



SOLİD ORGAN TRANSPLANTASYONUNDA SIK KARŞILAŞILAN FUNGAL ENFEKSİYONLAR

Yard. Doç. Dr. Emel AZAK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD.

KLİMİK Aylık Bilimsel Toplantıları, İstanbul, 24 Şubat 2015

Sunum İçeriği

Solid organ transplantasyonunda;

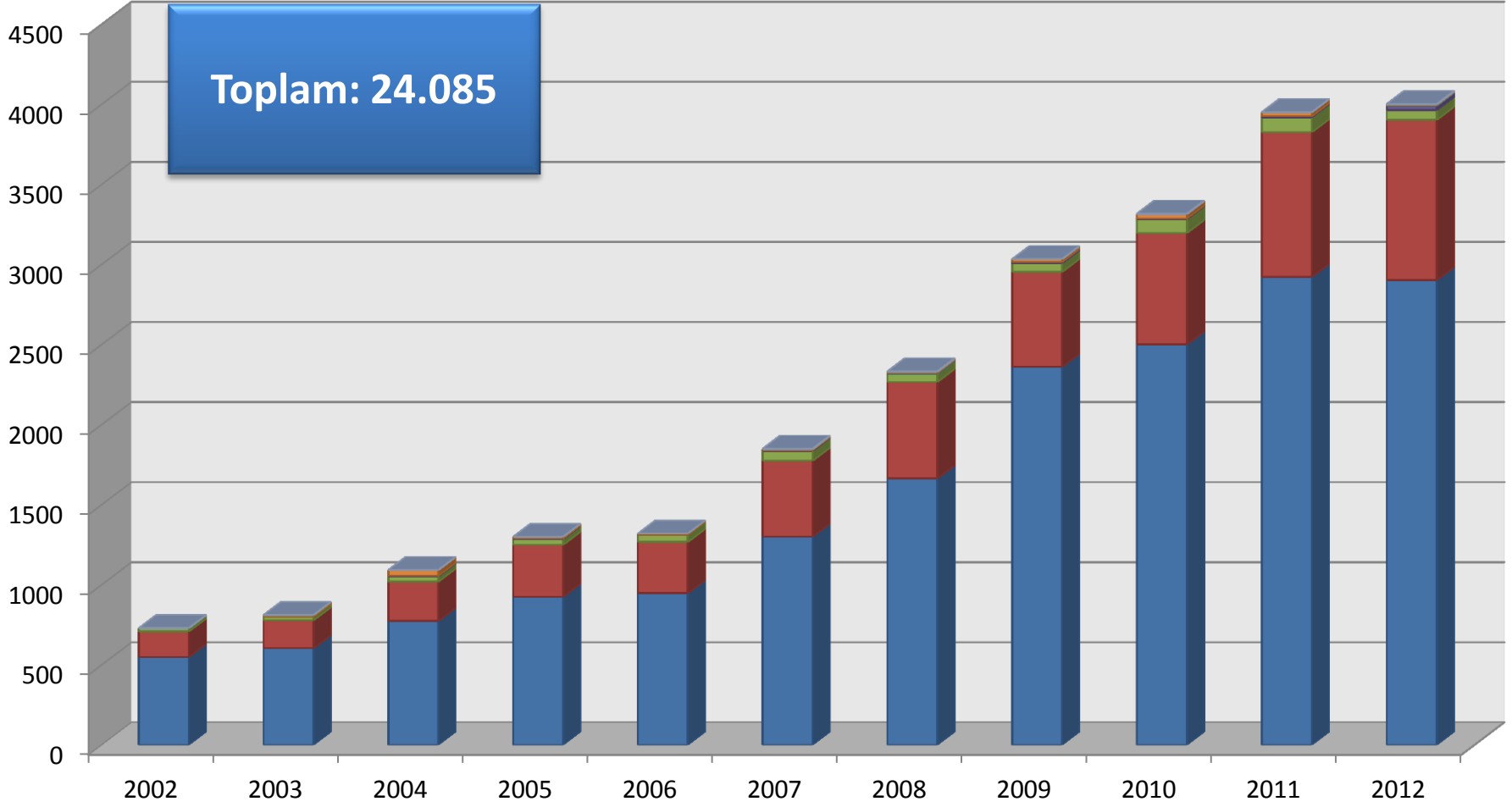
- ✚ En sık görülen fungal enfeksiyonlar
- ✚ İnvaziv fungal enfeksiyon için risk faktörleri
- ✚ En iyi tanı ve takip yöntemleri
- ✚ Profilaksi gereksinimi
- ✚ Antifungal tedavi



Türkiye’de Solid Organ Nakli

■ Böbrek ■ Karaciğer ■ Kalp ■ Akciğer ■ Kalp-Akciğer ■ Pankreas ■ İnce Bağırsak

Toplam: 24.085



Türkiye Organ Nakli Sayıları, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2011, 2012

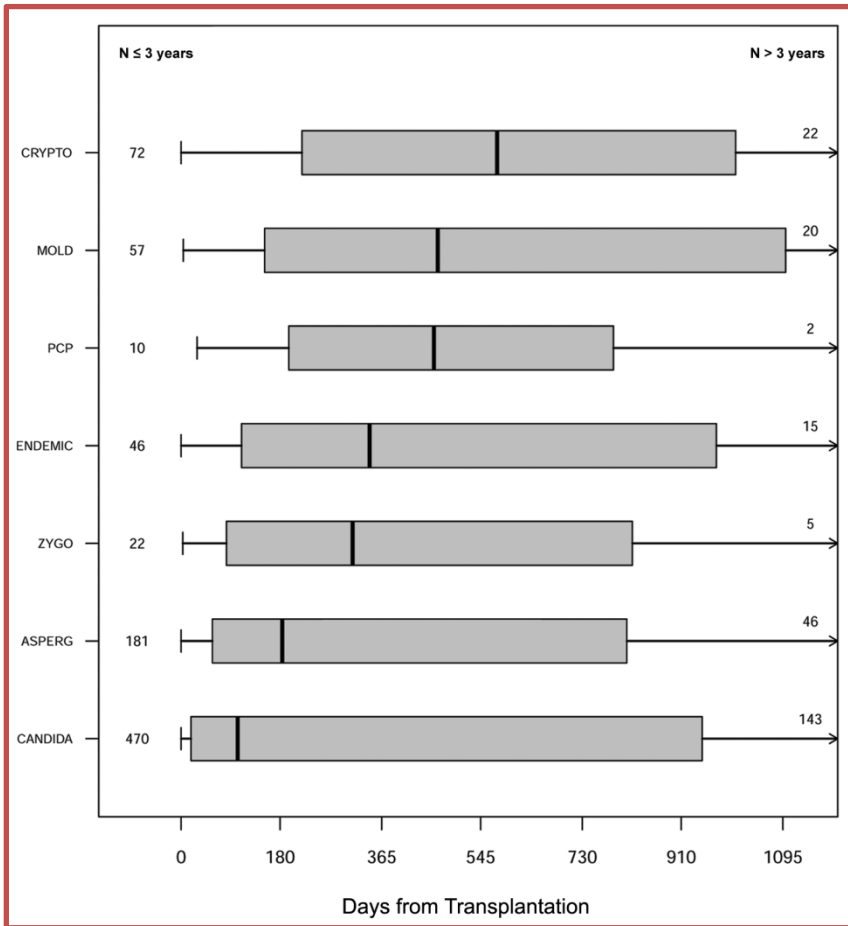
Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET), 2001-2006

Değişken	Sürveyans kohortu	İnsidans kohortu
SOT uygulanan hasta sayısı	1063	633
Transplantasyon tipi		
Karaciğer	339 (31.8)	244 (38.6)
Böbrek	305 (28.8)	150 (23.8)
Akciğer	202 (19.0)	124 (19.6)
Pankreas	109 (10.3)	58 (9.2)
Kalp	91 (8.6)	47 (7.4)
İnce bağırsak	17 (1.6)	9 (1.4)
İnvaziv fungal enfeksiyon (İFE) sayısı	1208	729

SOT - İFE

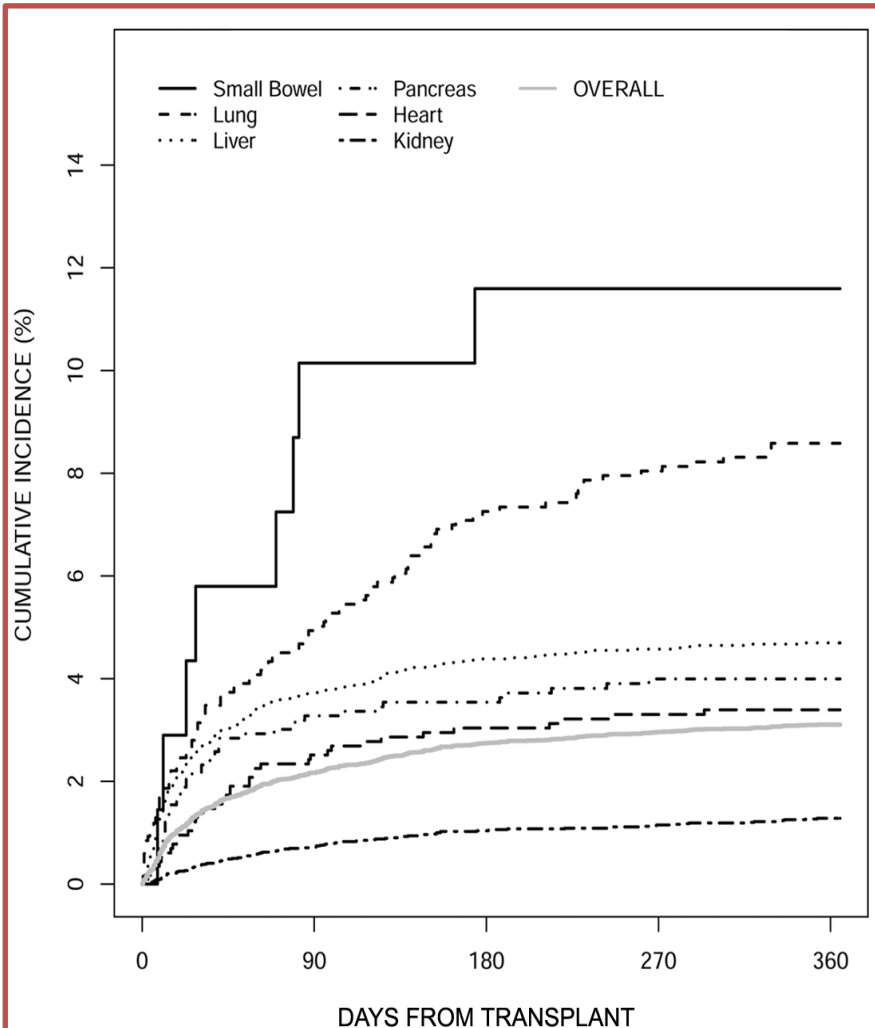
 İnvaziv kandidiyazis	%53
 İnvaziv aspergilloz	%19
 Kriptokokkoz	%8
 Endemik mikozlar	%5
 Zigomikoz	%2

İFE Ortaya Çıkış Zamanı



- Median başlangıç zamanı (gün):
 - Kandidiyazis: 103
 - Aspergilloz: 184
 - Zigomikoz: 312
 - Endemik mikoz: 343
 - Aspergillus dışı küfler için: 467 gün
 - Kriptokokkoz: 575

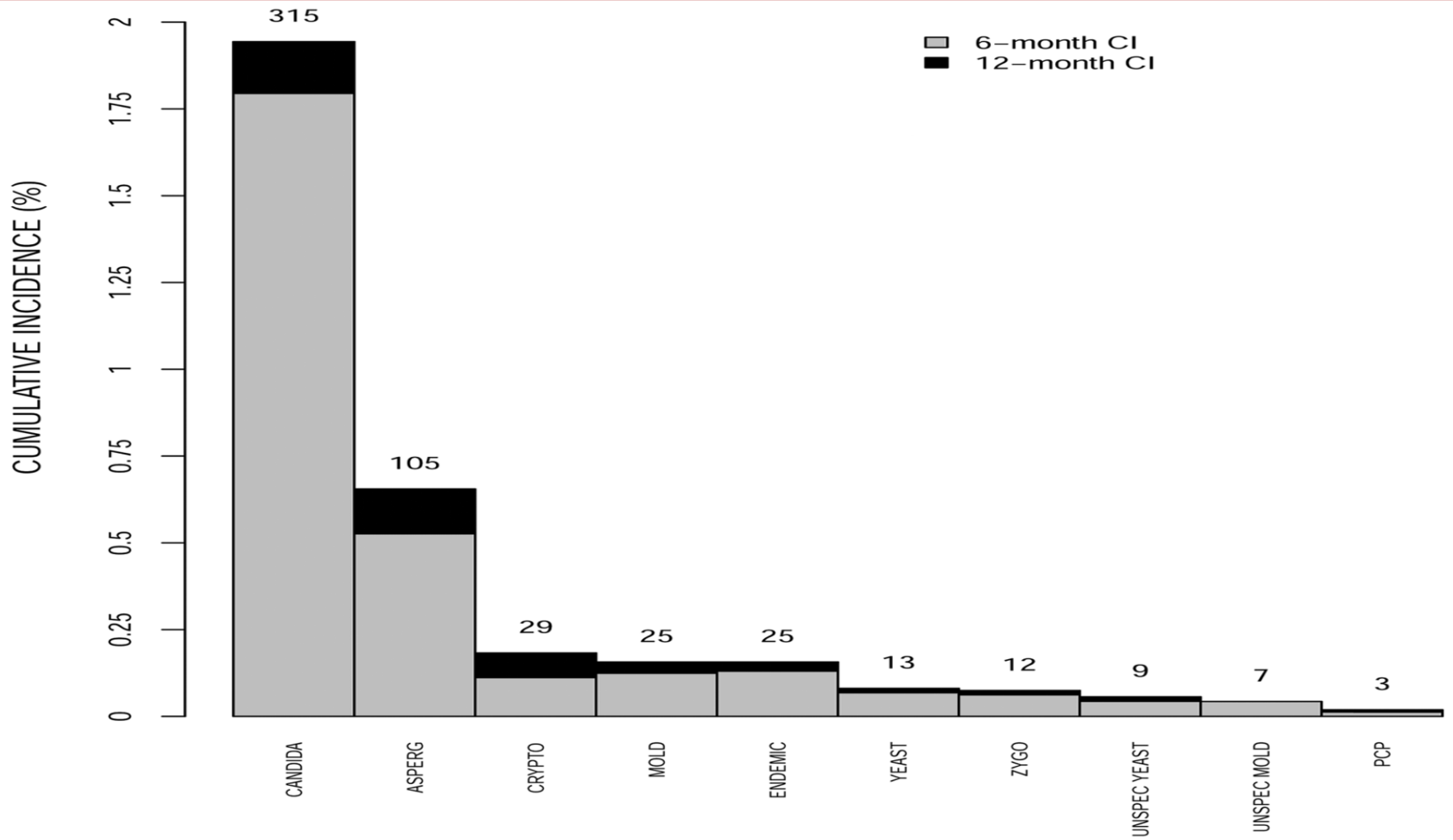
İFE - (TRANSNET), 2001-2006



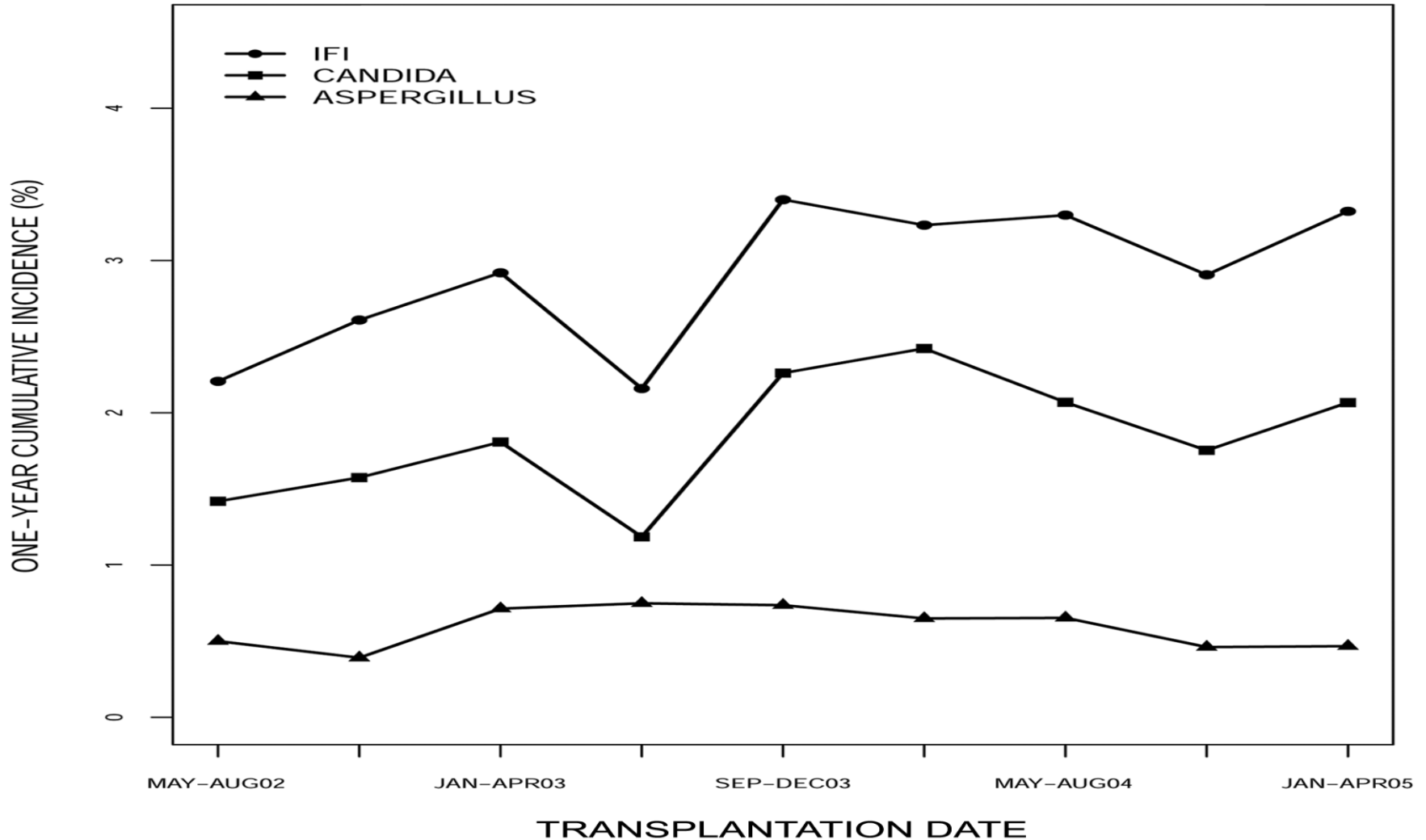
✚ Kümülatif insidans:

- İFE: %1.2-%6.1
- İnce bağırsak: %11.6
- Akciğer ve kalp-akciğer: % 8.6 (0-25.9)
- Karaciğer %4.7 (0-15.5)
- Pankreas ve böbrek-pankreas: %4 (0-20)
- Kalp %3.4
- Böbrek %1.3

IFE - (TRANSNET), 2001-2006



IFE - (TRANSNET), 2001-2006



Sağkalım

- ✚ Enfeksiyon sonrası 12 ay izlemde:
 - İnvaziv aspergilloz: %59
 - Aspergillus dışı küf enfeksiyonları: %61
 - İnvaziv kandidiyazis: %66
 - Kriptokokkoz: %73

İNVAZİV KANDİDİYAZİS



İnvaziv Kandidiyazis

- ✚ En sık
- ✚ 12 aylık kümülatif insidans: %1.9
- ✚ Abdominal SOT (ince bağırsak, pankreas ve karaciğer) daha sık
- ✚ Vakaların çoğu cerrahi sonrası ilk 3 ay
 - Median başlangıç zamanı: 103 gün
- ✚ Giriş yeri
 - Gastrointestinal sistem
 - Damar içi kateterler
 - Üriner sistem
 - Kontamine greft
- ✚ Abdominal SOT (ince bağırsak, pankreas ve karaciğer) daha sık

İnvaziv Kandidiyazis

İnvaziv Fungal Enfeksiyon	Sürveyans Kohortu (TRANSNET)	İnsidans Kohortu (TRANSNET)
İnvaziv kandidiyazis	639 (52.9)	408 (56.0)
<i>Candida albicans</i>	295/639 (46.2)	184/408 (45.1)
<i>Candida glabrata</i>	158/639 (24.8)	98/408 (24.0)
<i>Candida krusei</i>	13/639 (2.0)	11/408 (2.7)
<i>Candida parapsilosis</i>	55/639 (8.6)	35/408 (8.6)
<i>Candida tropicalis</i>	28/639 (4.4)	19/408 (4.7)
<i>Candida lusitaniae</i>	5/639 (0.8)	1/408 (0.3)
Multipl <i>Candida</i> türleri	56/639 (8.8)	36/408 (8.8)
Diğer <i>Candida</i> türleri	4/639 (0.6)	3/408 (0.7)
Tanımlanmamış <i>Candida</i> türleri	25/639 (3.9)	21/408 (5.2)

Tablo 2. Transplant Tipine Göre İnvasif Kandidiyazis İçin Risk Faktörleri

Karaciğer	Yüksek riskli nakil alıcıları: Major: MELD (model for end-stage liver disease) skoru >30 Fulminan karaciğer yetmezliği, tekrar nakil Replasman tedavisi gereken renal yetmezlik Minör: MELD skoru 20-30, bölünmüş, yaşayan donör > 40 ünite kan ürünleri transfüzyonu, koledokojejunostomi (Roux-en-Y) Replasman tedavisi gerektirmeyen renal yetmezlik (CrCl <50 mL/dak) Erken olarak yeniden müdahale Candida türleri ile multifokal kolonizasyon/enfeksiyon
Pankreas	Perfüzyon sonrası pankreatit, akut rejeksiyon Kötü başlangıç allograft fonksiyonu Vasküler tromboz, enterik drenaj, anastomoz problemleri, hemodiyaliz Nakil sonrası laparotomi
İnce bağırsak	Akut rejeksiyon ve kötü başlangıç allograft fonksiyonu, hemodiyaliz, nakil sonrası laparotomi, anastomoz problemleri, aşırı immünosüpresyon
Kalp	Akut rejeksiyon, hemodiyaliz, nakil sonrası tekrar eksplorasyon

İnvaziv Kandidiyazis

Kandida enfeksiyonları

- Kandidemi
- İntraabdominal enfeksiyon (Peritonit, apse)
- Ampiyem
- Üriner sistem enfeksiyonu
- Cerrahi anastomoz enfeksiyonu
- Özofajit

Kandidemi insidansı %4

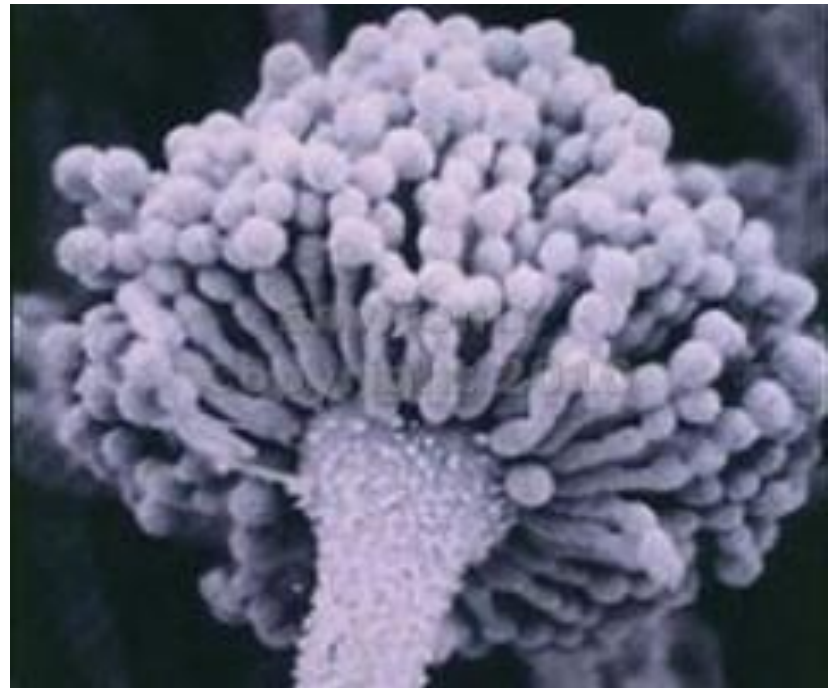
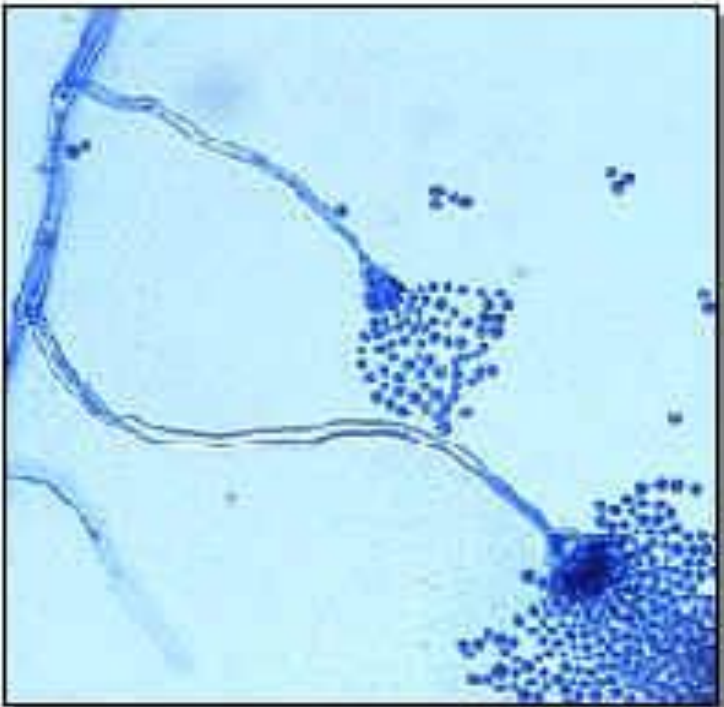
Mortalite: %34

Pappas PG, et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 1101-1111

Moreno A, Am J Transplant 2007; 7: 2579–2586

Silveira FP, American Journal of Transplantation 2013; 13: 220–227

İNVAZİV ASPERGİLLOZ



İnvaziv Aspergilloz

- ✚ İnsidans
 - Amerika % 0.1 - 2.4
 - Avrupa % 0.2 - 3.5
- ✚ Median başlangıç zamanı: 184 gün
- ✚ Akciğer transplantasyonunda en sık
- ✚ Enfeksiyonlar
 - İnvaziv pulmoner hastalık (en sık)
 - İnvaziv trakeobronşit

İnvaziv Aspergilloz

İnvaziv Fungal Enfeksiyon	Sürveyans Kohortu (TRANSNET)	İnsidans Kohortu (TRANSNET)
İnvaziv aspergilloz	227 (18.8)	137 (18.8)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	136/227 (59.9)	82/137 (59.9)
<i>Aspergillus terreus</i>	10/227 (4.4)	6/137 (4.4)
<i>Aspergillus niger</i>	13/227 (5.7)	8/137 (5.8)
<i>Aspergillus flavus</i>	16/227 (7.1)	8/137 (5.8)
Multipl <i>Aspergillus</i> türleri	28/227 (12.3)	19/137 (13.9)
Diğer <i>Aspergillus</i> türleri	8/227 (3.5)	5/137 (3.7)
Tanımlanmamış <i>Aspergillus</i> türleri	16/227 (7.1)	9/137 (6.6)

Tablo 3. Transplant Tipine Göre İnvaziv Aspergilloz İçin Risk Faktörleri

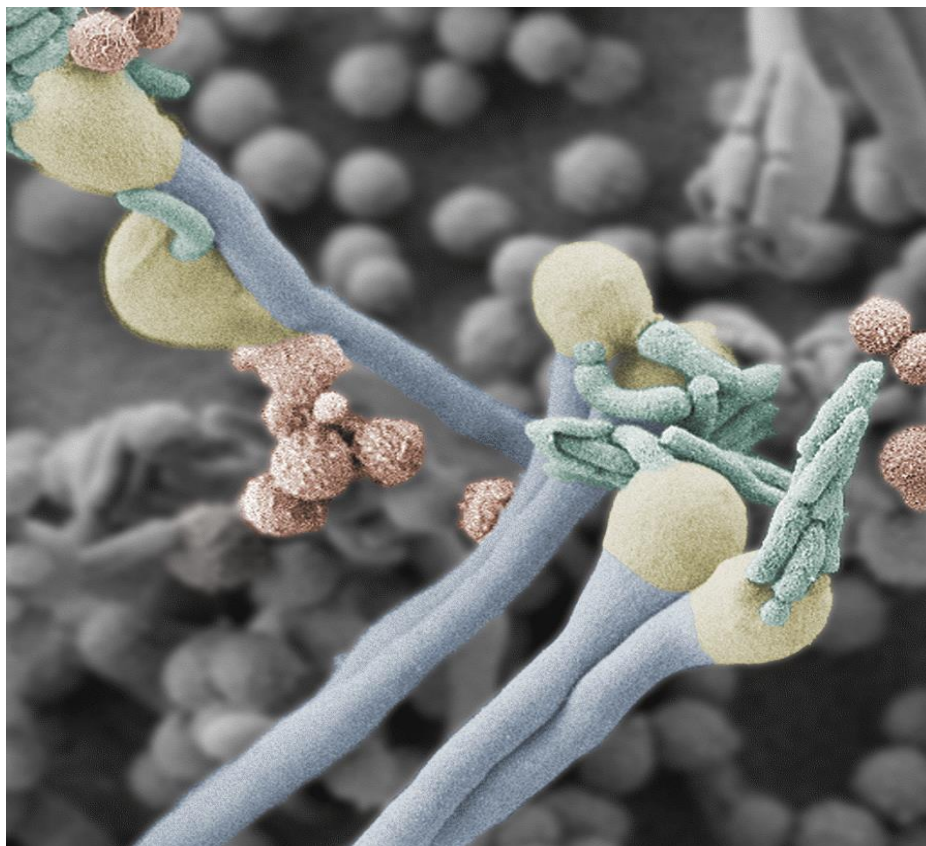
	Erken	Geç (nakil sonrası > 3ay)
Karaciğer	Tekrar nakil Böbrek yetmezliği, özellikle nakil sonrası hemodiyaliz Fulminan karaciğer yetmezliği Komplike cerrahi veya tekrar operasyon	Nakil sonrası üçüncü ayda toplam prednizonun > 6g Nakil sonrası böbrek yetmezliği Nakil sonrası hemodiyaliz Lökopeni (<500/mm ³) Kronik greft disfonksiyonu
Akciğer	Bronş anastomoz iskemisi veya bronşial stent yerleştirme Akut rejeksiyon Tek akciğer nakli Nakil sonrası ilk yıl süresince veya öncesi <i>Aspergillus</i> spp. kolonizasyonu	Kronik greft disfonksiyonu
Kalp	<i>Solunum sisteminin Aspergillus</i> spp. kolonizasyonu Tekrar operasyon Nakil sonrası hemodiyaliz Hipogamaglobulinemi (IgG < 400 mg/dl)	YBÜ'ne tekrar giriş Böbrek nakli > 2 akut rejeksiyon atağı
Böbrek	Greft kaybı ve hemodiyaliz Nakil sonrası hemodiyaliz Uzun süre yüksek doz steroid	

CMV enfeksiyonu
Aşırı immünosüpresyon

İnvaziv Aspergilloz

- ✚ Mortalite %51
- ✚ İnvaziv pulmoner hastalık.....% 67- 82
- ✚ İnvaziv trakeobronşit%25

İNVAZİV KRİPTOKOKKOZ



İnvaziv Kriptokokkoz

- ✚ Üçüncü sıklıkta, insidans % 0-1.5
 - İnsidans böbrek ve kalp naklinde daha yüksek
- ✚ Median başlangıç zamanı: 575 gün (16-21 ay)
- ✚ Enfeksiyonlar
 - Dissemine hastalık
 - Akciğer tutulumu
 - SSS tutulumu
 - Kriptokoksemi

İnvaziv Kriptokokkoz

- ✚ Dissemine kriptokokkoz için risk faktörü:
 - Yüksek doz kortikosteroidik kullanımı
 - Monoklonal antikor (Alemtuzumab, infliximab) kullanımı
- Mortalite %14-27

Aspergillus Dışı Filamentöz Mantarlar

✚ Mukorlar

✚ *Fusarium*

✚ *Scedosporium*

✚ *Phaeohyphomycosis*

İFE - Tanı

- Klinik
- Radyolojik
- Konvansiyel yöntemler
 - Mikroskopik inceleme
 - Kültür
- Yeni tanısal yöntemler
 - Mannnan ve antimannan antikorları
 - Galaktomannan (GM)
 - 1,3 beta-D-glukan (BDG)
 - PZR
 - MALDI-TOF
 - PET

Konvansiyel Yöntemler

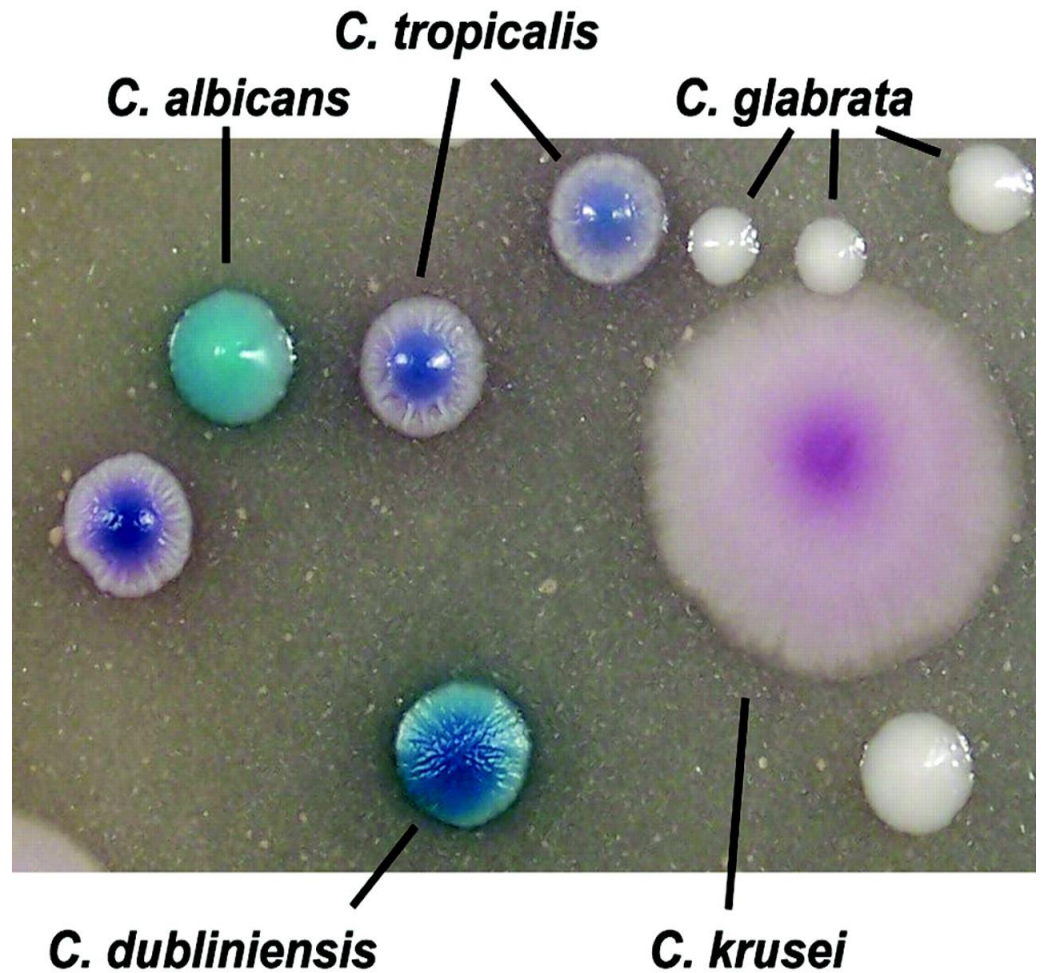
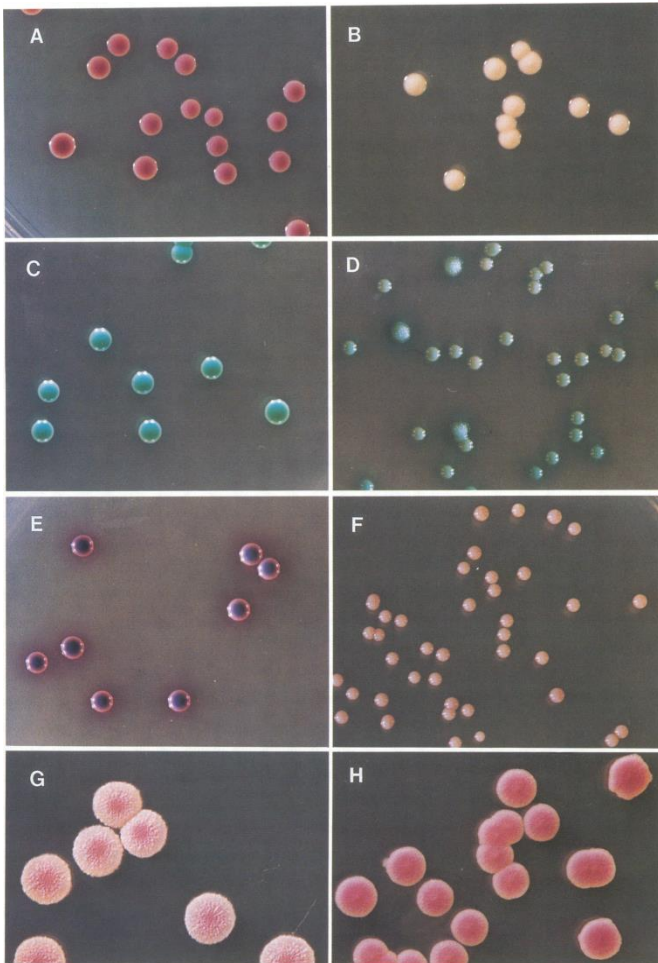
✚ Mikroskopik inceleme

- Histopatolojik örnek
 - Grocott - Gomori methenamine silver
 - Periodic acid Schiff (PAS) ile boyama
 - Mümkünse taze bakıda floresan boyalar

✚ Kültür

- Kan kültürü
 - *Candida* tespitinde duyarlılık %50-75
- Diğer örnekler (steril vucut sıvıları, doku)
 - Solunum yolu örnekleri kültüründe invaziv aspergilloz tanısı kolonizasyon/kontaminasyon nedeniyle düşük PD
 - Kalp nakli alıcılarında solunum örneklerinde *A. fumigatus* izolasyonu İA için yüksek PD

CHROMagar Candida



Comparison of In Vitro Susceptibility Characteristics of *Candida*
Species from Cases of Invasive Candidiasis **in Solid Organ and
Stem Cell Transplant Recipients**: Transplant-Associated
Infections Surveillance Network (TRANSNET),
2001 to 2006

Tablo 5 . *Candida* türlerinde antifungal direnç (%)

Tür	FLU	VOR	İTR	POS	KASP	AMB
Tüm türler (383)	16	3	17	0	0	0
<i>C. albicans</i> (154)	1	1	2	0	0	0
<i>C. glabrata</i> (119)	23	8	52	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i> (48)	0	0	0	0	0	0
<i>C. krusei</i> (32)	100	0	0	0	0	0
<i>C. tropicalis</i> (21)	5	5	5	0	0	0

Yeni tanısal yöntemler

Mannan ve antimannan antikorları

- Serum örneklerinde *Candida* spp için spesifik
- Seri tespitleri gerekli
- Kan kültürüne göre 6 gün daha erken tespit
- Duyarlılık: % 80
- Özgüllük: % 85
- NPD >%85

RESEARCH

Open Access

The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia

Małgorzata Mikulska^{1*}, Thierry Calandra², Maurizio Sanguinetti³, Daniel Poulain⁴, Claudio Viscoli⁵,
the Third European Conference on Infections in Leukemia Group

- ✚ Normal bireylerde *Candida* antikor pozitifliği olabilir
- ✚ Yalancı pozitiflik (yüzeyel kolonizasyon) ve
- ✚ Yalancı negatiflik (immün kompromizelerde)

Pozitif test	Duyarlılık	Özgüllük
Mannan antijen	%58	%93
AntiMannan	%59	%83
Mn ve AntiMn birlikte	%83	%86

Yeni tanısal yöntemler

1,3 beta-D-glukan (BDG)

- *Zygomycetes* ve *Cryptococcus* türü dışındaki mantarların hücre duvar elemanı
- Panfungal tanı koydurucu, haftada iki kez, seri tespit
- Duyarlılık: %65, Özgüllük: %80, NPD: %85 (cut-off: 80pg/mL)
- Transplant alıcılarında invaziv kandidiyazis için;
 - Duyarlılık: %56, Özgüllük: %73
- Akciğer transplant alıcılarında İFE için;
 - Duyarlılık: % 64, Özgüllük: %9 (cut-off: 60pg/mL)
- Yanlış pozitiflik:
 - *P. aeruginosa* bakteriyemisi
 - Fungus derive antibiyotik, IVIG, albümin kullanımı

Yeni tanısal yöntemler

Galaktomannan (GM)

- Aspergillus türlerinde hücre duvar elemanı
- Serum GM, BAL GM
- SOT alıcılarında Serum GM duyarlılık % 30-56
- SOT alıcılarında BAL-GM

Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
0.5	60	95
>1	100	91

- Transplant hastalarında beta laktam profilaksisi yanlış pozitiflik
- SOT alıcılarında GM ilgili çalışmalar sınırlı
- SOT'da rutin tanı ve tedavi izleminde önerilmiyor

Husain S, Transplantation 2007; 83: 1330–1336

Clancy CJ, J Clin Microbiol 2007; 45: 1759–1765

Cuenca-Estrella M, Clin Microbiol Infect 2012; 18 (suppl 7): 9–18

Yeni tanısal yöntemler

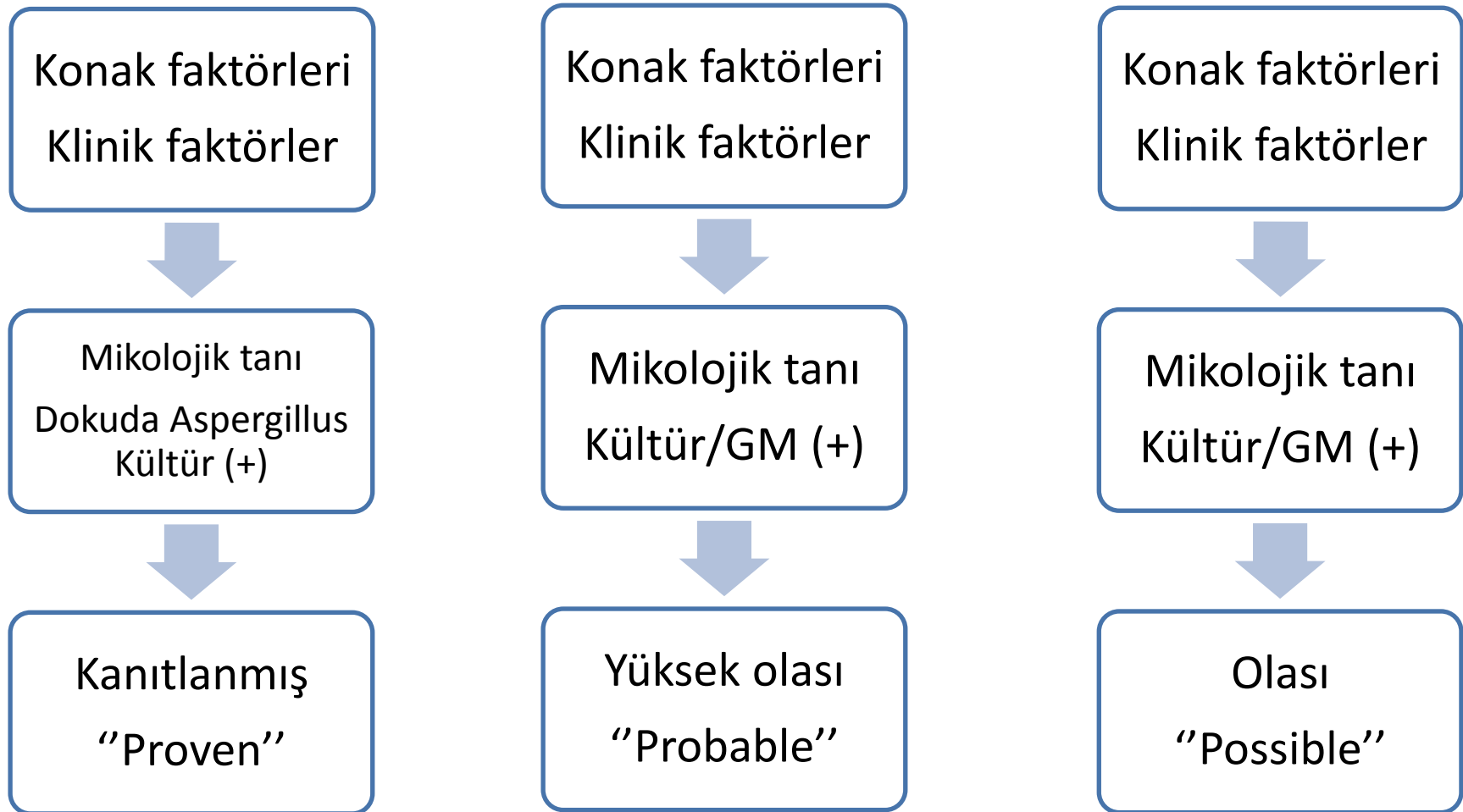


PZR

- Kan, doku, BAL örnekleri
- Transplantasyon hastalarında invaziv kandidiyazis için
 - Duyarlılık: % 80, Özgüllük: %70
- BAL pan-Aspergillus PZR ile invaziv aspergilloz tanısı
 - Duyarlılık: % 100, Özgüllük: %88
- EORTC/MSG mikrobiyolojik kriterleri PZR içermiyor
- ISHTL (International Society for Heart and Lung) **akciğer/kalp** transplantasyon alıcılarında IFE tanısında radyolojik görüntüleme ile birlikte öneriyor
- Standardizasyon sorunu
 - SOT'da rutin olarak tanı ve tedavi izleminde önerilmiyor

İA- MSG/EORTC Tanı Kriterleri

The Mycoses Study Group (MSG) and the European Organization for Research and Treatment (EORTC) recently updated the definitions of fungal infections in immunocompromised hosts



Konak faktörleri

- Solid organ alıcıları
- Herediter immünyetmezlikler
- Konnektif doku bozuklukları
- İmmünsüpresif tedavi alanlar
 - Kortikosteroidler
 - T hücre baskılayıcıları (kalsinörin inhibitörleri)
 - Anti-TNF- α
 - Anti-lenfosit antikorları
 - Pürin analogları

Klinik Faktörler

- ✚ Alt solunum yollarının fungal hastalığı
 - BT’de 3 bulgudan birinin mevcut olması
 - Dens, iyi çevrelenmiş lezyon(lar), halo bulgusu var/yok,
 - Air-crescent sign,
 - Kavite
- ✚ Trakeobronşit
 - Bronkoskopik olarak; ülser, nodül, psödomembran, plak veya eskar
- ✚ Sinonazal enfeksiyon
 - Görüntülemede sinüzit + 3 bulgudan birinin varlığı
 - Akut lokalize ağrı (göze vuran ağrı dahil)
 - Siyah eskarlı nazal ülser
 - Paranasal sinüsden kemiğe uzanım, orbitaya yayılım dahil

“Proven” Kanıtlanmış İFD Kriterleri

- ✚ Steril vücut sıvılarında mikroskopik analiz
 - Histopatolojik, sitopatolojik veya direkt mikroskopik analiz ile hif, maya , doku invazyonu,
- ✚ Steril dokuda kültür
 - Klinik ve radyolojik olarak normal olmayan dokudan küf veya “siyah maya” üretmek
- ✚ BAL, idrar, sinüs materyali hariç,
- ✚ 24 saatten kısa süre önce yerleştirilmiş drenler dahil maya üretmek
- ✚ Kan kültüründe küf (örn. *Fusarium* türleri) veya maya (örn, *Cryptococcus* or *Candida* türleri) veya maya benzeri fungus (örn, *Trichosporon* türleri) üretilmesi
 - Aspergillus hemen daima kontaminasyon
- ✚ Serolojik Testler: BOS’da kriptokokal antijen testi dissemine kriptokokoz

ISHLT CONSENSUS STATEMENTS

**The Journal of
Heart and Lung
Transplantation**

*A 2010 working formulation for the standardization of definitions of infections in
cardiothoracic transplant recipients*

Shahid Husain, MD, MS, Martha L. Mooney, MD, MS, FACP, Lara Danziger-Isakov, MD, MPH, Frauke Mattner, MD, PhD, Nina Singh, MD, Robin Avery, MD, FIDSA, Michael Ison, MD, MS, Atul Humar, MD, MSc, Robert F. Padera, MD, PhD, Leo P. Lawler, MD, FRCR, Andy Fisher, PhD, FRCP, Richard J. Drew, MD, Kate F. Gould, MBBS, MRCP, FRCP, Amparo Sole, MD, PhD, Sean Studer, MD, MSc, Patricia Munoz, MD, Lianne G. Singer, MD, FRCPC, Margaret Hannan, MD, FRCP, FRCPath

The Journal of Heart and Lung Transplantation
Volume 30, Issue 4, Pages 361-374 (April 2011)

Tablo 6. Kardiyotorasik TRANSPLANT ALICILARINDA FUNGAL PNÖMONİ

Pnömoni	Semptom/bulgular	Radyoloji	Laboratuvar
Kanıtlanmış: Histoloji k (biyopsi de fungal hifler veya psödohifler ile parankimal invazyon) veya TEK BAŞINA steril dokudan pozitif kültür; veya semptom/bulgular + radioloji + laboratuvar Yüksek olası: semptom/bulgular + radioloji + laboratuvar + negatif histoloji	Aşağıdakilerden en az biri: • Ateş $>38^{\circ}\text{C}$ veya hipotermi $<36.5^{\circ}\text{C}$ ile diğer nedenler yok • Lökopeni ($<4,000$ WBC/mm³) veya lökositoz ($\geq 12,000$ WBC/mm³) • Yeni başlangıçlı pürülan balgam veya • Balgamın veya solunum aspirat örneklerinin miktarının veya karakterinin değişimi • Yeni başlangıçlı veya kötüleşen öksürük, dispne, taşipne, raller veya bronşial solunum sesleri • Oksijenizasyonun kötüleşmesi (O_2 desaturasyon, $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 240$, artmış oksijen gereksinimi veya artmış ventilasyon bağımlılığı • Plevral efüzyon	Akciğer grafisi: • Yeni veya ilerleyici ve persistan infiltratlar • Konsolidasyon • Kavitasyon • Nodüller Veya BR ile aşağıdakilerden en az biri: • Yeni veya ilerleyici ve persistan infiltratlar • Konsolidasyon • Kavitasyon • Nodüller	Küf mantarları için BAL/kan tek pozitif kültür veya tek pozitif PZR veya BAL'da pozitif GM; veya en az iki kez pozitif balgam kültürü/PZR fungal patojen (<i>Candida</i> türleri hariç)

Tablo 7. Kardiyotorasik Transplant Alıcılarında Fungal Trakeobronşit

Trakeobronşit	Semptom/bulgular	Radyoloji	Laboratuvar
Kanıtlanmış: Histoloji (biyopside hif veya psödohiflerin görülmesi) Veya TEK BAŞINA steril dokudan pozitif kültür; veya semptom/bulgular + radioloji + laboratuvar	Aşağıdakilerden en az biri: • Yeni başlangıçlı pürülan balgam Veya karakterinin değişimi veya balgam/solunum aspirat miktarının değişimi • Yeni başlangıçlı veya kötüleşen öksürük, dispne, taşipne bronşial solunum sesleri VE bir veya daha fazla endobronşial lezyonlar (eritem, ülserasyon, nekroz endobronşial stent yerinde psödomembran) invaziv parankima hastalık kanıtı olmayacak	Akciğer grafisinde olmayacak: • Yeni veya ilerleyici ve persistan infiltratlar • Konsolidasyon • Kavitasyon • Nodüller Veya BR ile aşağıdakilerden en az biri: • Yeni veya ilerleyici ve persistan infiltratlar • Konsolidasyon • Kavitasyon • Nodüller	BAL tek pozitif kültür veya tek pozitif PZR veya GM pozitifliği BAL'da veya balgamda en az iki kez kültür veya PZR pozitifliği (<i>Candida</i> türleri hariç)

Tablo 8. Akciğer Transplant Alıcılarında Fungal Bronşial Anastomoz Enfeksiyonu

Bronşial anastomoz enfeksiyonu	Semptom/bulgular	Radyoloji	Laboratuvar
Bronchial anastomotic infection Kanıtlanmış: Histoloji (biyopside hif veya psödohiflerin görülmesi) Veya TEK BAŞINA steril dokudan pozitif kültür; veya semptom/bulgular + radioloji + laboratuvar Yüksek olası: semptom/bulgular + radioloji + laboratuvar + negatif histoloji	Aşağıdakilerden en az biri: - Yeni başlangıçlı pürülan balgam Veya karakterinin değişimi veya balgam/solunum aspirat miktarının değişimi - Yeni başlangıçlı veya kötüleşen öksürük, dispne, taşipne bronşial solunum sesleri VE endobronşial lezyonlar anastomoz yerine sınırlı akciğer parankimi ve bronşial ağacın diğer kısımlarında klinik veya histolojik tutulum yok	Akciğer grafisinde olmayacak: - Yeni veya ilerleyici ve persistan infiltratlar - Konsolidasyon - Kavitasyon - Nodüller Veya BR ile aşağıdakilerden en az biri: - Yeni veya ilerleyici ve persistan infiltratlar - Konsolidasyon - Kavitasyon - Nodüller	BAL tek pozitif kültür veya tek pozitif PZR veya GM pozitifliği BAL’da veya balgamda en az iki kez kültür veya PZR pozitifliği (<i>Candida</i> türleri hariç)

Tablo 9. Kardiyotorasik Transplant Alıcılarında Fungal Kolonizasyon

Sendrom	Semptom/bulgular	Radyoloji	Laboratuvar
Kolonizasyon	Aşağıdakilerin YOKLUĞU: • Ateş >38°C veya hipotermi <36.5°C ile diğer nedenler yok • Lökopeni (<4,000 WBC/mm³) veya lökositoz (≥12,000 WBC/mm³) • Yeni başlangıçlı pürülan balgam veya • Balgamın veya solunum aspirat örneklerinin miktarının veya karakterinin değişimi • Yeni başlangıçlı veya kötüleşen öksürük, dispne, taşipne, raller veya bronşial solunum sesleri VE solunum mukozasının normal görünümü veya endobronşial lezyonların yokluğu veya histolojik veya klinik invaziv parankimal hastalığın yokluğu	Akciğer grafisinde olmayacak: • Yeni veya ilerleyici ve persistan infiltratlar • Konsolidasyon • Kavitasyon • Nodüller Veya BR ile aşağıdakilerden en az biri: • Yeni veya ilerleyici ve persistan infiltratlar • Konsolidasyon • Kavitasyon • Nodüller	Küf mantarları için BAL/kan tek pozitif kültür veya tek pozitif PZR veya BAL'da pozitif GM; veya en az iki kez pozitif balgam kültürü/PZR fungal patojen (<i>Candida</i> türleri hariç)

25 Karaciğer transplant alıcısında İA radyolojik bulguları

Radyolojik bulgular	Hasta sayısı (%)
Nodüller ($\pm$ halo bulgusu)	16 (64)
Kitle	9 (36)
Yamalı konsolidasyon	5 (20)
Tomurcuklanan ağaç görünümü	3 (12)
Halo bulgusu (bir nodül ile nodül çevresi buzlu cam opasite)	20 (80)
Hipodens	17 (68)
Kaviter lezyon	17 (68)
Hava hilal işareti	5 (20)
Hava bronkogramı	3 (12)
Plevral efüzyon	9 (36)

A)



B)

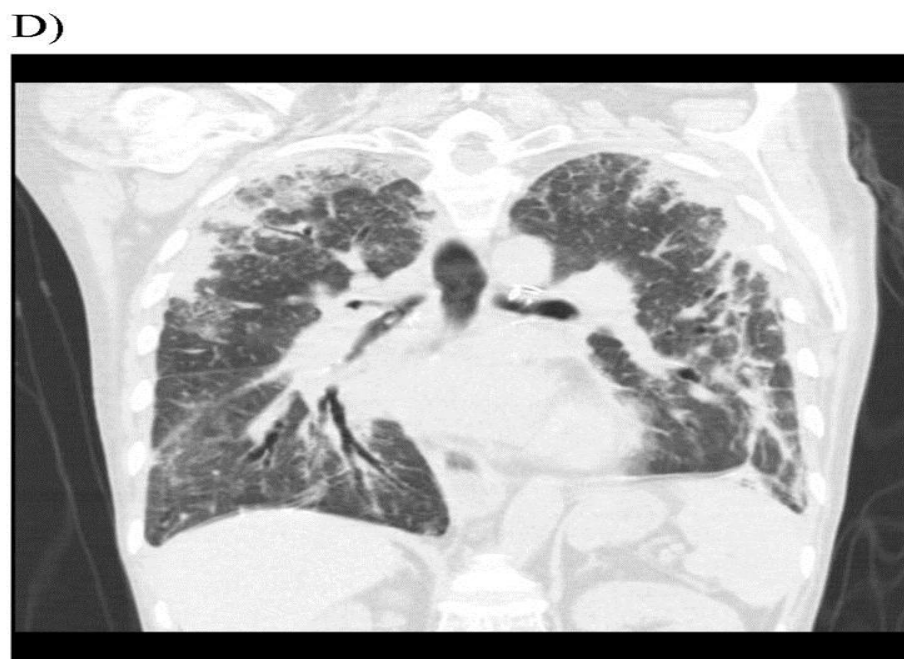
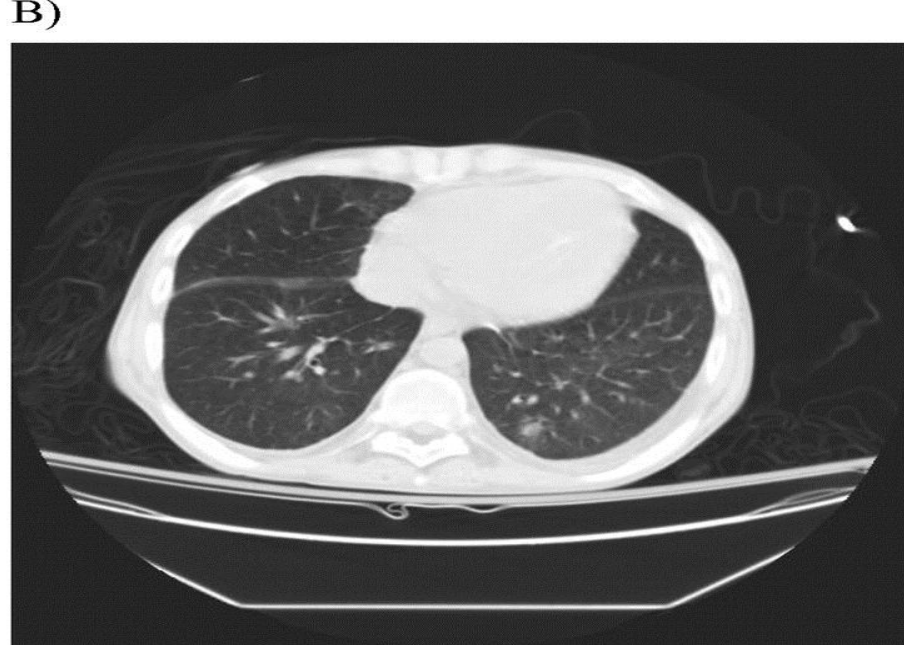
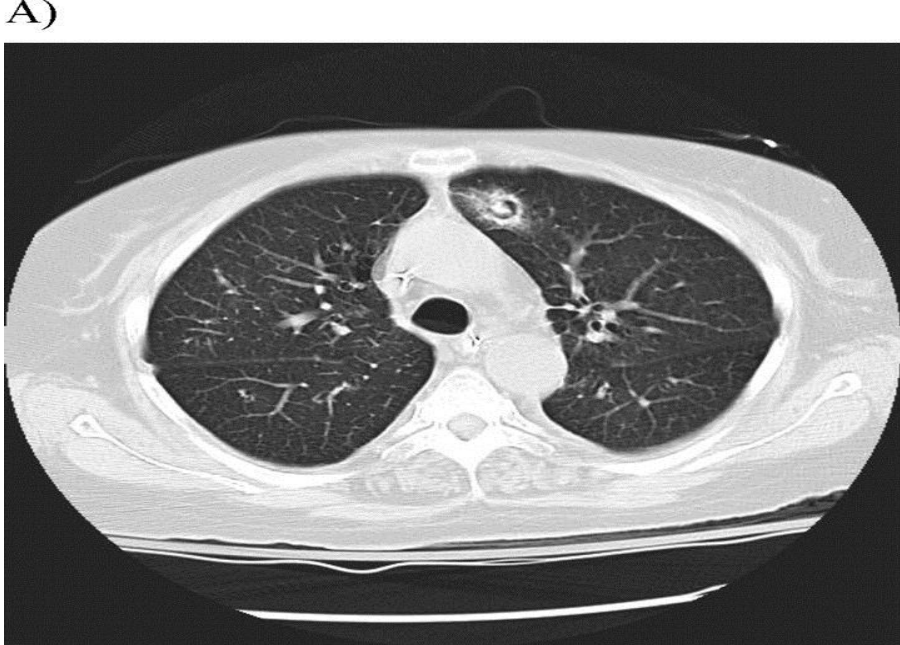


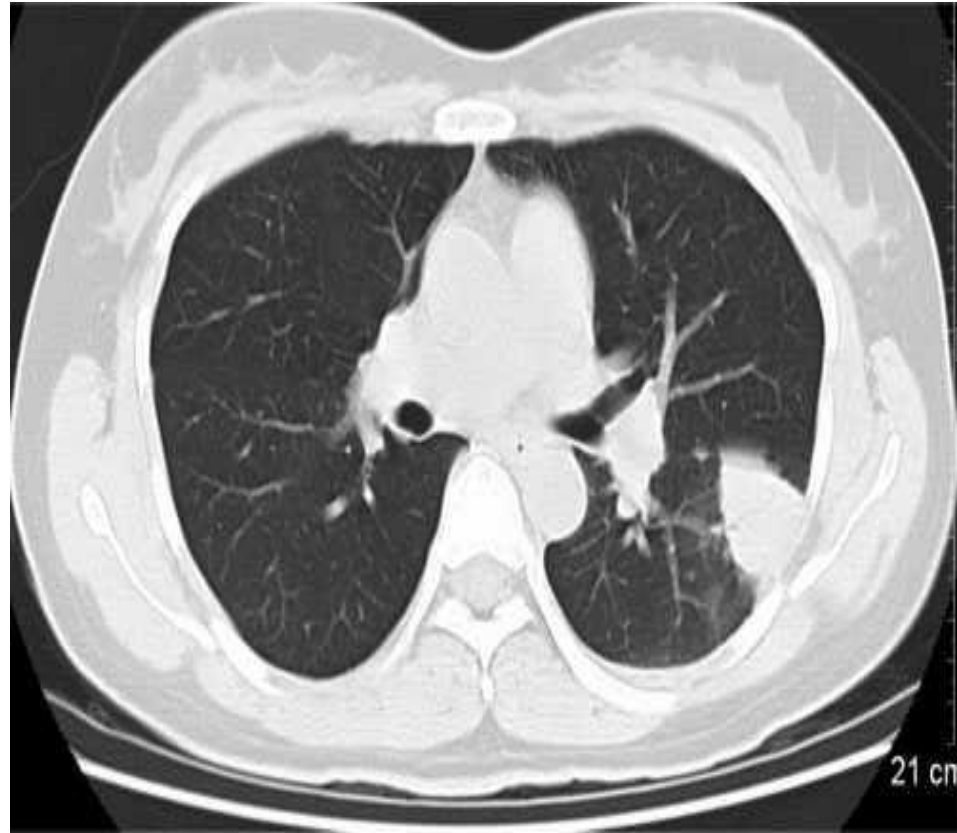
C)



D)









Kriptokok Antijen Testi

✚ SOT alıcılarında kriptokok enfeksiyonlarının tanısında;

- Beyin omurilik sıvısı
- Serum
- BAL

} Duyarlılık % 80
Özgüllük %90

Tedavi

- ✚ Profilaksi

- ✚ Amprik tedavi

- ✚ Kanıtlanmış etkene yönelik tedavi

Antifungal Profilaksi - SOT

Nakil tipi	Hedef populasyon	Antifungal	Süre
Böbrek	Önerilmiyor (B–III)		
Karaciğer	Yüksek riskli nakil alıcıları: Major: MELD (model for end-stage liver disease) skoru >30, Fulminan karaciğer yetmezliği, tekrar nakil Replasman tedavisi gereken renal yetmezlik Minör: MELD skoru 20-30, bölünmüş, yaşayan donör > 40 ünite transfüzyon kan ürünleri, koledokojejunostomi (Roux-en-Y) Replasman tedavisi gerektirmeyen renal yetmezlik (CrCl <50 mL/dak) Erken olarak yeniden müdahale Candida türleri ile multifokal kolonizasyon/enfeksiyon	Bir veya iki minör kriter varsa: Mikafungin (A–II) Kaspofungin (A–II) Lip-AB IV (A–II) AB lipid kompleks IV (A–II) Anidulafungin (B–III)	2–4 hafta veya risk faktörleri düzelinceye kadar

Antifungal Profilaksi - SOT

Nakil tipi	Hedef populasyon	Antifungal	Süre
Pankreas	Tüm alıcılar	Flukonazol (A–III)	En az 1–2 hafta
Pankreas- Böbrek	Yüksek risli pankreas nakil alıcıları: Enterik drenaj Hemodiyaliz, Cr CL<50 ml/dak Akut rejeksiyon ve kötü başlangıç allogreft fonksiyonu Nakil sonrası laparotomi Vasküler tromboz Perfüzyon sonrası pankreatit Anastomoz problemleri	Caspofungina (A–III) Mikafungin (A–III) Anidulafungin (A–III) Lip-AB IV (A–III)	Risk faktörlerinin varlığı ile tespit
İnce bağırsak	Tüm hastalar Yüksek riskli nakil alıcıları: Akut rejeksiyon ve kötü başlangıç allogreft fonksiyonu, hemodiyaliz, nakil sonrası laparotomi, anastomoz problemleri, aşırı-immunosuppression	Flukonazol (A–III) Lip-AB IV (A–III) Kaspofungin (A–III) Mikafungin (A–III) Anidulafungin (A–III) AB lipid kompleks IV (A–III)	3–4 hafta veya Anastomoz iyileşmesine ve rejeksiyon yokluğuna kadar Yüksek riskli nakil alıcıları: Risk faktörlerinin varlığı ile tespit Anastomoz iyileşmesine ve rejeksiyon yokluğuna kadar

Antifungal Profilaksi - SOT

Nakil tipi	Hedef populasyon	Antifungal	Süre
Akciğer Akciğer- kalp	Tüm alıcılar Önerilen strateji veya Profilaksi klavuz eşliğinde Alemtuzumab ile indüksiyon veya Timoglobulin Akut rajesiyon Tek akciğer nakli Nakil öncesi veya nakil sonrası ilk yıl süresince <i>Aspergillus</i> spp. kolonizasyon Kazanılmış hipogammaglobulinemi (IgG <400 mg/dL)	Nebulize Lip-AB 25 mg (A–II) Bronşial sutür iyileşene kadar: 3 kez/hafta 2 - 6 ay: 1 kez/hafta >6 ay: 1 kez/ 2 hafta Profilaksi klavuz eşliğinde: 25 mg yükleme haftada 3 kez 2 hafta için, sonra haftada 1 kez Vorikonazol (B–II) PO. Yükleme 400 mg q12 h, sonra 200 mg q12 h	Nebulize Lip-AB: tanımlanmamış veya en az 12 m veya Profilaksi klavuz eşliğinde: Risk faktörlerinin varlığı ile tespit Vorikonazol: Risk faktörlerinin varlığı ile tespit, en az 4 m

Antifungal Profilaksi - SOT

Nakil tipi	Hedef populasyon	Antifungal	Süre
Kalp	Profilaksi önerilmiyor Yüksek riskli kalp nakil alıcıları: Akut rejeksiyon, hemodiyaliz, transplantasyon sonrası tekrar eksplorasyon <i>Aspergillus</i> spp. ile havayolu kolonizasyonu CMV enfeksiyonu	Itrakonazol (A-II) Vorikonazol (B-III) Posakonazol (B-III) Ekinokandinler (B-III)	En az 3 ay
Geç İA	Geç İA yüksek risk: Kronik rejeksiyon Allogreft disfonksiyonu VHC nedeniyle (karaciğer nakilli) Hemodiyaliz	Nebulize Lip-AB (A-III) 25 mg yükleme haftada 3 kez 2 hafta için, sonra haftada 1 kez Nebulize Amfoterisin B lipid kompleks (B-III) 2 hafta aftada 2 gün yükleme, sonra 50 mg haftada bir kez Vorikonazol (B-III)	Risk faktörlerinin varlığı ile tespit

Ampirik Tedavi

- ✚ Kriterler iyi belirlenmemiştir
- ✚ Klinik şüphe, serolojik göstergeler ve/veya non steril alanlardan alınan kültürlerin ön verilerine dayandırılmalıdır.
- ✚ İnvaziv kandidiyaziste
 - ✚ Ciddi hastalık tablosu
 - ✚ İnvaziv fungal enfeksiyon riski
 - ✚ Ateşin başka bir nedenle açıklanamadığı hastalarda düşünülmeli
- ✚ İnvaziv fungal enfeksiyonu gösteren bulgular olmadıkça SOT alıcılarında *Aspergillus* için ampirik tedavi önerilmez

Şüpheli İnvaziv Kandidiyazis Kriterleri

- ✚ Geniş spektrumlu antibiyotiğe rağmen >96 saat süren >38 derece ateş
- ✚ Ateşin başka bir sebebe bağlanamaması
- ✚ Bağlantısız 2 bölgeden aynı *Candida*'nın izole edilmesi (steril/non steril)
- ✚ Spesifik risk faktörlerinin varlığı
- ✚ Klinik veya radyolojik şüphe ve/veya serumda β -D-glukan tespiti

İnvaziv Kandidiyazis Tedavisi

Kandidemi	İlk seçenek	Alternatif	Açıklama
Nötropenik	Flukonazole 800 mg (12 mg/kg) yükleme, sonra 400 mg (6 mg/kg/gün) (CIII) Veya Ekinokandin	LFAmB 3–5 mg/kg/gün; veya AmB-d 0.5–1 mg/kg/gün; <i>C. krusei</i> and orta dirençli , Vorikonazol:S <i>C. glabrata</i> , <i>vorikonazol</i> 400 mg (6 mg/kg) q12 iki doz, sonra 200 mg (3 mg/kg) Günde iki kez ekinokandinle başlangıç tedavisi sonrası	Ekinokandin orta-ciddi hastalıkta, yakın azol kullanımında seçilmeidir. Ekinokandinle başlangıç tedavisi sonrası idame flukonazol çoğu vakada uygun. Tüm DİK uzaklaştırılmalıdır Tedavi süresi kan kültürü negatifleştikten sonra veya kandidemi ilişkili semptom ve bulgular geriledikten sonra 14 gün

İnvaziv Kandidiyazis Tedavisi

Kandidemi	İlk seçenek	Alternatif	Açıklama
Nötropenik olmayan	Ekinokandin veya LFAmB 3–5 mg/kg/gün	Flukonazol 800 mg (12 mg/kg) yükleme, sonra 400 mg (6 mg/kg)/gün; veya vorikonazol 400 mg (6mg/kg) günde iki kez 2 doz, sonra 200 mg (3 mg/kg) günde iki kez	Çoğu hastada Ekinokandin veya LFAmB is tercih. Flukonazol yakında azol kullanımı olmayan ve ciddi hasta olmayanlarda önerilmektedir.

İnvaziv Kandidiyazis Tedavisi

ÜSE	İlk seçenek	Alternatif	Açıklama
Aseptomatik	Hasta yüksek riskli değil ve ürolojik girişim uygulanmayacaksa tedavi önerilmez		Ürolojik girişim uygulanacaksa, Flukonazol, 200–400 mg (3–6 mg/kg)/gün veya AmB-d 0.3–0.6 mg/kg/gün sadece işlemden birkaç gün önce ve sonra önerilmektedir
Semptomatik sistit	Flukonazol 200 mg (3 mg/kg)/gün 2 hafta	AmB-d 0.3–0.6 mg/kg for 1–7 days; veya flusitozin (5-FC) 25 mg/kg/günde dört kez 7–10 gün. AmB-d 0.5–0.7 mg/kg/gün ± 5-FC 25 mg/kg/günde dört kez	Alternatif tedavi flukonazol dirençli suçlarda öneriliyor. AmB-d mesane irrigasyonu sadece FLU R refrakter organizmalarda (<i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> gibi)

Silveira FP, American Journal of Transplantation 2013; 13: 220–227

İnvaziv Kandidiyazis Tedavisi

ÜSE	İlk seçenek	Açıklama
Pyelonefrit	Flukonazol	Diddemine kandidiyazis şüphesi varsa kandidemi gibi tedavi edilmeli
Üriner fungus topu	Cerrahi uygulanması kuvvetle öneriliyor. Flukonazol AmB-d +/-5-FC	AmB-d ile okal irrigasyon sistemik antifungal tedaviye yardımcı olarak öneriliyor

İnvaziv Kandidiyazis Tedavisi

Enfeksiyon	İlk seçenek	Açıklama
Respiratuar kandidiyazis	Anastomoz trakeobronşiti olmadıkça tedavi önerilmiyor	<i>Candida türleri</i> alt solunum yolunda nadir tanı histolojik olarak kanıtlanmalı, akciğer transplant alıcısında bile

Treatment of Aspergillosis:

Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

İlk seçenek	Alternatif
Vorikonazol 6 mg/kg IV q12h ilk gün, takiben 4 mg/kg IV q12h; PO 200 mg q12h	L-AMB (3–5 mg/kg/gün IV), ABLC (5 mg/kg/gün IV), Kaspofungin (70 mg ilk gün IV ve sonra 50 mg/gün IV), Mikafungin (IV 100–150 mg/gün; Posakonazol (200 mg QID ilk, hastalık stabilizasyonunda sonra 400 mg BID PO), İtrakonazol (doz bağımlı formulasyon)

İnvaziv Aspergillozda Cerrahi Tedavi Endikasyonları

- + Büyük damarlara ve/veya perikarda yakın lezyonlar
- + Perikard tutulumu
- + Akciğer lezyonları ile göğüs duvarı invazyonu
- + Ampiyem
- + Pulmoner lezyonlara sekonder hemoptizi
- + Deri ve yumuşak doku tutulumları
- + Endokardit
- + Osteomiyelit
- + Sinüzit
- + SSS tutulumu
- + Endoftalmit/panoftalmit

İlaç ilaç Etkileşimleri

Antifungal	Siklosporin	Takrolimus	Sirolimus
Flukonazol	Artar	Artar	Artar
Vorikonazol	Artar	Artar	Kontrendike Bazı otorler uyguluyor: Artar
İtrakonazol	Artar	Artar	Kontrendike
Posakonazol	Artar	Artar	Artar
Kaspofungin		Azalı	
Mikafungin			Artar

İFE - Mortalite

SOT	İnsidans	Mortalite Aspergilloz	Mortalite Kandidiyazis
Böbrek	0-20	20-100	23-71
Karaciğer	5-40	50-100	6-77
Kalp	5-20	78	27
Akciğer	10-36	21-100	27
Pankreas/pankreas-böbrek	6-38	100	20-27
İnce bağırsak	33-59	0-100	0-5

<http://www.uptodate.com>

Sonuç olarak SOT'da;

- ✚ Fungal enfeksiyonlar önemli morbidite ve mortalite nedenidir
- ✚ En sık görülen fungal enfeksiyonlar invaziv kandidiyazis ve invaziv aspergillozdur
- ✚ *Candida* türleri en sık etken
- ✚ İnvaziv fungal enfeksiyonların tanısı ve önlenmesi için kesin öneriler yok
- ✚ Profilaksi transplantasyon tipiyle ilişkili risk faktörlerine bağlıdır
- ✚ Antifungal tedavide ilaç ilaç etkileşimleri gözönünde bulundurulmalıdır
- ✚ Azollerin kullanımı ile ilişkili potansiyel toksisiteler değerlendirilmelidir

