (n=4)] bildirilmişlerdir. Yazarlar, çocukluk çağında kriptokokkoz prevalansı ve mortalite oranının düşük olarak belirlenmesi yanında mevcut yerel ve küresel literatürün de bunu destekler nitelikte olmasına karşılık, hastaların çoğunluğunun bağışıklığı yeterli olan çocuklarda (10/15) görülmesinin endişe verici olduğu vurgulanmıştır<sup>(17)</sup>. Çalışmamızda ise çocuklardan elde edilen toplam 268 serum örneğinin tamamı negatif bulundu.

Liu ve ark.<sup>(21)</sup>, 53 çocukluk dönemi kriptokokkozu bildirmiş, olguların 41'inde (%77.4) altta yatan bir sağlık sorunu olmadığını göstermiş, 37'sinin (%69.8) erkek ve yaş ortalamasının yedi olduğunu kaydetmişlerdir. Olguların 53 (%100)'ünde ateş, 33 (%62.3)'ünde baş ağrısı, 30 (%56.6)'unda kusma, 19 (%35.8)'unda konfüzyon ve 19 (%35.8)'unda öksürük rapor edilmiştir. En sık tutulum bölgesi santral sinir sistemi (42 olgu, %79.2%) olmakla birlikte hastaların yarısında akciğer tutulumu (28 olgu, %52.8) bildirilmiştir. Bu olguların 11'i güvercin ve sekizi tavuk teması olup 19 (%35.8)'unda kümes hayvanları ile temas öyküsü vardır. Hastaların %53.3'ünde (16/30) kan kültürü pozitifliği ile %85.7'sinde (36/42) 1:8 ile >1:1024 arasında değişen titrelerde serum LA pozitifliği bulunmuştur. 42 CM hastasının BOS kültürleri, Çin mürekkebi boyaması ve antijen pozitifliği, sırası ile, %82.9'unda (34/41), %85.7'sinde (36/42) ve %82.4'ünde (28/34) pozitif bulunmuştur<sup>(21)</sup>.

Luo ve ark.<sup>(22)</sup>, çocukluk dönemi kriptokokkozunu irdeledikleri çalışmalarında 34 olgunun sadece %23.5'inde altta yatan tanımlanabilir bir hastalık olduğunu, %67.6'sının erkek olduğunu ve yaş ortalamasının 5.6 olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca, 16 (%47.1) çocukta santral sinir sistemi tutulumu olup 11 olguda dissemine kriptokokkoz (%47.8) görülmüştür. Yukarıda anılan literatür verileri; CM'nin geleneksel olarak bağışıklık sistemi bozukluğu ile ilişkilendirilmesine karşılık, epidemiyolojik verilerin artışı ile bağışıklık sistemi sağlam çocuklarında hastalıktan etkilenebileceğini vurgulamaktadır<sup>(22)</sup>.

Hilmioğlu-Polat ve ark.<sup>(23)</sup> Türkiye genelinde her yıl en çok 106 CM olgusunun görülebileceğini ve hastalığın insidansını 0.13/100.000 olarak öngörmüşlerdir. Bu düşük orana karşılık, Karaman ve ark.<sup>(24)</sup> Dynamiker CrAg<sup>®</sup>-LFA testi ile 254 HIV-pozitif asemptomatik erişkinin 28'inde (%11) *Cryptococcus* antijenemisini bildirmişlerdir<sup>(24)</sup>. Yazarların bildirdiği prevalansın beklenenden yüksek olmasına karşılık, klinik olarak CM bildirilmemesi ülkemizdeki düşük kriptokokkoz insidansı ile örtüşmektedir.

Bu çalışmada, çocuk onkoloji grubundaki hastaların *Cryptococcus* enfeksiyonuna çevresel maruziyeti irdelendiğinde; güvercin ve diğer kuş türleri ile temas yanında okalıptus, meşe vb. ağaç türlerine teması, sırası ile, 26 (%15.5) ve 12 (%7.1) çocukta bulundu (Tablo 1). Ülkemizin Akdeniz'e uzanan kıyı bölgelerinde (Adana, Mersin, Muğla vb.) okalıptus orman alanları 20.000 hektardan fazladır ve yalnızca Tarsus-Karabucak'ta 1.200 hektar orman vardır<sup>(25)</sup>. Hastaların yaşadıkları bölge irdelendiğinde; (i) *Cryptococcus*'ların çevrede uzun süre varlığını sürdürmesine olanak sağlayan sıcak ve nemli iklime sahip olması ve (ii) çoğunlukla ülkemizdeki okalıptus dağılımı ile örtüşmesinin yanında<sup>(25)</sup>, hiç antijenemini görülmemesi ilgi çekicidir (Şekil 2). Bağışıklığı önemli ölçüde baskılanan bu hasta grubunda antijenemini saptanmaması kuşkusuz ayrı bir araştırmanın da konusu olacaktır. Bu durumun, çalışmamız verileri ile literatür verileri karşılaştırıldığında çalışmamızı sınırlayan iki önemli parametreden kaynaklandığı düşünülmektedir. Şöyle ki; 168 Çocuk Onkoloji hastası ile çalışmanın tamamlanması (pandemi ve



depremin sınırlaması) ve elde edilen %0.0 prevalans oranının daha çok Çocuk Onkoloji hastası ile çalışma sonuçlarının desteklenmesi gerektiğini göstermiştir. Ayrıca, hasta grubu olarak *Cryptococcus* hastalığı için risk oluşturup bağışıklığı baskılayan diğer hasta grupları (kemik iliği transplantasyonu başta olmak üzere çeşitli organ transplantasyonları, tip 2 diyabet, steroid kullanımı ve karaciğer yetmezliği)'de araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, *Cryptococcus* ile ilişkili ölümlerin azaltılabilmesi için (i) tanı testleri, özellikle LFA, yaygınlaştırılmalı, (ii) risk gruplarında CrAg araştırılmalı ve (iii) altta yatan hastalıklar etkin şekilde tedavi edilmelidir. Türkiye genelini temsil eden çalışmanın verileri<sup>(23)</sup> ve sunulan çalışmada elde edilen bulgular ülkemizde, özellikle çocukluk çağında, kriptokokkozun gerek asemptomatik gerekse klinik olarak üst sıralarda yer alan bir invazif hastalık olmadığını ortaya koymaktadır. Bu çalışma, Çocuk Onkolojisi hastalarındaki *Cryptococcus* prevalansının belirlenmesine yönelik ülkemizdeki öncü çalışma olup daha büyük gruplarla benzer çalışmalar planlanmalı, örneklem sayıları artırılmalı ve bu mantarın etkileyebileceği hastalık gruplarına ilişkin verilerin ortaya konulması amaçlanmalıdır.

**Etik Kurul Onayı:** Bu araştırma, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından (05.06.2020 tarih ve 100/44 sayı) onaylanmıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansman:** Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TDK-2020-13088 nolu proje olarak desteklenmiştir.

**Ethics Committee Approval:** This research was conducted with the approval of Çukurova University, Non-Invasive Clinical Research Ethics Committee (06.25.2020; 100/44).

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Funding:** This study was supported by Scientific Research Coordination Unit of Çukurova University under the project number TDK-2020-13088.

## KAYNAKLAR

1. Maziarz EK, Perfect JR. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 2016;30(1):179-206. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.006>
2. Denning DW. Minimizing fungal disease deaths will allow the UNAIDS target of reducing annual AIDS deaths below 500.000 by 2020 to be realized. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2016;371(1709):20150468. <https://doi.org/10.1098/rstb.2015.0468>
3. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. AIDS. 2009;23(4):525-30. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e328322ffac>
4. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: An updated analysis. Lancet Infect Dis. 2017;17(8):873-81. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30243-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30243-8)
5. Rajasingham R, Govender NP, Jordan A, et al. The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: A modelling analysis. Lancet Infect Dis. 2022;22(12):1748-55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00499-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00499-6)
6. Pagano L, Caira M, Candoni A, et al. The epidemiology of fungal infection in patients with hematologic malignancies: The SEIFEM-2004 study. Haematologica. 2006;91(8):1068-75.
7. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of invasive fungal disease in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2017;6(1):3-11. <https://doi.org/10.1093/jpids/pix046>
8. Kidd SE, Hagen F, Tschärke RL, et al. A rare genotype of *Cryptococcus gattii* caused the cryptococcosis outbreak on Vancouver Island (British Columbia, Canada). Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(49):17258-63. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402981101>
9. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. Lancet Oncol. 2014;15(8):e327-40. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70017-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70017-8)
10. Hansen J, Slechta ES, Gates-Hollingsworth MA, et al. Large-scale evaluation of the immuno-mycology lateral flow and enzyme-linked immunoassays for detection of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid. Clin Vaccine Immunol. 2013;20(1):52-5. <https://doi.org/10.1128/0014-8171.00536-12>

11. Percival A, Thorkildson P, Kozel TR. Monoclonal antibodies specific for immunorecessive epitopes of glucuronoxylomannan, the major capsular polysaccharide of *Cryptococcus neoformans*, reduce serotype bias in an immunoassay for cryptococcal antigen. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(8):1292-6. <https://doi.org/10.1128/CVI.05052-11>
12. Bridge S, Hullsiek KH, Nerima C, et al. Evaluation of the BioFire® FilmArray® meningitis/encephalitis panel in and adult and pediatric Ugandan population. *J Med Mycol.* 2021;31(3):101170. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101170>
13. Temfack JJB, Spijker R, Loyse A, et al. Cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with human immunodeficiency virus: Systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clin Infect Dis.* 2021;72(7):1268-78. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1243>
14. Boulware DR, Rolfes MA, Rajasingham R, et al. Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(1):45-53. <https://doi.org/10.3201/eid2001.130906>
15. Powderly WG, Cloud GA, Dismukes WE, Saag MS. Measurement of cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid: Value in the management of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 1994;18(5):789-92. <https://doi.org/10.1093/clinids/18.5.789>
16. CrAg®-LFA. Cryptococcal antigen lateral flow assay, 2019. [[https://www.immy.com/package\\_inserts/cr2003/CR2003%20IFU%20\(Int'l\)%20-%20English.pdf](https://www.immy.com/package_inserts/cr2003/CR2003%20IFU%20(Int'l)%20-%20English.pdf)] (Erişim tarihi: 01.Haziran.2023)
17. Kaur H, Gupta P, Paliana R, et al. Trend of pediatric cryptococcosis in a tertiary care centre and review of literature. *Indian J Med Microbiol.* 2023;43:18-29. <https://doi.org/10.1016/j.ijmmb.2022.11.002>
18. National Institute for Communicable Diseases. GERMS-SA Annual Report 2019, 2019. [[https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2021/02/GERMS-Annual-Review-2019\\_.pdf](https://www.nicd.ac.za/wp-content/uploads/2021/02/GERMS-Annual-Review-2019_.pdf)] (Erişim tarihi: 18.Aralık.2023)
19. Eres-Sarıtaş Z, Er H, Erman-Daloğlu A, et al. Bağışıklık sistemi baskılanmamış bir çocukta kriptokokkal menenjit olgusu. XXXVII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, 16–20 Kasım 2016, Belek, Antalya.
20. Gayretli-Aydın ZG, Özkaya E, Tosun İ. *Papiliotrema (Cryptococcus) laurentii* fungemia in an infant with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Inf.* 2023;17(1):e59-62. <https://doi.org/10.5578/ced.20239911>
21. Liu L, Guo L, Liu Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of pediatric cryptococcosis in Beijing Children's Hospital, 2002–2014. *Eur J Pediatr.* 2017;176(9):1235-44. <https://doi.org/10.1007/s00431-017-2974-0>
22. Luo FL, Tao YH, Wang YM, Li H. Clinical study of 23 pediatric patients with cryptococcosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(20):3801-10.
23. Hilmioğlu-Polat S, Seyedmousavi S, Ilkit M, et al. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. *Mycoses.* 2019;62(1):22-31. <https://doi.org/10.1111/myc.12842>
24. Karaman E, Ilkit M, Kuşçu F. Identification of *Cryptococcus* antigen in human immunodeficiency virus-positive Turkish patients by using the Dynamiker® lateral flow assay. *Mycoses.* 2019;62(10):961-8. <https://doi.org/10.1111/myc.12969>
25. Baya S, İvrendi C, Duman B. Tarsus Karabucak (Okalıptüs) Ormanı. *İçel Derg.* 2023;3(1):42-4.