

Mantar İnfeksiyonlarında Biyobelirteçler

Yrd. Doç. Dr. Tümer Güven

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Mantar Enfeksiyonlarında Tanı Yöntemleri

- Histolojik tanı veya
- Steril vücut sıvı / doku kültürü



Altın Standart

- Non-steril vücut sıvı / doku kültürü
- Radyolojik Görüntüleme; X-Ray, HRCT
- Serolojik Tanı Yöntemleri;
 - Galaktomannan antijen testi
 - Beta Glukan testi
 - Mannan Ag / Antimannan Ab
 - Kriptokok Antijen testi
 - PCR

Tanı Yöntemleri

- **Histolojik tanı veya steril / non-steril vücut sıvısı veya doku kültürü**
 - Trombositopeni nedeni ile biyopsi imkanları sınırlı
 - **Açık Akciğer biyopsisi**; Fungal infeksiyon düşündürten CT bulgusu olan vakalarda yapıldığında < %50 vakada İFi pozitif *
- **Transbronşial biyopsi**; Trombosit sayısı >50 bin ise
- **CT - USG eşliğinde Trans-Torasik biyopsi**; Fungal infeksiyonları göstermede duyarlılık %70, PPV %100 **

* Kim, Annals of Hematology, 2002

** Nosari, Hematologica, 2003

Tanı Yöntemleri

- **Histolojik tanı veya steril / non-steril vücut sıvısı veya doku kültürü**
 - **Kan kültürü**; vakaların %5'inde pozitif olabilir
 - **Balgam kültürü**; duyarlılığı düşük
 - **Bronkoalveolar Lavaj (BAL) kültürü**; $\leq$ %50 pozitif
 - **Respiratuvar kültürler geç dönemde pozitifleşir !!!**

Tanı Yöntemleri

- **Radyolojik Görüntüleme**
 - **Konvansiyonel X-Ray grafi**
 - Febril nötropenik hastalarda PA Akciğer grafisi %10 vakada pozitif iken aynı anda çekilen Toraks CT'de %50 vakada bariz veya şüpheli lezyon tespit edilebilir
 - **HRCT** (Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi)
 - Nötropenik vakalarda empirik antibiyotiğe rağmen düşmeyen ateşin 72—96' ıncı saatinde rutin öneriliyor

ORIGINAL ARTICLE

ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients

O Marchetti^{1,6}, F Lamothe^{1,6}, M Mikulska², C Viscoli², P Verweij³ and S Bretagne^{4,5} and the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups⁷

Serolojik tanı yöntemleri

ECIL-3 - 2012

- | | |
|-------------------------------|------|
| • Galaktomannan antijen testi | AII |
| • Beta Glukan antijen testi | BII |
| • Mannan Ag / Anti-Mannan Ab | |
| • İnvaziv kandidiyazis | CII |
| • Hapatosplenik kandidiyazis | BIII |
| • Kriptokok Ag testi | AII |

Galaktomannan

- Aspergillus ve Penicillium türleri için önemli bir hücre duvarı komponenti
- Ekzoantigen (ExA) olarak da ortama salınabilir
- Bir çekirdek ve bir yan zincirden oluşmuş
 - Çekirdek (mannan): α (1,2) ve α (1,4) mannoz (mannan)
 - Yan zincir (galaktofuran)
- GM antijeni **Latex Aglütinasyon** veya **ELISA** testi ile serum, BAL, BOS, idrar'da tespit edilebilmektedir
- ELISA yöntemi LA yöntemine göre daha etkindir

Galaktomannan Testi

- ELISA testinde fare EB-A2 monoklonal antikorları ile GM yan zinciri **(1→5)-β-D-galactofuranose** tespit edilir
- Serum GM indexi: Cut-off 0,5
- İnvaziv Aspergillus infeksiyonlarında
 - Hematolojik malignitelerde
 - **Duyarlılığı: % 58 Özgüllüğü: % 95**
 - Solid organ transplantlı hastalarda
 - **Duyarlılığı: % 41 Özgüllüğü: % 85**

Mennink-Kersten MA, et al. Lancet Infect Dis 2004; 4: 349–357.

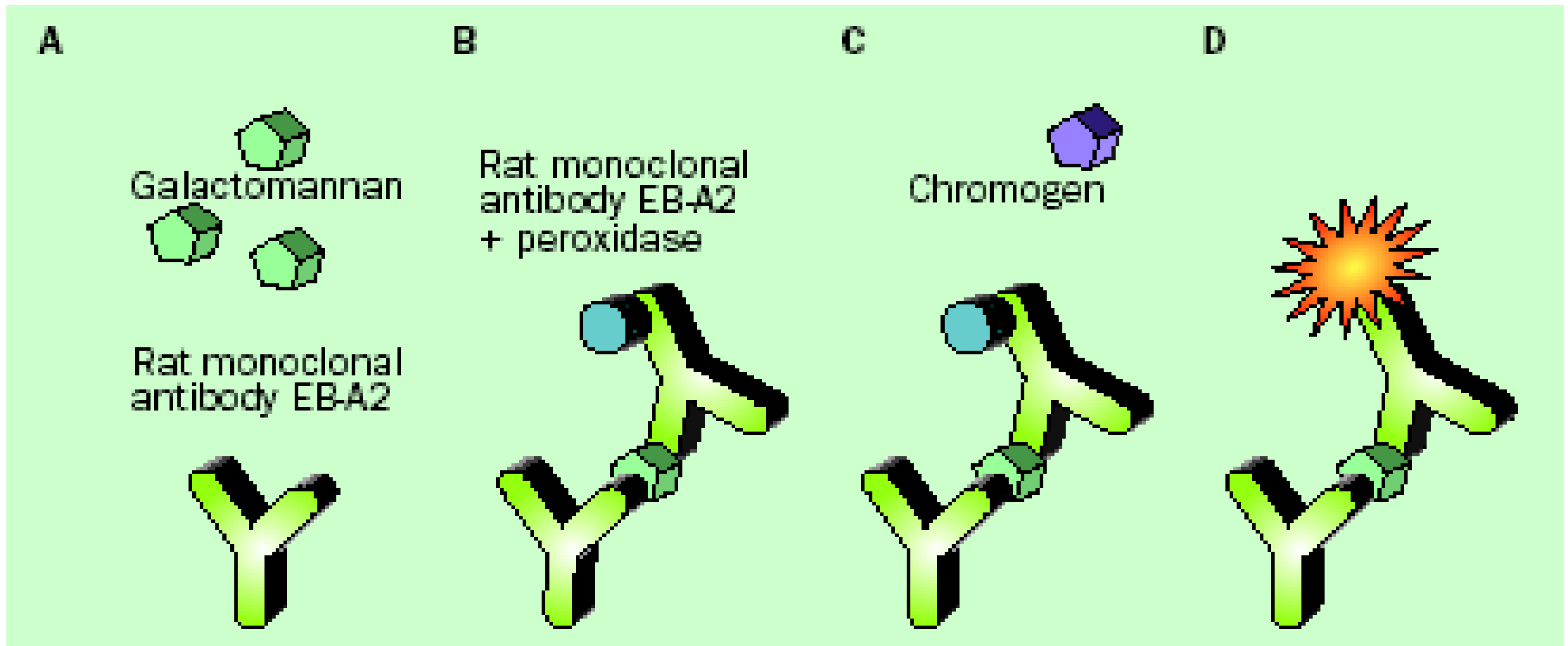
Pfeiffer CD, et al. Clin Infect Dis 2006; 42: 1417–1427.

Cordonnier C, et al. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 81–86.

Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):846-54.

GALAKTOMANNAN TESTİ

Double sandwich - ELISA yöntemi



Galaktomannan – Meta Analiz

Pfeiffer CD, et al. Clin Infect Dis 2006; 42: 1417–1427.

Table 4. Pooled sensitivity and specificity of the galactomannan assay for diagnosis of invasive aspergillosis (IA).

Studies	Cases of proven IA				Cases of proven or probable IA			
	TP/(TP + FP)	Pooled sensitivity (95% CI)	TN/(TN + FP)	Pooled specificity (95% CI)	TP/(TP + FN)	Pooled sensitivity (95% CI)	TN/(TN + FP)	Pooled specificity (95% CI)
All	163/229	0.71 (0.68–0.74)	3601/4055	0.89 (0.88–0.90)	250/407	0.61 (0.59–0.63)	2839/3060	0.93 (0.92–0.94)
Studies limited to patients with hematological malignancy	106/152	0.70 (0.62–0.77)	2570/2808	0.92 (0.90–0.93)	177/304	0.58 (0.52–0.64)	2324/2457	0.95 (0.94–0.96)
Studies limited to patients undergoing BMT	49/60	0.82 (0.70–0.90)	722/843	0.86 (0.83–0.88)	32/49	0.65 (0.60–0.78)	17/26	0.65 (0.44–0.83)
Studies limited to solid-organ transplant recipients	2/9	0.22 (0.03–0.60)	180/215	0.84 (0.78–0.88)	9/22	0.41 (0.21–0.64)	210/247	0.85 (0.80–0.89)
Studies using EORTC/MSG criteria	74/116	0.64 (0.54–0.73)	2549/2869	0.89 (0.88–0.90)	211/354	0.60 (0.54–0.65)	2628/2823	0.93 (0.92–0.94)
Studies not using EORTC/MSG criteria	89/113	0.79 (0.70–0.86)	1052/1186	0.89 (0.87–0.90)	39/53	0.74 (0.60–0.85)	211/237	0.89 (0.84–0.93)
Studies involving pediatric population only	8/9	0.89 (0.51–1.00)	316/370	0.85 (0.85–0.89)	11/12	0.92 (0.82–1.00)	12/20	0.60 (0.36–0.81)
Studies involving adult population only	58/93	0.62 (0.52–0.72)	1211/1398	0.87 (0.85–0.88)	102/140	0.73 (0.46–0.61)	802/889	0.90 (0.88–0.92)
Studies of both pediatric and adult populations	70/93	0.75 (0.65–0.84)	1726/1875	0.92 (0.91–0.93)	92/196	0.47 (0.40–0.54)	1601/1701	0.94 (0.93–0.95)
Studies using a cutoff value of 0.5 for defining positivity	3/11	0.27 (0.06–0.61)	27/341	0.79 (0.74–0.83)	69/87	0.79 (0.69–0.87)	493/571	0.86 (0.83–0.89)
Studies using a cutoff value of 1.0 for defining positivity	85/107	0.79 (0.71–0.87)	1385/1598	0.87 (0.85–0.88)	103/159	0.65 (0.57–0.72)	1163/1242	0.94 (0.92–0.95)
Studies using a cutoff value of 1.5 for defining positivity	75/111	0.68 (0.58–0.76)	1946/2116	0.92 (0.91–0.93)	78/161	0.48 (0.41–0.56)	1183/1247	0.95 (0.93–0.96)

NOTE. BMT, bone marrow transplantation; EORTC/MSG, European Organization of the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group; FN, no. of cases with false-negative result; FP, no. of cases with false-positive result; TN, no. of cases with true-negative result; TP, no. of cases with true-positive result.

Galaktomannan – Meta Analiz

Pfeiffer CD, et al. Clin Infect Dis 2006; 42: 1417–1427.

Prevalence	Cases of proven IA		Cases of proven or probable IA	
	Positive predictive value (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)	Positive predictive value (95% CI)	Negative predictive value (95% CI)
0.05	0.25 (0.23–0.28)	0.98 (0.97–0.99)	0.31 (0.28–0.35)	0.98 (0.97–0.99)
0.10	0.42 (0.39–0.45)	0.96 (0.95–0.97)	0.49 (0.45–0.53)	0.96 (0.95–0.97)
0.15	0.53 (0.50–0.56)	0.95 (0.94–0.96)	0.61 (0.57–0.64)	0.93 (0.92–0.94)
0.20	0.62 (0.59–0.65)	0.92 (0.91–0.94)	0.69 (0.65–0.72)	0.91 (0.89–0.92)

- Galaktomannan İA riski yüksek olan hastalarda önemli bir tanısal parametredir
- İA gelişme riski >%5-10 olan nötroopenik hastalarda kullanımı önerilmektedir. Bunlar;
 - AML
 - Miyelodisplastik sendrom
 - Allojenik KİT erken engrafman dönemi
- 3-4 günde bir GM takibi önerilmektedir

- GM testi diğer tanısal parametrelerle birlikte kullanılmalıdır !!!
 - Klinik değerlendirme
 - Mikrobiyolojik testler
 - HRCT
- Tanıya yönelik diğer tetkikler yapılmalıdır!!!
 - Tek pozitif GM index ≥ 0.7
 - İki ardışık GM index ≥ 0.5

Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):846-54.

Maertens JA, et al. Optimization of the cutoff value for the Aspergillus double-sandwich enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2007; 44: 1329–1336.

Galaktomannan Testi

- Antifungal tedavi başladıktan sonra da GM takibine devam edilmelidir
- İA'da serum GM düzey takibi, antifungal tedavinin başarısı ve prognoz açısından bilgi verebilir
 - Persistan GM antijenemisi kötü prognoz kriteridir!
- İnvazif aspergillozun klinik bulguları ortaya çıkmadan ortalama **3-4 gün önce** pozitif sonuç verebilmektedir
- **Birden fazla sayıda pozitif ardışık serum örneği** olduğunda duyarlılık ve özgüllüğü oldukça artmaktadır

Koo S, Bryar JM, Baden LR, Marty FM. Prognostic features of galactomannan antigenemia in galactomannan positive invasive aspergillosis. J Clin Microbiol 2010; 48:1255–1260.

Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):846-54.

- GM kan dışında BOS ve BAL da da çalışılabilir
- BOS ve BAL için cutoff ≥ 1 olarak önerilmekte
- Plevral mayii, balgam ve idrarda GM çalışılabilir ancak bu örneklerle ilgili yeterli deneyim mevcut değil

Galaktomannan Testi - BAL

Table 1. Performance of the Platelia Enzyme Immunoassay (EIA) in Bronchoalveolar Lavage Fluid

Comparison, EIA cutoff	Sensitivity (95% CI), %	Specificity (95% CI), %	κ coefficient	Positive likelihood	Negative likelihood	Diagnostic odds ratio	PP accuracy, %	NP accuracy, %
Proven IA vs no IA								
≥ 0.5	100	80.4 (68.4–92.6)	0.71	5.1	0	∞	68	100
≥ 1.0	96.7 (90.6–100)	87.8 (77.8–97.8)	0.78	7.9	0.04	216	77.3	98.4
≥ 1.5 and ≥ 2.0	93.5 (84.9–100)	90.2 (81.2–99.3)	0.80	9.6	0.07	134	80.4	97
Proven + probable IA vs no IA								
≥ 0.5	96.5 (91.9–100)	80.4 (68.4–92.6)	0.69	4.9	0.04	115	68	98.2
≥ 1.0	91.3 (84.2–98.6)	87.7 (77.8–97.8)	0.75	7.5	0.1	76	76.3	96
≥ 1.5	84.4 (75.2–93.8)	90.2 (81.2–99.3)	0.73	8.6	0.1	50	78.8	93.1
≥ 2.0	79.3 (68.9–89.7)	90.2 (81.2–99.3)	0.69	8.1	0.2	35	77.7	91.1
Proven + probable + possible vs no, ≥ 1.0	93.4 (87.2–99.7)	55.2 (43.3–67.1)	0.48	2.0	0.1	17.5	65.5	90.2
Proven + probable vs possible + no, ≥ 1.0	86.9 (78.4–95.4)	92.5 (86.2–98.8)	0.79	11.6	0.14	82.1	91.4	88.6

NOTE. Data are for bronchoalveolar lavage fluid from patients with hematologic conditions, assuming a 30% prevalence rate for invasive pulmonary aspergillosis. IA, invasive aspergillosis; NP, negative predictive; PP, positive predictive.

Maertens J, et al. Bronchoalveolar lavage fluid galactomannan for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases. Clin Infect Dis. 2009 Dec 1;49(11):1688-93.

Galaktomannan Testi – Klinik Kullanım

- 16 vakada GM pozitifliği üzerine antifungal başlandı
 - **13 vakanın HRCT'sinde IFI ile uyumlu bulgu**
 - **Diğer 3 ünde daha sonra nodül + halo işareti gelişmiş**
- Empirik antifungal kullanımında %78 lik azalma
 - %35 (empirik) vs %7,7 (pre-emptive)
- Daha fazla vaka ile benzer çalışmalar yapılmalı

Maertens J, et al. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. Clin Infect Dis. 2005 Nov 1;41(9):1242-50.

Galaktomannan Testi

- **Yalancı pozitiflik nedenleri**
 - GM çeşitli besinlerde bulunabilir
 - tahıllar, pirinç, makarna, konserve ve katkı maddeleri
 - Barsaklardan translokasyon
 - *Penicillium* ve *Paecilomyces* türleri ile çapraz rxn
 - Bazı antibiyotikler (Pip/tazo, amox/clav)
 - *Bifidobacterium* türleri (süt ve süt ürünleri)

Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):846-54.

Viscoli C, et al. Clin Infect Dis. 2004 15;38(6):913-6.

Piperacillin Tazobactam Alanlarda GM Yalancı Pozitifliği

	Pip/Tazo alanlar	Pip/Tazo almayanlar
GM Pozitiflik	%74 (17/23)	%11 (4/36)

- 1999 – 2003 arasında GM pozitifliği %10 dan %36 ↑↑
- **Piperacillin / Tazobactam** ilişkisi ($p < .001$)
 - Piperacillin *Penicillium* türlerinden üretilir
 - *Penicillium* duvarında galactomannan bulunur

Galaktomannan Testi

- **Yalancı Negatiflik**

- Anti-aspergillus antikor varlığı yalancı negatifliğe sebep olabilir
- Küflere etkili antifungal ilaç profilaksisi duyarlılığı azaltmaktadır
- Testin cutt-off değerlerinin düşürülmesi yalancı negatifliği azaltmaktadır

Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012;47(6):846-54.

Herbrecht R, J Clin Oncology, 2002

IDSA Febril Nötropeni Kılavuzu - 2010

- Galaktomannan ve Beta Glukan testleri yaygın invaziv fungal infeksiyonların(IFI) tanısında yardımcı olabilir
- Tek serum testinin duyarlılığı çok düşüktür, tek negatif sonuç IFI tanısını dışlamada kullanılmamalıdır
- Bu fungal serum elementlerinin seri takibi yüksek riskli hastalarda preemptif antifungal tedavi başlamada yol gösterebilir
- **Düşük riskli hastalarda bu testler önerilmemektedir**

IDSA Febril Nötropeni Kılavuzu - 2010

- Galaktomannan testi sadece *Aspergillus* türlerini (ve *Penicillium* türlerini) tespit eder.
- Yüksek riskli hastalarda yapılan prospektif seri galaktomannan testinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda duyarlılık, hasta popülasyonu ve pozitif sonuç için belirlenen cut-off değere bağlı olarak değişiklik göstermiştir
- Hematolojik malignite veya HSCT hastalarında, galaktomannan testinin duyarlılığı %58-65 arasında değişmiş, özgüllük %65-95 oranında bulunmuştur

IDSA Febril Nötropeni Kılavuzu - 2010

- Galaktomannan testi sadece Aspergillus açısından yüksek riskli hastalarda kullanılmalıdır
- Galaktomannan testinin performansı, eş zamanlı beta-laktam/beta laktamaz inhibitörü kombinasyonu (örn.piperasilin tazobaktam) kullanımı (yanlış pozitiflik), küflere etkili antifungal ajanların kullanımı (yanlış negatiflik) gibi nedenlerle değişebilmektedir
- Yapılmış çalışmalar, BAL sıvısında galaktomannan tespitinin yüksek özgüllük ve yaklaşık %80 duyarlı olduğunu belirtmiştir.
(BAL fungal kültürünün duyarlılığı %50)

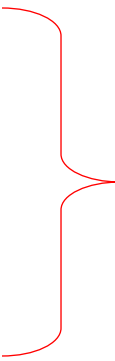
Beta Glukan

- **Candida spp. ve Aspergillus dahil** bir çok maya ve küf mantarının hücre duvarında bulunan bir komponenttir
 - (*Cryptococcus* ve *Zygomycetes* hariç)
- Ekstrasellüler ortama da salgılanabilir
- Bazı bakteriler de glukan ya da glukan benzeri polimerler oluşturabilirler (*Alcaligenes* ve *Streptococcus*)
- İFi de FDA lisansı: 2004

Beta Glukan Testi

- ***Horseshoe crab*** olarak bilinen deniz canlısının kan hücrelerinden (Amebocyte) elde edilen ***Limulus lizat'*** ın beta glukan ile reaksiyonu temeline dayanır
- Limulus lizat'da bulunan
 - Faktör B ve C endotoksinlerle reaksiyon verir
 - Faktör G ise beta glukanla reaksiyon verir

Beta Glukan Testi

- Mevcut Beta Glukan test kitleri
 - Fungitell (USA): 60-80 pg/ml  FDA onaylı (ABD ve Avrupa)
 - Fungitec-G (Japan): 20 pg/ml
 - Wako (Japan): 11 pg/ml
 - Maruha (Japan): 11 pg/ml Sadece Japonya'da
- Kitlerde kullanılan kromojenik sübstratlar farklı
 - USA: *Limulus polyphemus*
 - Japan: *Tachypleus tridentatus*

Beta Glukan Testi

Table 3 Performance of the commercially available β -glucan assays for the diagnosis of IFD in hematological patients

<i>Commercial kit</i>	<i>% Sensitivity</i>	<i>% Specificity</i>	<i>% Positive PV</i>	<i>% Negative PV</i>
<i>Case-control studies^a</i>				
Fungitell ^b	64–78	71–92	72–89	73–77
Fungitec-G ^c	90–95	86–100	59–81	96–97
Wako-Maruha	NA	NA	NA	NA
<i>Cohort studies^d</i>				
Fungitell ^e	64–100	45–90	37–61	91–100
Fungitec-G ^f	63	76	19	96
Wako-Maruha ^g	50–55	89–98	56–67	87–96

Beta Glukan Testi

- 4 çalışmada 2 ardışık BG sonucunun tanısal değeri araştırılmış;
 - Duyarlılık: % 45-65
 - Özgüllük: % 100
- Beta Glukan'ın tanısal değeri invaziv kandidiyazis ve invaziv aspergillozis için benzer olarak bulunmuş

- Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012.
 - Ellis M, et al. J Med Microbiol 2008.
- Kawazu M, et al. J Clin Microbiol 2004.
- Odabasi Z, et al. Clin Infect Dis 2004.
 - Senn L, et al. Clin Infect Dis 2008.

Beta Glukan Testi

- **Beta Glukan testi**
 - **İnvaziv fungal infeksiyon riski yüksek olan hematolojik hastalarda kullanımını önermek için orta derecede kanıtlar mevcut (BII)**
 - **AML**
 - **İndüksiyon veya konsolidasyon kemoterapisi sonrası uzamış nötropenisi olan**
 - **Allojenik KİT**
 - **BG test sonuçları klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir**
- Lamoth F, et al. Beta-glucan antigenemia for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: systematic review and meta-analysis of cohort studies. Clin Infect Dis 2011.

Yalancı Pozitiflikler

- Kan transfüzyonları
- Kan ürünleri
 - İmmünglobulinler ve albumin
- Hemodiyaliz / hemofiltrasyon
 - Selüloz hemodiyaliz membranları
- Bakteriyel infeksiyonlar
- Beta laktam antibiyotikler
- Cerrahi tamponlar, gazlı bez

Yalancı Negatiflikler

- Devam eden antifungal profilaksi veya tedavi
- BG testinin saptayamadığı mantarlar
 - *Zygomycetes* ve *cryptococcus*
- İnvaziv olmayan veya semi-invaziv fungal infeksiyonlar

Beta Glukan Testi

- Karageorgopoulos DE, et al. A meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011
 - Duyarlılık % 60-95 (Kombine sonuç: %77)
 - Özgüllüğü % 76-98 (Kombine sonuç: %85)
 - **NPV Çok Yüksek**
- **İki veya daha fazla ardışık serum örneği pozitif ise özgüllüğü %100, PPV %98-100'e çıkmaktadır**
- Fungal infeksiyonların klinik tanısından ortalama 4-12 gün önce test pozitifleşmektedir
- *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium* ve *Trichosporon* spp. gibi farklı etkenlere bağlı İFİ'ler gösterilebilmiştir
- **Tespit edilemeyenler : Zygomycetes, Cryptococcus spp**

Table 3. Sensitivity of (1 → 3)-β-D-Glucan (BDG) Testing to Detect Proven or Probable Systemic *Candida* Infection in Comparison with Invasive Aspergillosis As Reported in Different Studies

Study	Cutoff(pg/mL)	Systemic <i>Candida</i> infections, proportion (%)	Invasive aspergillosis, proportion (%)
Hachem et al 2009 [27]	80 (2 consecutive values)	13/21 (62)	14/21 (67)
Koo et al 2009 [28]	80	26/41 (63)	24/32 (75)
Obayashi et al 2008 [19]	30	3/3 (100)	28/28 (100)
Persat et al 2008 [31]	80	22/26 (85)	48/70 (69)
Senn et al 2008 [32]	7 (2 consecutive values)	10/17 (59)	9/15 (60)
Akamatsu et al 2007 [33]	40	7/14 (50)	5/5 (100)
Ostrosky-Zeichner et al 2005 [36]	80	83/107 (78)	8/10 (80)
Odabashi et al 2004 [20]	80	9/11 (82)	4/4 (100)
Mori et al 1997 [43]	1000	11/12 (92)	4/4 (100)
Mitsutake et al 1996 [44]	60	27/32 (84)	5/5 (100)
Miyazaki et al 1995 [45]	10	11/11 (100)	3/3 (100)
Total from all studies ^a	...	222/295 (75)	152/197 (77)

^a Total represents cumulative data

Karageorgopoulos DE, et al. A meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011.

Table 3. Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) of (1→3)- β -D-glucan (BG) detection in subjects with an invasive fungal infection (IFI), by EORTC-MSG diagnostic certainty category, who had 1–3 serum specimens positive for BG.

No. of BG-positive serum samples	Proven or probable IFI				Proven, probable, or possible IFI			
	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %
1 specimen	100	90	43	100	70	96	79	93
≥2 sequential specimens	65	96	57	97	38	99	87	87
≥3 sequential specimens	60	99	80	96	28	100	100	85

NOTE. EORTC-MSG criteria are from [18].

Odabasi Z, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. Clin Infect Dis. 2004 Jul 15;39(2):199-205.

IFI Tanısında BG Testi / Multicenter Değerlendirme

- 170 IFI negatif, 163 kanıtlanmış / yüksek olasılıklı IFI
- Her vakadan tek serum örneği çalışıldı

Table 2. Distribution of types of invasive fungal infection (IFI) among subjects with proven or probable IFI, by pathogen.

Pathogen	Proven IFI (n = 142)	Probable IFI (n = 21)
<i>Candida</i> species	107	4
<i>Aspergillus</i> species	10	12
<i>Fusarium</i> species	3	...
<i>Mucor</i> species	2	...
<i>Rhizopus</i> species	1	...
<i>Cryptococcus</i> species	12	...
Other	7	5

NOTE. Data are no. of cases. Proven or probable IFI was determined according to European Organization for the Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group criteria.

Ostrosky-Zeichner Let al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41(5):654-9.

Table 3. Performance of the (1→3)- β -D-glucan (BG) assay for detection of invasive fungal infection in 333 subjects.

BG cutoff value, pg/mL	Sensitivity, %	Specificity, %	Positive predictive value, %	Negative predictive value, %
40	79.1	79.4	78.7	79.9
50	73.0	82.9	80.4	76.2
60	69.9	87.1	83.8	75.1
80	64.4	92.4	89.0	73.0
100	62.6	94.7	91.9	72.5
125	60.1	96.5	94.2	71.6
150	57.1	97.6	95.9	70.3

NOTE. Proven or probable IFI was determined according to European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group criteria.

Ostrosky-Zeichner Let al. Multicenter clinical evaluation of the (1-->3) beta-D-glucan assay as an aid to diagnosis of fungal infections in humans. Clin Infect Dis. 2005 Sep 1;41(5):654-9.

IDSA Febril Nötropeni Kılavuzu - 2010

- Beta D glukon testi ile; *Candida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Fusarium* türleri dahil birçok mantarın (zygomiçetes ve cryptokok türleri hariç) yüksek duyarlılık ve özgüllükle tespit edilebildiğini bildiren çalışmalar mevcut. Ancak bunlar genellikle küçük çalışmalardır.
- Kemoterapi alan AML veya MDS hastalarında beta D glukon testinin kandida, fusarium, trichosporon ve aspergillus türlerini içeren kanıtlanmış veya olası fungal enfeksiyonları %63-90 duyarlılık ve >%95 özgüllükle tespit ettiği gösterilmiş.

IDSA Febril Nötropeni Kılavuzu - 2010

- Çoğu hastada pozitif test sonucundan sonra IFI klinik belirtileri ortaya çıkmıştır
- HSCT hastalarında beta D glukon kullanımı ile ilgili veri sınırlıdır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır
- Hemodiyaliz, hemoliz, serum akışkanlığı, hiperlipidemi, bilirubin yüksekliği, immunglobulin ve albumin gibi kan ürünleri kullanımı, bakteriyemi, testin yorumlanmasında karışıklığa neden olabilir.

İnvaziv kandidiyazis

- Mannan Ag
- Anti-mannan Ab
- Enolase
- Arabinitol

- Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012.

Mannan / Anti-mannan

- **Mannan kandida hücre duvar yapısının majör komponentlerinden**
 - **Hücre duvar ağırlığının %7 si**
 - **Mannan cutoff: 0,5 ng/ml**
 - **Anti-mannan Ab: 10 arbitrary units/ml**
- Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012.

Mannan / Anti-mannan

Table 4 Overall pooled values, with 95% CI, of sensitivity, specificity and DOR of Mn, A-Mn and combined Mn/A-Mn testing

	<i>Sensitivity</i> (95% CI)	<i>Specificity</i> (95% CI)	<i>DOR</i> (95% CI)
Mn	0.58 (0.53–0.62)	0.93 (0.91–0.94) ^a	18.6 (12.5–27.7) ^a
A-Mn	0.59 (0.54–0.65) ^b	0.83 (0.79–0.87) ^c	12.1 (7–20.8) ^c
Mn and A-Mn	0.83 (0.79–0.87) ^b	0.86 (0.82–0.90) ^d	57.5 (27.1–122) ^d

- Marchetti O, et al. Bone Marrow Transplant. 2012.

Mannan / Anti-mannan

- Mannan ve Anti-mannan Ab testlerinin duyarlılığı kandida türüne göre de farklılık göstermekte
 - *C. albicans* > *C. glabrata* > *C. Tropicalis*
- Kan kültürü pozitifliğinden 6-7 gün önce pozitif sonuç alınabilmekte
- ECIL-2012 önerisi
 - Kombine kullanım önerilmekte
 - Hepato-splenik kandidiyazis B III
 - İnvaziv candidiazis C II

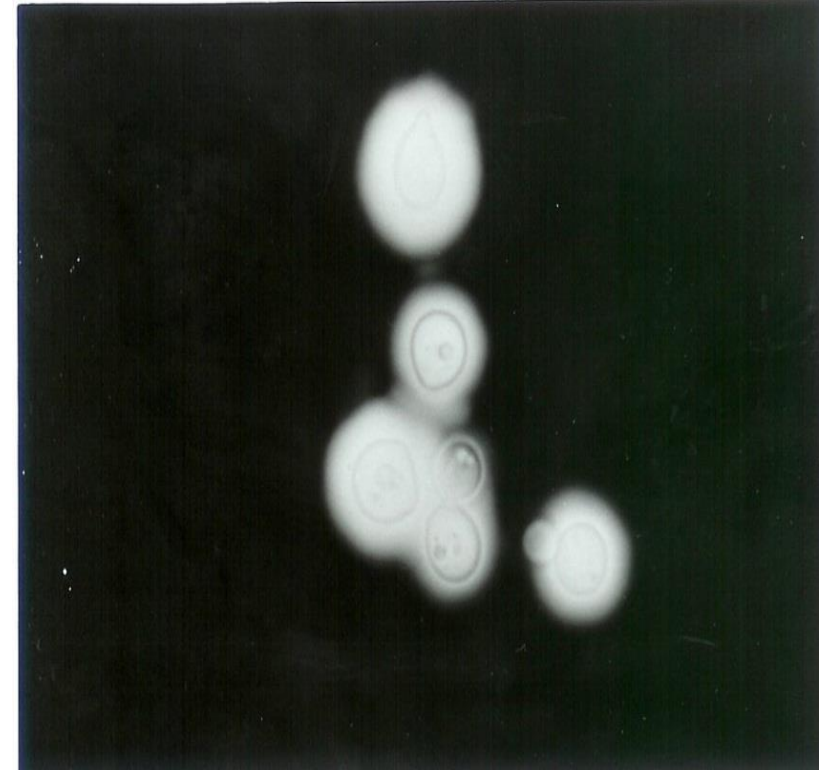
Fujita S, et al. J Med Microbiol 2006; 55: 537–543.

Sendid B, et al. J Clin Microbiol 2003; 41: 4551–4558.

Yera H, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 864–870.

Kriptokok Ag

- *Cryptococcus neoformans*
 - *C neoformans*'ın dört serotipi (A,B,C,D)
- *Cryptococcus albidus*
- Polisakkarit yapıda kapsül antijenin aranması
 - Tüm serotipler için kullanılabilir
 - BOS, serum, BAL
 - Kitler **LA** veya **ELISA** yöntemleri ile çalışmaktadır



Kriptokok Ag

- Latex aglütinasyon ve EIA sonuçları >%90 uyumlu
- Dissemine kriptokokkozis
 - Serum Ag testinin duyarlılığı: %87 özgüllük: %93-100
 - Kan kültürünün duyarlılığı: %42
 - HIV pozitiflerde testin duyarlılığı: %95
 - HIV negatif immüno Kompromize hastalarda duyarlılık: %77
 - Çalışmalar genellikle solid organ transplantlı hastalarda
 - Hemato-onkolojik hastalarda çok az çalışma mevcut

Kriptokok Ag

- Kriptokok menenjitisi
 - BOS
 - Duyarlılık: %97
 - Özgüllük: %93-100
- Pulmoner kriptokok infeksiyonu
 - Duyarlılık: %62
- Latex aglütinasyon testi ile düşük titrelerde yalancı pozitiflik EIA yöntemine göre daha fazla

TEŞEKKÜRLER...