



Review

Global and Multi-National Prevalence of Fungal Diseases—Estimate Precision

Felix Bongomin ^{1,2,3,†} , Sara Gago ^{2,3,4,†} , Rita O. Oladele ^{2,3} and David W. Denning ^{1,2,3,4,*}

Mantar hastalıkları >1milyar insanı etkiliyor: >1.5 milyon ölüm (her yıl)

3.000.000 kronik pulmoner aspergilloz

223.000 kriptokok menenjitisi (HIV/AIDS)

700.000 invaziv kandidiyazis

500.000 PJP

250.000 invaziv aspergilloz

100.000 Histoplazmoz

10.000.000 Astım

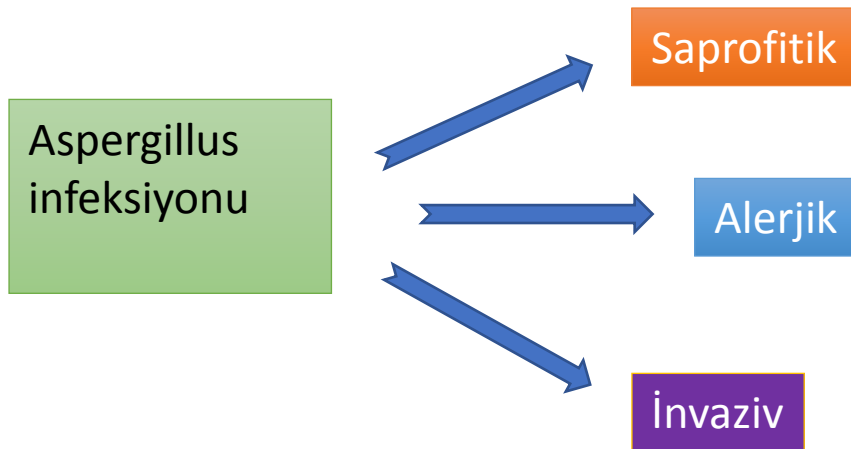
1.000.000 Keratit

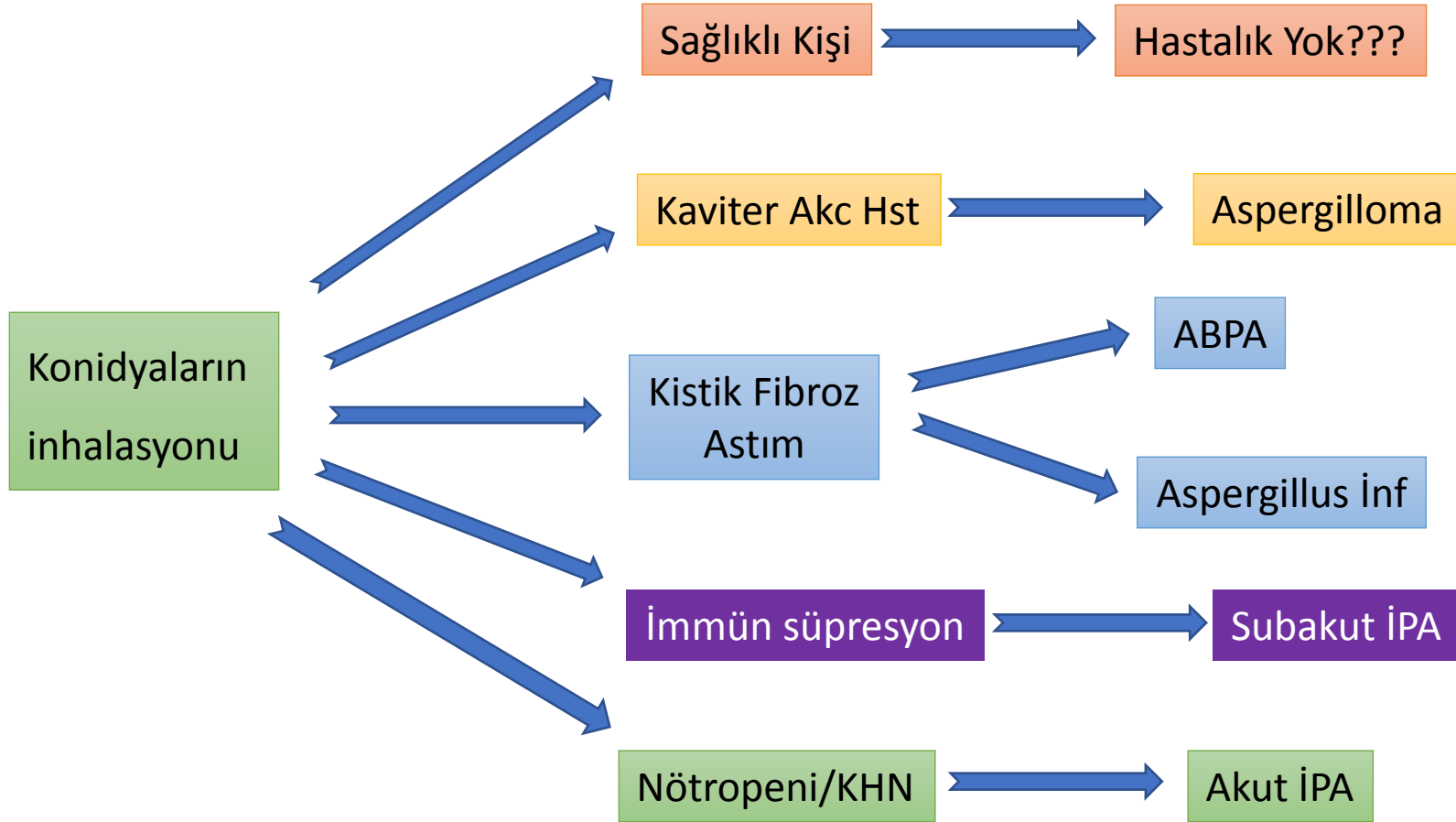
Aspergillus türleri doğada yaygın

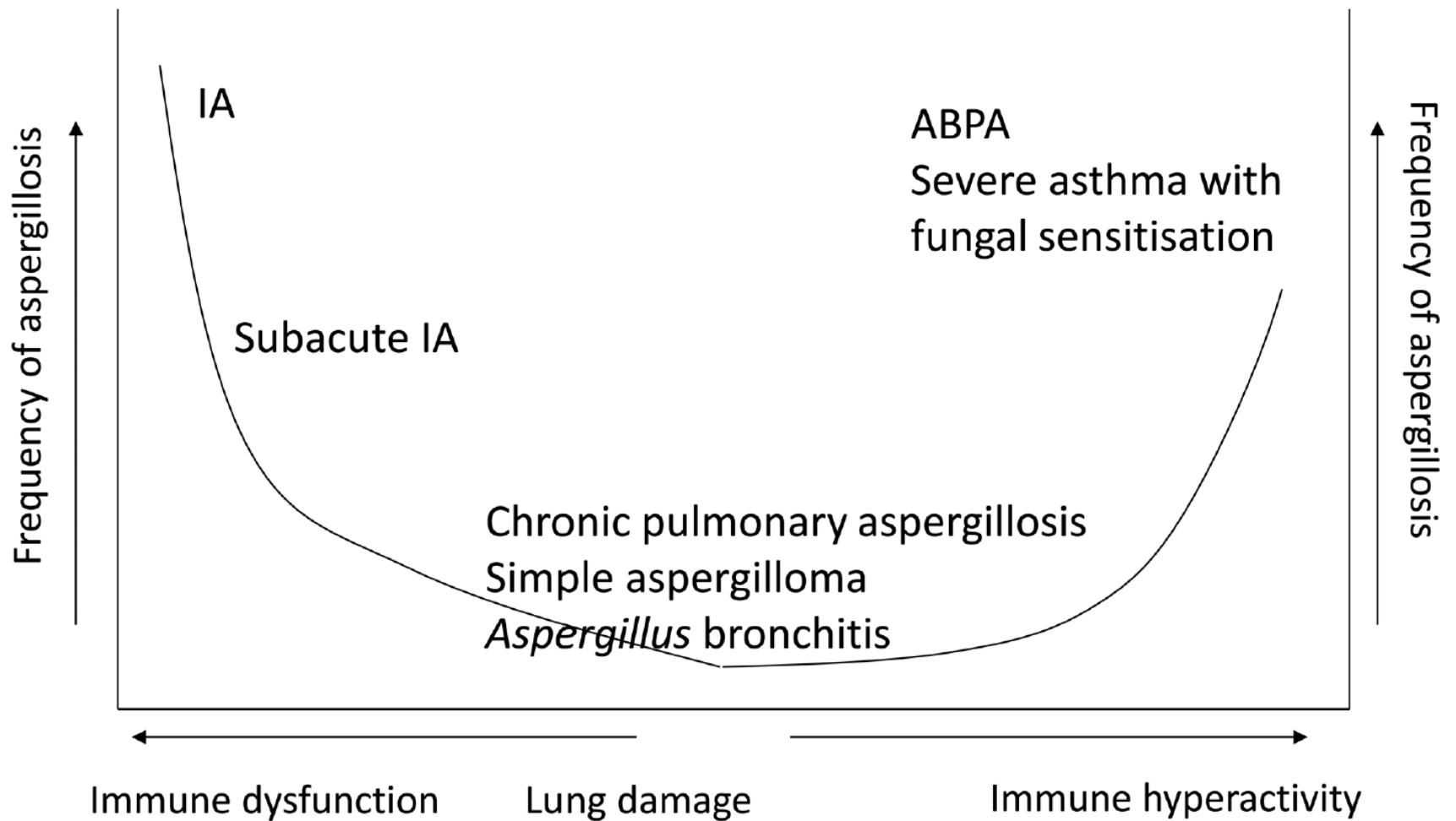
185 tür 20'si insanda patojen (%65 *A. fumigatus*)

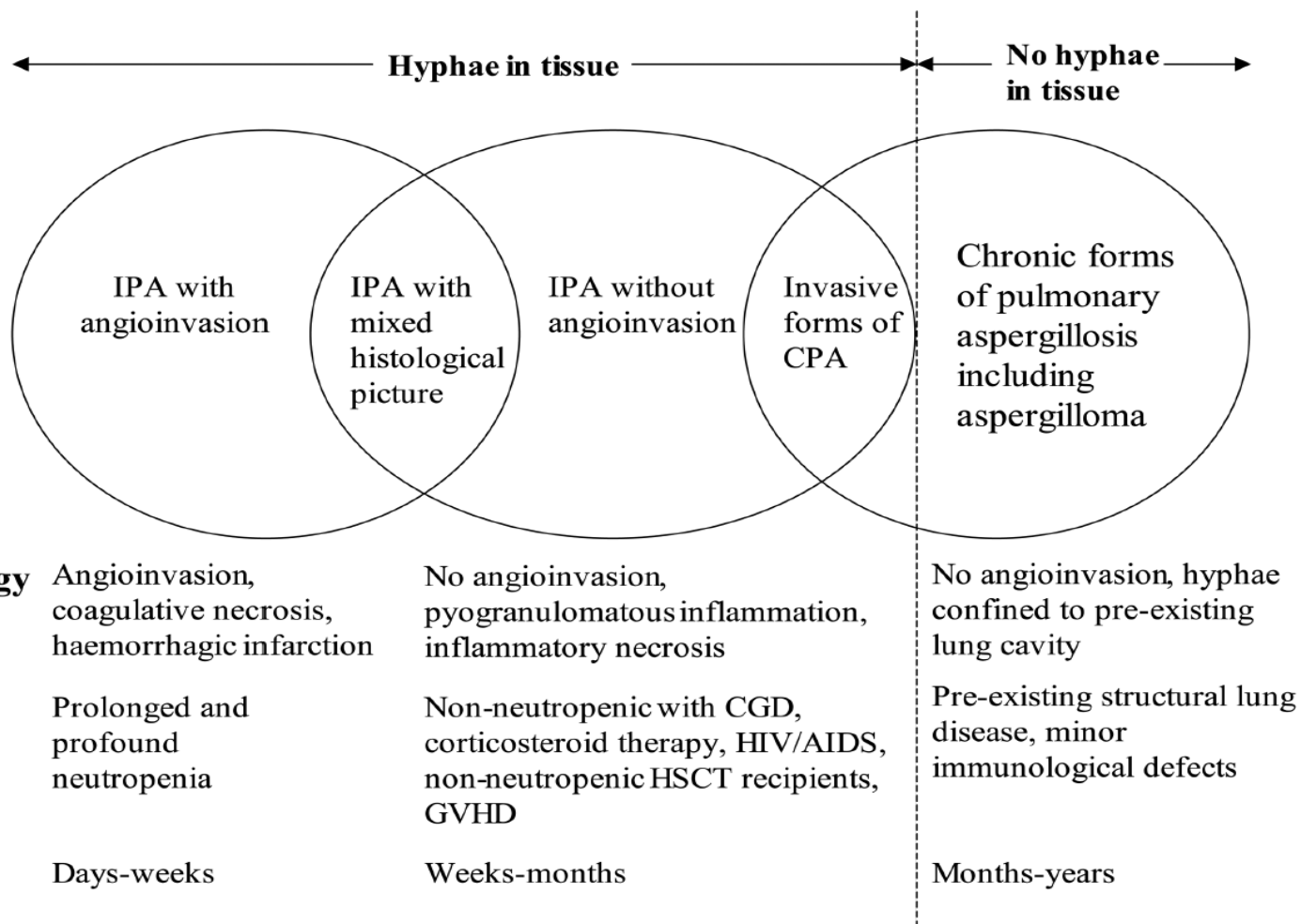
Conidia'lar 2-4 mikron inhalasyonla alveollere ulaşır

Conida → germinasyon → hifal büyüme → hastalık









Olgu 1:

36 yaşında kadın hasta

Astım nedeniyle takip altında

Altta yatan başka hastalık yok

Eski sigara içici (15 paket/yıl)

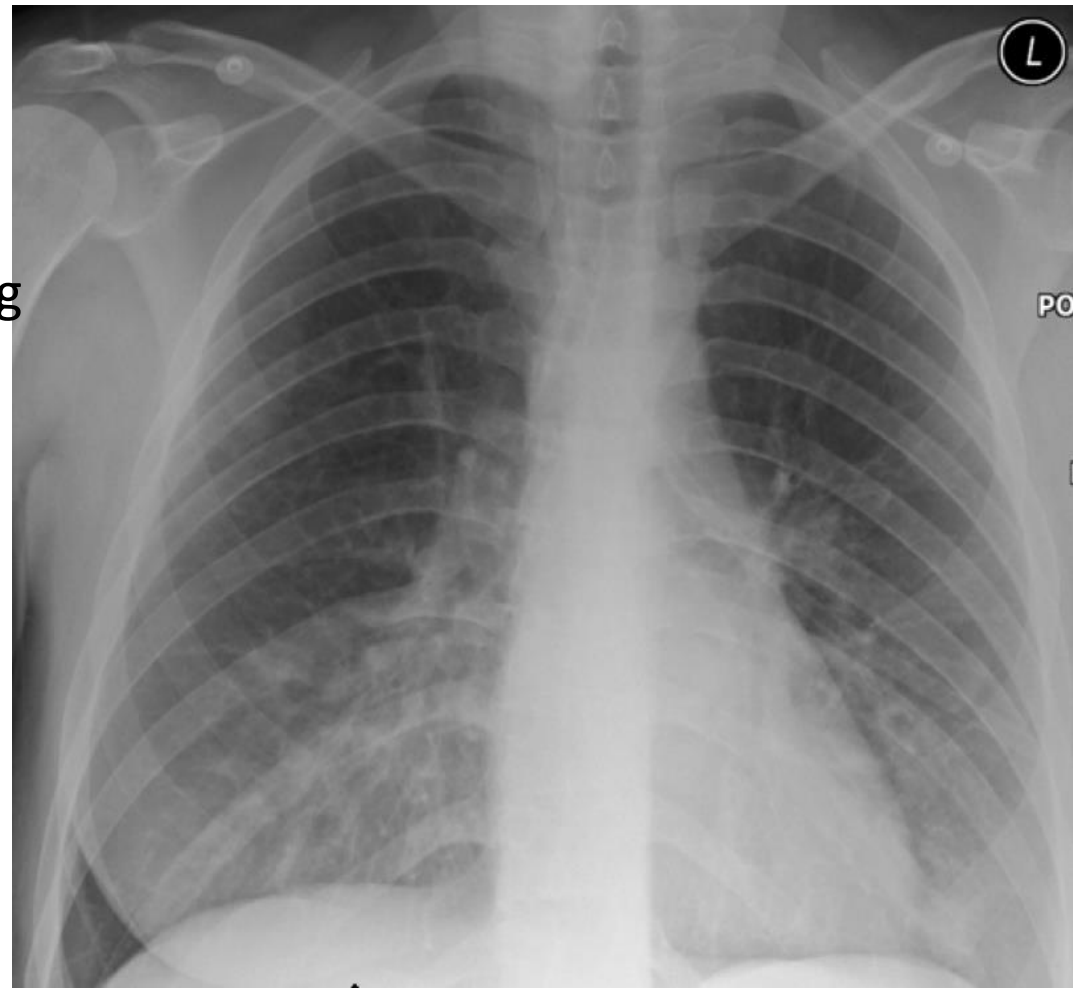
Symbikort (budesonid + formoterol) 2x2 puf + asist 3x1

İki gündür artan nefes darlığı + öksürük + hırıltılı solunum + çarpıntı

İlk muayene:

Ateş: 37°C, N:115/dk,
Solunum: 28/dk KB:100/60mmHg
Ekspiryum uzun,
bilateral yaygın sibilan ronküsler
Ral: Yok

Atrovent nebül 4x1
Pulmikort nebül 2x1
Prednizolon 40mg
Klaritromisin 2x500mg İV



12 Saat sonra:

Bronkospazm, takipne ve taşikardi devam ediyor
AKG: PH:7.21, SO₂:%80 (oksijen tedavisi altında), PO₂: 75mmHg
YBÜ'ne transfer, entübasyon ve MV

YBÜ'de 48. saat:

39 °C ateş

Kan, idrar ve DTA kültürleri alındıkt

Meropenem (3x2gr) + Siprofloksasi

YBÜ'de 96. saat:

38.5 °C ateş

Kan ve idrar kültürleri: Üreme yok

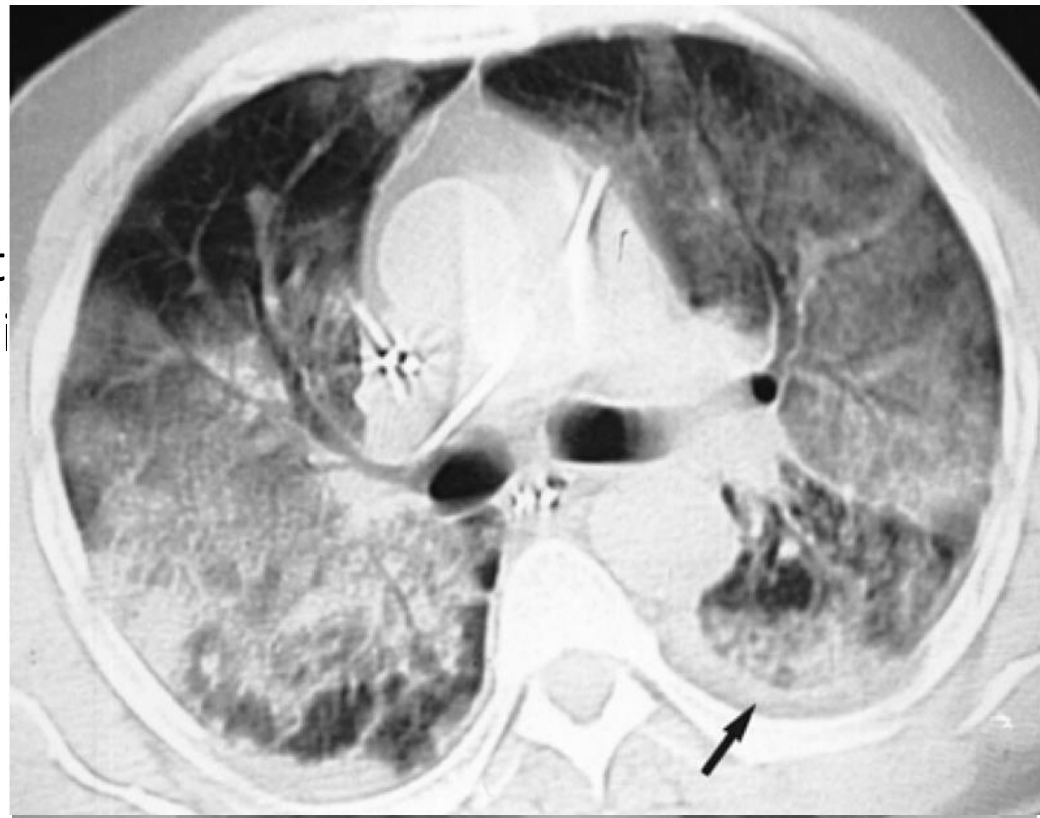
DTA: *Aspergillus fumigatus*

???

Bu hastada İPA bekler miydiniz?

Aspergillus üremesi anlamlı mı?

Ne yapmalı?



İNVAZİV ASPERGİLLOZ RİSKİ

- Kronik granülomatöz hastalık
- Allojenik HKHN ve GvHD
- Myelodisplastik sendrom remisyon indüksiyon tedavisi
- Akut myeloblastik lösemi remisyon indüksiyon tedavisi
- Akciğer ve/veya kalp nakli
- İnce bağırsak nakli
- Karaciğer nakli
- GvHD olmaksızın allojenik HKHN
- Akut myeloblastik lösemi konsolidasyon tedavisi

YÜKSEK RİSK

- Akut lenfoblastik lösemi
- Kronik lenfositik lösemi
- Myelodisplastik sendrom
- Multipl myelom
- Akut alevlenme ile seyreden KOAH
- AIDS
- Non-Hodgkin lenfoma

ORTA RİSK

- Otolog HKHN
- Böbrek nakli
- Solid tümör
- Otoimmün hastalıklar (SLE vb)
- Hodgkin Lenfoma, Myeloproliferatif hastalıklar

DÜŞÜK RİSK

DTA'da Aspergillus üremesi anlamlı mı?

DOKU > BAL > DTA > BALGAM (≥ 2 örnekte aynı tür)

Duyarlılık:

Balgam %15-69

DTA: %21-77

BAL ve balgamda üreyen Aspergillus suşlarının %93'ü (13/14) identik

Yüksek riskli hastalarda kültür pozitifliğinin PPV: %50-60

Bone Marrow Transpl 2000;25:867

Med Mycol 2015;53:235

Clin Infect Dis 2001;33:1824

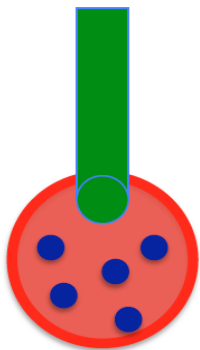
YBÜ'de 5. gün: BAL ➤ kültür ve Galaktomannan tayini

Serum Galaktomannan: 0.2

BAL Galaktomannan: 1.5

Kinetics of GM release

Neutropenia

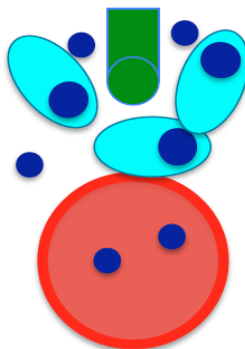


High fungal burden
Angioinvasion

AML, MDS
alloHSCT (neutropenic)
(ICU)

BAL +++
Serum ++

NonNeutropenic

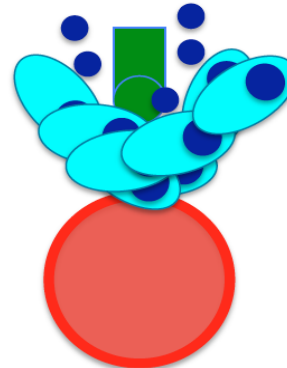


Scarce fungi
Inflammation

SOT, COPD
alloHSCT (GvHD)
Steroid
(ICU)

BAL +++
Serum +/-

Abscess

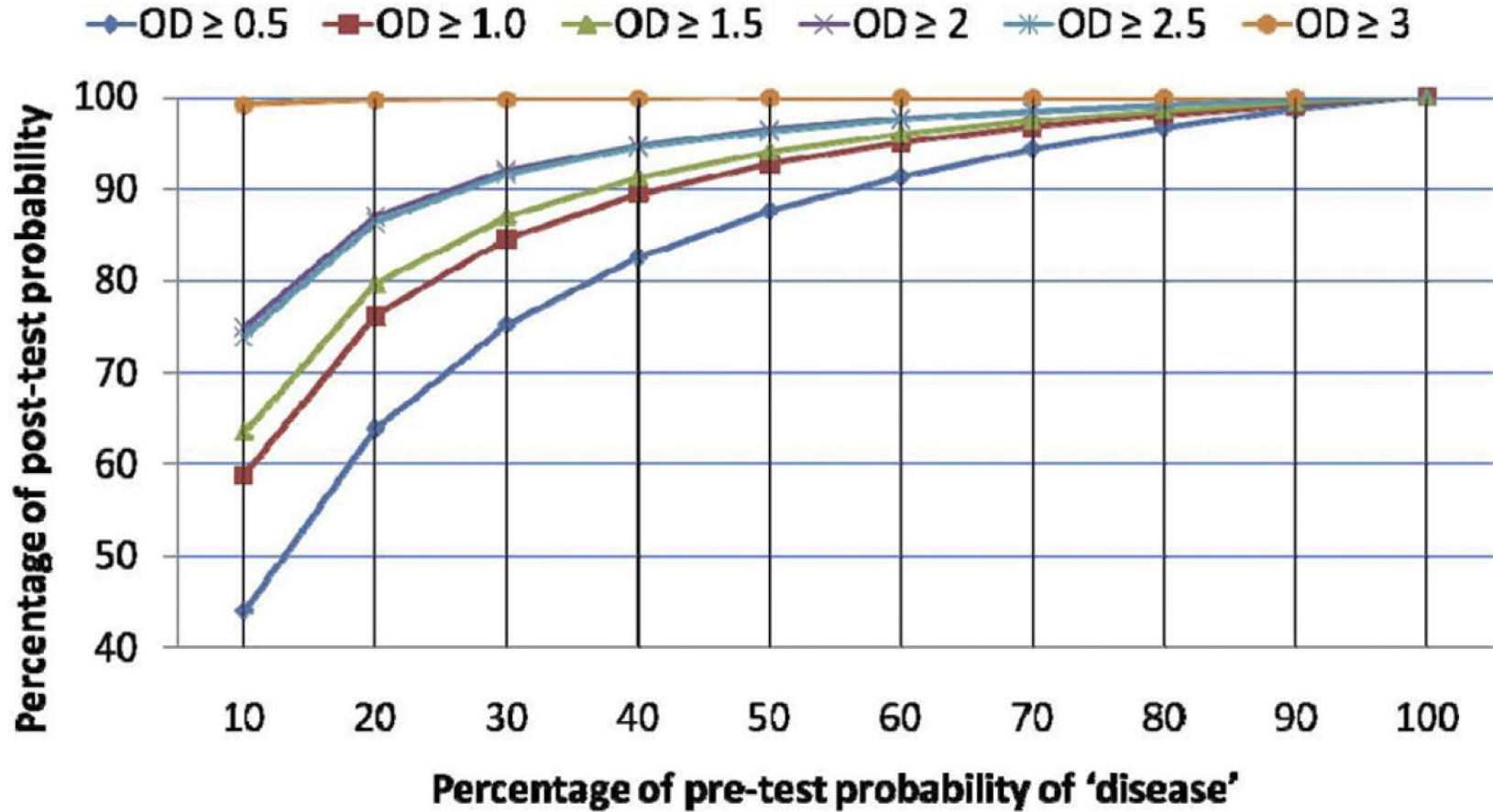


High fungal burden
Strong leukocytosis

CGD
(ICU)

Infection site +++
Serum -

BAL GM pozitif prediktif deęer:



BAL GM: ≤ 0.5 Akciğer aspergillozu dıřlanabilir

BAL GM: $> 0.5 - < 3$ Akciğer aspergillozu dıřlanamaz

BAL GM: ≥ 3 Akciğer aspergillozu kesindir

PCR Çalışalım mı?

Aspergillus Polymerase Chain Reaction: Systematic Review of Evidence for Clinical Use in Comparison With Antigen Testing

P. Lewis White,¹ John R. Wingard,² Stéphane Bretagne,³ Jürgen Löffler,⁴ Thomas F. Patterson,⁵ Monica A. Slavin,⁶
Rosemary A. Barnes,⁷ Peter G. Pappas,⁸ and J. Peter Donnelly⁹

Clin Infect Dis 2015;61:1293-303

Table 3. Performance of Fungal Biomarker Assays for the Detection of Invasive Aspergillosis as Determined by the Relevant Published Meta-analyses

Parameter	Assay												
	GM-EIA				β-D-Glucan				PCR				
	Leeflang [7] ^a	Pfeiffer [8] ^b	Zou [5] ^c	Guo [6] ^d	Lamoth [9] ^e	Karageorgopoulos [10] ^f	He [11] ^g	Onishi [12] ^h	Tuon [15] ⁱ	Sun [16] ^j	Avni [18] ^k	Mengoli [17] ^l	Arvanitis [19] ^m
	Serum		BAL		Plasma/Serum				BAL		Blood		
	Sensitivity, %	79.3	79.3	83.6	85.7	56.8	77.1	77.0	77.3	78.4	79.6	76.8	88.0
Specificity, %	80.5	86.3	89.4	89.0	97.0	85.3	81.3	83.4	93.7	94.1	94.5	75.0	76.0
PPV, %	30.3	46.9	64.4	66.7	55.6	30.2	28.7	33.4	74.1	79.2	79.9	36.7	41.3
NPV, %	97.3	96.5	95.9	96.0	97.1	97.8	97.3	97.2	94.9	94.2	93.4	97.4	95.9

Duyarlılığı diğer testlerle karşılaştırılabilir, özgüllüğü daha yüksek.
EORTC/MSG kriterlerine eklenmeli

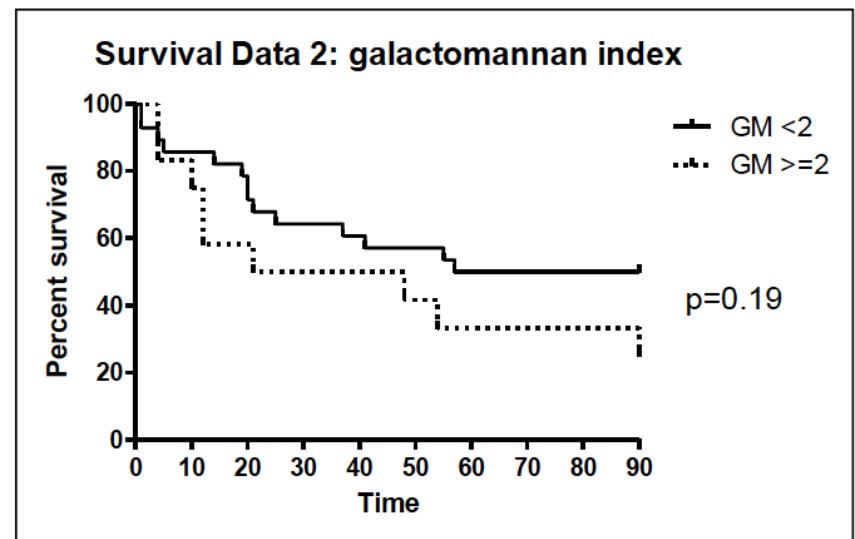
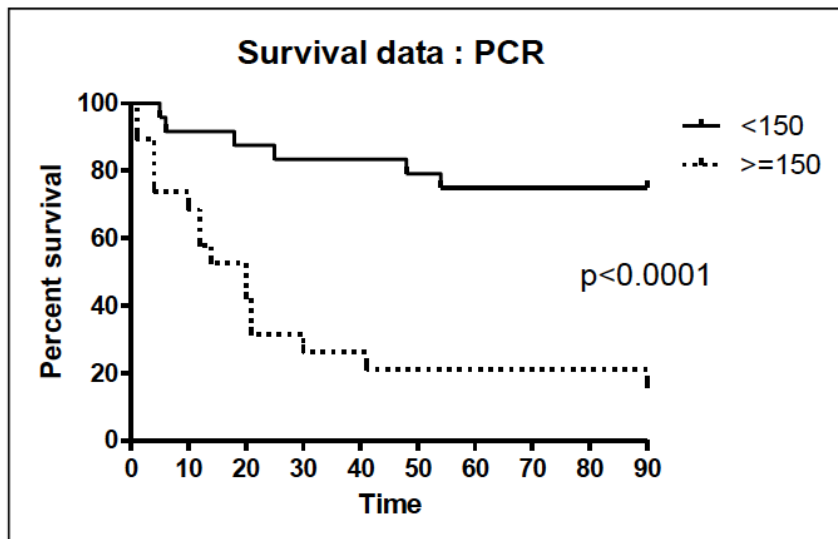
***Aspergillus* PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients**

S. Imbert¹, L. Gauthier¹, I. Joly¹, J.-Y. Brossas³, M. Uzunov², F. Touafek¹, S. Brun¹, D. Mazier^{1,3,4}, A. Datry¹, F. Gay^{1,4} and A. Fekkar^{1,3,4}

Clin Microbiol Infect 2016; 22: 562.e1–562.e8

Serum	Duyarlılık	Özgüllük	PPV	NPV
PCR	%66.7	%98.7	%75,6	%98
GM	%78.4	%87.5	%27	%98.6

PCR'ın eklenmesi ile
düşük olasılıklı 9 olgu daha (6'sı nötropenik) ➤ Yüksek Olasılıklı



Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Thomas F. Patterson,^{1,a} George R. Thompson III,² David W. Denning,³ Jay A. Fishman,⁴ Susan Hadley,⁵ Raoul Herbrecht,⁶ Dimitrios P. Kontoyiannis,⁷ Kieren A. Marr,⁸ Vicki A. Morrison,⁹ M. Hong Nguyen,¹⁰ Brahm H. Segal,¹¹ William J. Steinbach,¹² David A. Stevens,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁴ John R. Wingard,¹⁵ Jo-Anne H. Young,¹⁶ and John E. Bennett^{17,a}

What Is the Diagnostic Value of Nucleic Acid Testing in Clinical Specimens?

Recommendations.

7. There was debate among the committee members regarding the clinical utility of blood-based polymerase chain reaction (PCR) in diagnosing IA, and experts were not in agreement. One group favored recommendations for PCR testing, based on publications validating its role when used in conjunction with other tests such as antigen detection assays to diagnose IA and/or reduce preemptive antifungal usage. The other group thought that PCR assays are promising but could not be recommended for routine use in clinical practice at present due to the lack of conclusive validation for commercially available assays, the variety of methodologies in the literature, and questions about the extent to which results assisted diagnosis.
8. As research in the area continues, we recommend that clinicians choosing to use PCR assays employ them carefully in the management of individual patients on a case-by-case basis. Clinicians should be aware of the methodologies and performance characteristics of the specific assay used, and interpret results accordingly. When PCR assays are used, results should be considered in conjunction with other diagnostic tests and the clinical context (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

“PCR kullanımı konusunda komite üyeleri arasında fikir ayrılığı var”

“Rutin kullanılmamalı, olgu başında karar verilmeli. Klinik bulgular, diğer testlerle birlikte değerlendirilmeli”

TEDAVİ ???

Table 1. Summary of Recommendations for the Treatment of Aspergillosis

Condition	Therapy	
	Primary	Alternative
Invasive syndromes of <i>Aspergillus</i>		
IPA	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 d, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral therapy can be used at 200–300 mg every 12 h or weight based dosing on a mg/kg basis); see text for pediatric dosing	Primary: Liposomal AmB (3–5 mg/kg/day IV), isavuconazole 200 mg every 8 h for 6 doses, then 200 mg daily Salvage: ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg/day IV × 1, then 50 mg/day IV thereafter), micafungin (100–150 mg/day IV), posaconazole (oral suspension: 200 mg TID; tablet: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily, IV: 300 mg BID on day 1, then 300 mg daily, itraconazole suspension (200 mg PO every 12 h)

Rehber önerileri bağışıklığı baskılanmış hastalarda yapılan çalışmalardan

Olgu 2:

45 yaşında erkek hasta

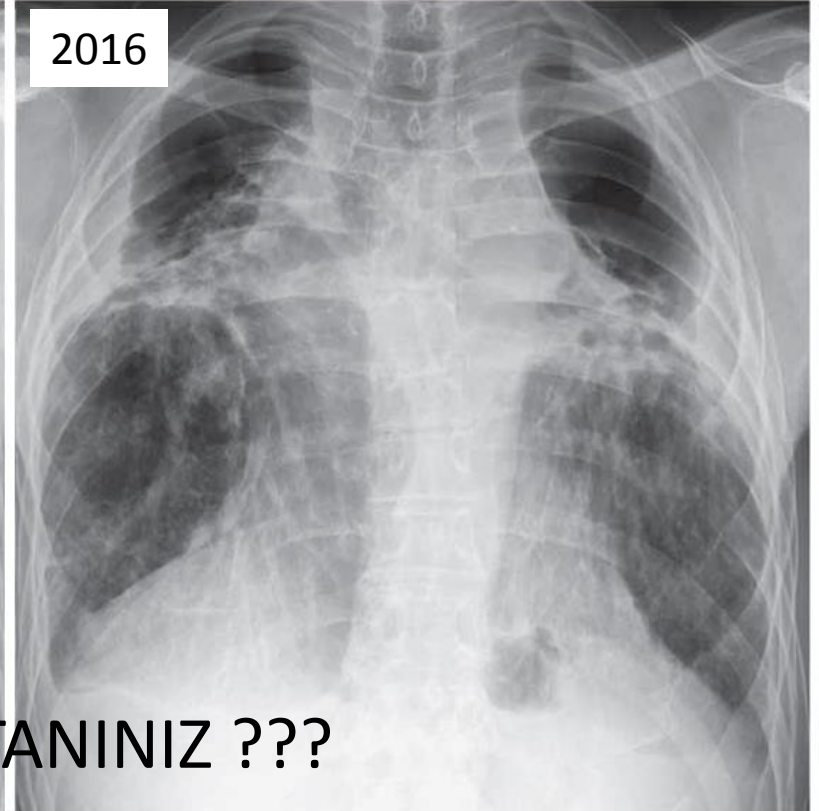
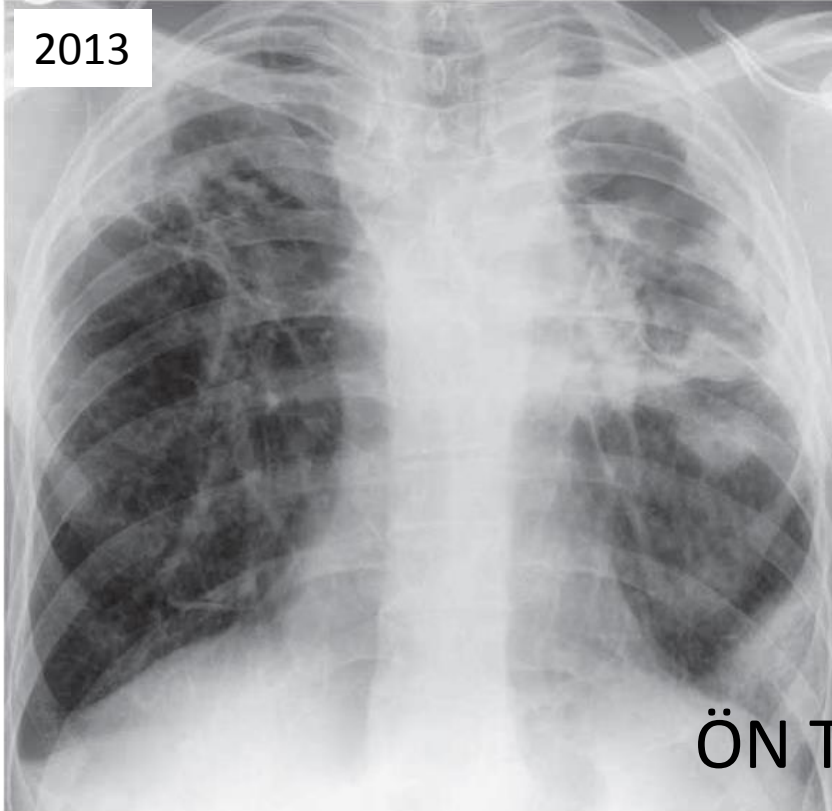
3 aydır giderek şiddetlenen

Öksürük-balgam, ateş, terleme, kilo kaybı (6 kg),

Eski sigara içicisi (20 paket/yıl)

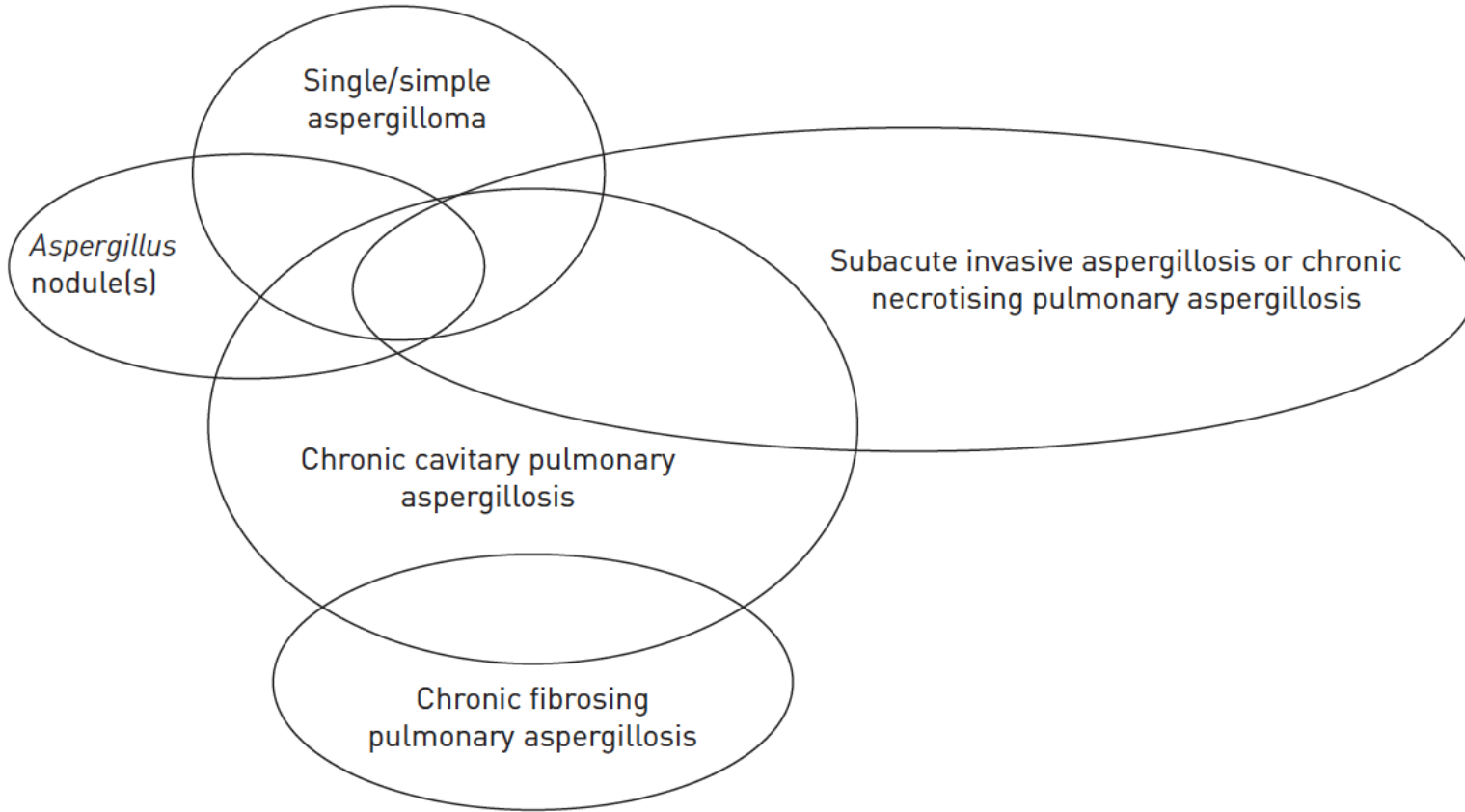
3 yıl önce Akciğer Tb nedeniyle 6 ay tedavi almış

Balgam EZN incelemeleri: Negatif



ÖN TANINIZ ???

Kronik Pulmoner Aspergillozis



3 milyon kiři/yıl (1,2-1,7 m post-tb)

Tüberküloz, Sarkoidoz, KOAH, ABPA gibi hastalıkların üzerine eklenir

Kaviter Tbc sonrası: %20-35, Non-kaviter Tbc sonrası: % $\approx$ 2

İlk üç ayda mortalite: %20-30, sonraki her yıl için %10

Table Relative frequency of pulmonary tuberculosis and CPA for countries with populations exceeding 50M (population 2005 and TB data 2007).

Country	Population (2005)	Annual pulmonary TB cases, alive at 1 year	Estimated annual CPA caseload from TB	5 year estimated CPA prevalence from TB	5 year prevalence rate per 100,000 population
Global total	6,512,276,000	5,899,619	372,385	1,173,881	18.0
China	1,312,253,000	1,052,925	67,387	212,427	16.2
India	1,130,618,000	1,297,047	83,011	261,679	23.1
United States	302,741,000	8,907	588	1,853	0.6
Indonesia	219,210,000	420,853	26,935	84,907	38.7
Brazil	186,075,000	70,789	5,663	17,852	9.6
Pakistan	165,816,000	204,955	13,117	41,350	24.9
Bangladesh	153,122,000	243,361	15,575	49,098	32.1
Russia	143,470,000	116,234	7,439	23,450	16.3
Nigeria	140,879,000	299,297	19,155	60,383	42.9
Japan	127,449,000	17,724	1,134	3,576	2.8
Mexico	105,330,000	15,326	981	3,092	2.9
Philippines	85,496,000	216,228	13,839	43,624	51.0
Vietnam	84,074,000	97,497	3,412	10,757	12.8
Germany	82,409,000	3,339	100	316	0.4
Egypt	77,154,000	9,266	593	1,869	2.4
Ethiopia	71,661,000	121,710	7,981	25,160	35.7
Turkey	71,169,000	11,042	707	2,228	3.1
Iran	70,763,000	9,276	594	1,872	2.6
Thailand	65,946,000	64,566	4,132	13,026	19.8
France	61,013,000	5,517	166	522	0.9
UK	60,261,000	4,189	118	370	0.6
Congo (DR)	59,077,000	125,538	8,034	25,327	42.9
Italy	58,645,000	2,807	84	265	0.5

TANI:

Klinik bulguları en az üç aydır olan hastada

Radyolojik bulgular (nodül, kavite, mantar topu, fokal infiltrat vb)

Aspergillus ait bulgu: Mikroskopi, kültür, antijen

Diğer bulguların ekartasyonu

TABLE 4 Key tests on respiratory samples for patients with cavitary or nodular pulmonary infiltrate in non-immunocompromised patients

Test	Strength of recommendation	Quality of evidence
Direct microscopy for hyphae [#]	A	II
Fungal culture (sputum or BAL) [¶]	A	III
Histology	A	II
Fungal culture (transthoracic aspiration)	B	II
<i>Aspergillus</i> PCR (respiratory secretion) ⁺	C	II
Bacterial culture (sputum or BAL)	C	II [†]

BAL: bronchoalveolar lavage. [#]: positive microscopy is a strong indicator of infection; [¶]: bacterial culture plates are less sensitive than fungal culture plates; ⁺: PCR more sensitive than culture.

OLGU 3 : 65 yaşında kadın hasta
DM (OAD kullanıyor), HT, Hiperlipidemi
Beş gündür ateş (39°C), öksürük, nefes darlığı
Levofloksasin 1x500mg üç gündür kullanıyor

Genel durumu kötü, takipneik, siyanotik
Ateş: 39°C , N:120/dk, SS:30; KB:N
Sol akciğer orta alt zonlarda ince-kaba
raller
AKG: PH:7.23 SO₂:70 PCO₂: 45mmHg,
PO₂:60mmHg



Yatış verildi:
Nazal O₂ tedavisi + Pip-Tazobaktam + Levofx

Yatışının 24. saati

Solunum sıkıntısında artış,

AKG: PH:7.20 SO₂:80 PCO₂: 50mmHg, PO₂:75mmHg

Ateş:39°C

Yoğun Bakım ünitesine transfer entübasyon ve MV

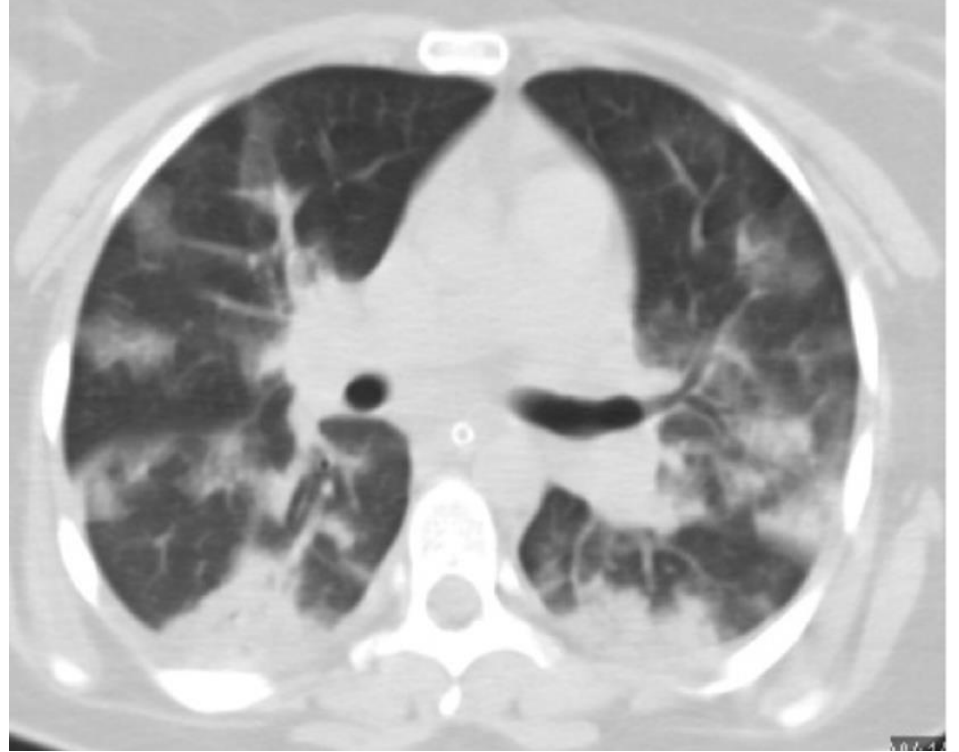
Solunum Yolu Viral Paneli: İnfluenzaA H3N2 (+)

Tedavi: Pip-Taz + Lev + Oseltamivir



YBÜ'de 5. gün: Ateşı düştü, genel durumu daha iyi, ekstübasyon

YBÜ'de 7. gün: Ateş 38.5 °C, Solunum sekresyonlarında artış
Kan gazları bozuldu: Reentübasyon



DTA, kan ve idrar kültürleri alındı

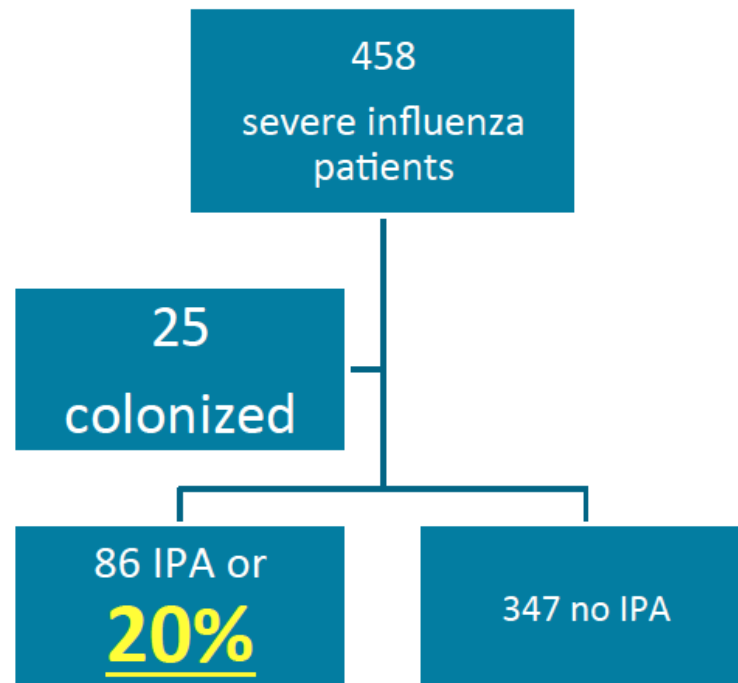
Tedavi: Meropenem + Kolistin + Oseltamivir

DTA Kültürü: *Aspergillus fumigatus*

Kolonizasyon? İnfeksiyon? Tedavi?

A multicenter observational case-control s

- Severe influenza patients admitted in 7 ICUs
- Seasons 2009-2016



Olgu 4

- 76 yaş, erkek hasta
- 10 yıldır KOAH tanısı ile takipli
- 6 yıl önce mesane ca nedeniyle opere, sistostomi yapılmış.
- 4 yıl önce akciğer kanseri tanısı almış, kemoterapi ve radyoterapi almış, en son doz 1 yıl önce.
- 3 ayda bir tıbbi onkolojide kontrole geliyormuş;
- Bir ay önce nefes darlığında artış olunca acile başvurmuş, göğüs hastalıklarına yönlendirilmiş, YBÜ yatışı ve piperasilin-tazobaktam kullanım öyküsü mevcut
- Öksürük, balgam (hafif yeşil, 1 bardak/gün) dispne şikayetiyle tekrar acil servise getiriliyor

Özgeçmiş

- DM+, HT+
- Sigara:30 paket yıl. 15 yıldır içmiyor.
- Asbest+
- Tbc:?? 40 yıl önce sanatoryumda 40 gün kadar kalmış.
- Pnömoni 2 yıl önce aşı-/-

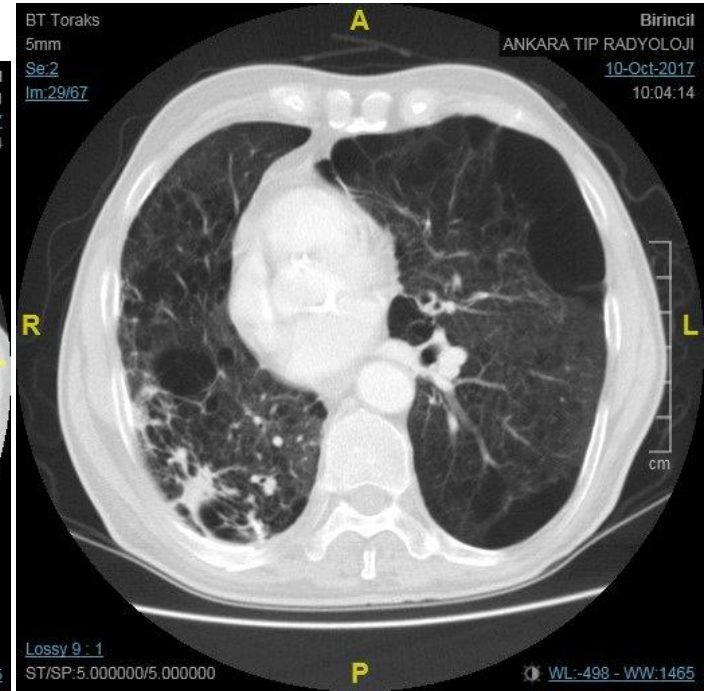
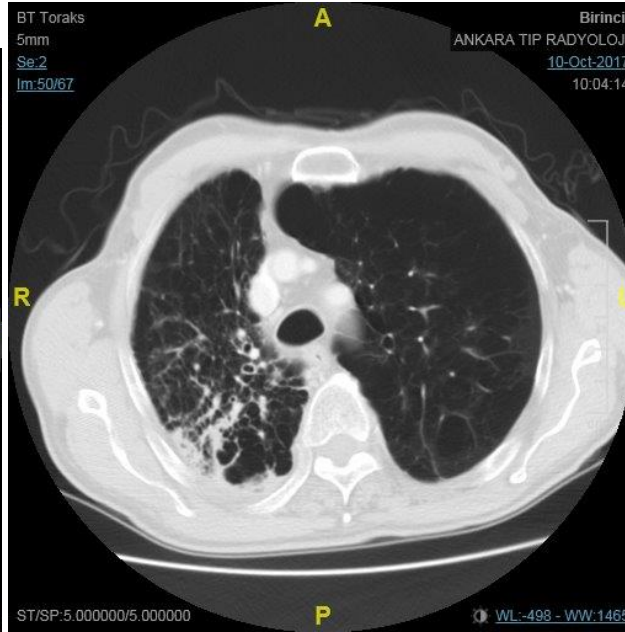
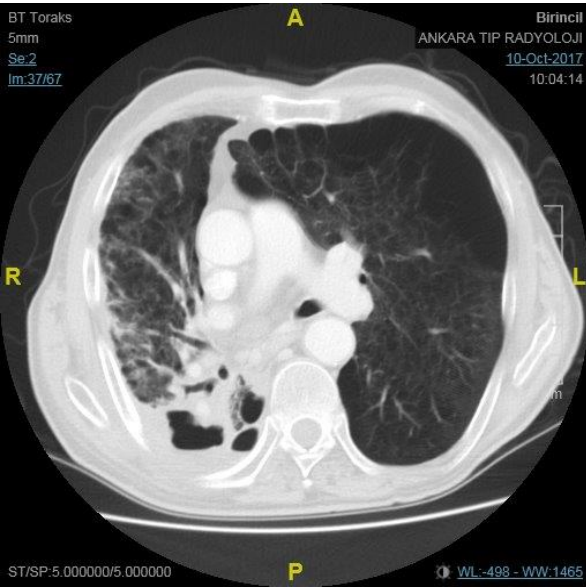
Fizik İnceleme

- VI: 36⁰C, Nabız:120/dk, TA:160/79 mmHg,
- Sol. Sayısı:24/dk
- 3 lt nazal oksijen altında SO₂:93
- SS: bilateral raller+ sonör ronküs ++

- Lökosit/Nötrofil: 14800 /10700
- CRP: 159
- Levofloksasin tedavisi
- Göğüs hastalıklarına yatış
- Balgam kültürü, tüberküloz açısından tetkikler
- IV 40 mg prednol
- Balgam gram boyaması;
Bol PMNL +
Hücre içi ve dışı gram negatif basil
- Balgam kültürü: *Acinetobacter baumannii* (sadece kolistin duyarlı)
- İnhaler kolistin tedavisi

- Tedavinin 3. günü 38,4⁰C ateş
- Kan kültürü
- İdrar kültürü
- Balgam kültürü
- Lökosit / Nötrofil:14800 / 11600
- CRP: 122
- Prokalsitonin:0,14
- Galaktomannan: 5,6
- IV kolistin ve meropenem

- Toraks BT : Sağ akciğer alt lobda minimal boyut artışı gösteren kitle lezyonu, bu lezyon komşuluğunda lezyon ile net sınır vermeyen konsolidasyon izlenmektedir. Alt lobdaki yumuşak dokuda yeni gelişimli kavitasyon, infeksiyöz süreçlere ait olabilir.



- Balgam gram boyaması: Bol PMNL, küf ve maya +
- Balgam kültürü:

Yoğun düzey *Aspergillus fumigatus*, az düzey *Candida albicans*, üst solunum yolu flora elemanları

Tedaviyi nasıl düzenleyelim?

- Amfoterisin B verelim
- Aspergillus kolonizasyonunda tedaviye gerek yok
- Sonuç güvenilir, ekinokandin verelim
- Sonuç güvenilir, kombine tedavi verelim
- Sonuç güvenilir, vorikonazol verelim
- Antifungal duyarlılık çalışalım sonuca göre başlayalım

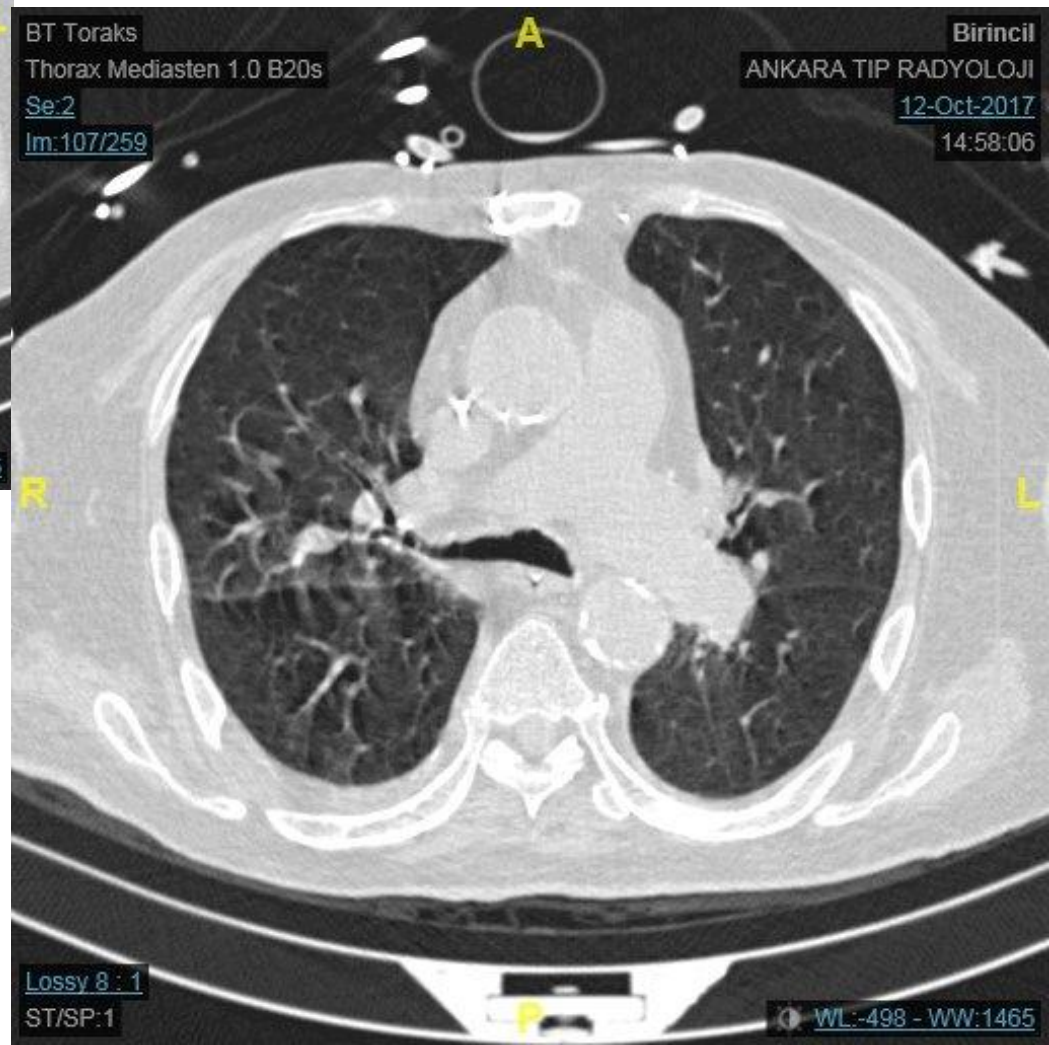
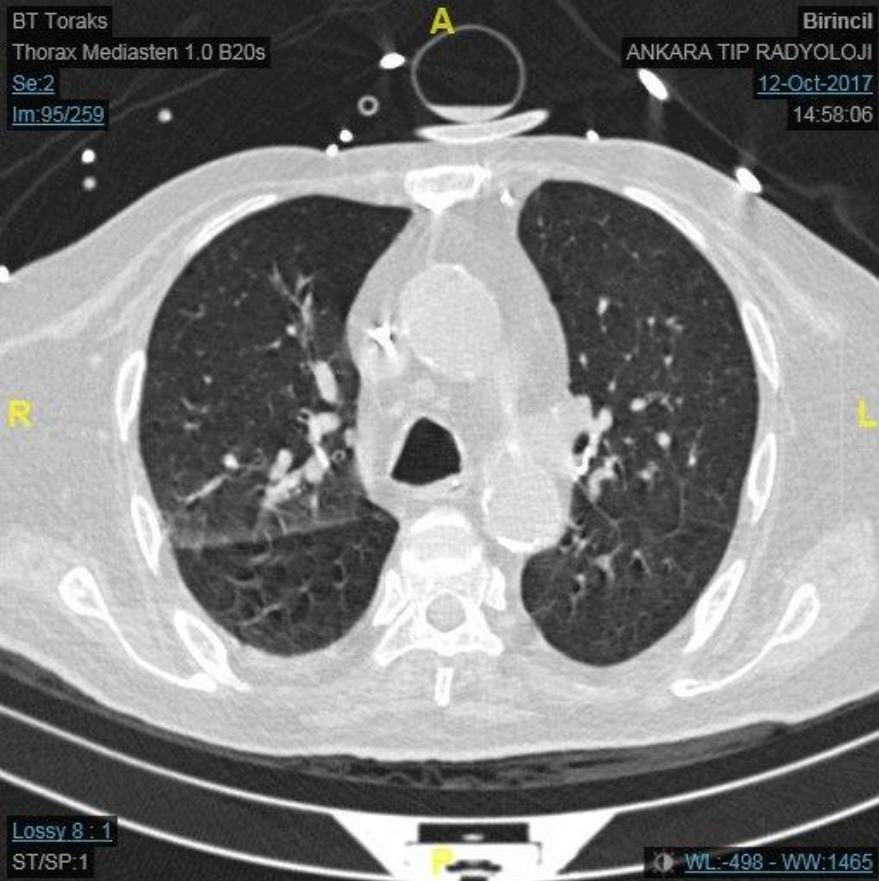
- Dış merkezde yapılan balgam gram boyaması
Bol PMNL, küf
- Dış merkezde yapılan balgam kültürü
Aspergillus fumigatus
 - Antifungal duyarlılığı
Vorikonazol MİK 1 mg/L (s)
İtrakonazol MİK 1 mg/L (s)
Lipozomal amfoterisin B MİK 16 mg/L (R)

Olgu 5

- 81 yaşında erkek
- Bilinen DM,HT,Astım,KAH(2001 yılında bypass) olan hasta güç kaybı,yürüyememe, idrar ve gaita inkontinansı şikayetiyle gelmiş,
- Lomber MR: L2-L3 spondilodiskit, epiduralden bası yapan koleksiyon? apse?
- Beyin cerrahisi →L2 laminektomi ve L2-L3 mesafesinden epidural hematoma boşaltılması
- Postop yürüyebilme,idrara/gaita kontinansa hale gelince taburcu
- 1 ay sonra yürüme güçlüğü,idrara ve gaita inkontinansı ile beyin cerrahi servisine yatış
- KİBAS nedeniyle dexametazon 4x8mg (3 hf)

- Diffüzyon MR → Lateral ventriküllerin posterior hornlarında seviyelenme (debris?).
- FLAIR sekansta BOS'a ait intensitede artış, leptomeningeal intensite artışı (menenjit?). Sağ frontalde periventriküler alandan subkortikal alana uzanan FLAIR sekansta intensite artışı
- **Vertebral MR → Spondilodiskit, abse formasyonları, leptomeningeal ve dural kontrastlanma**
- Teikoplanin ve siprofloksasin
- Beyin cerrahisi tarafından operasyon düşünülmeydi
- Enfeksiyon hastalıklarına devir
- 38,9°C ateşi olan, menenjit bulguları da bulunan hastaya meropenem, vankomisin, ampicilin tedavisi başlandı.
- Solunum sıkıntısı gelişmesi üzerine 15 gün sonra İç Hastalıkları YBÜ'ne devredildi. Entübasyon, MV
- ABY nedeniyle diyaliz tedavisi (haftada 2-3 gün)

Toraks BT Çekildi:



TORAKS BT

- Akciğerler amfizemlidir.
- Sağ akciğer alt lob posterior bazal segmentte belirgin olmak üzere tomurcuklanmış ağaç görünümüne neden olan sentriasiner nodüller, mukus impaksiyonları izlenmiştir. Bulgular öncelikle enfeksiyöz bronşiyolit lehinedir. Ön planda bakteriyel etkenler düşünülmüştür.
- Büyüğü sağ akciğer alt lobda 1 cm çapında olmak üzere solid nodüller izlenmiştir. PET-BT ile değerlendirilmesi önerilir.
- Her iki akciğer apekte fibrotik kalıntılar ve büyüğü solda 3 mm çapında olmak üzere kalsifik granülomlar izlenmiştir. Spesifik enfeksiyon sekeline ait olabilir.
- Bilateral plevral effüzyon izlenmiştir. Sol hemitoraks alt zone posterior kesimde milimetrik kalsifik plaklar izlenmiştir.
- SONUÇ: -Enfeksiyöz bronşiyolit bulguları (Ön planda bakteriyel etkenler düşünülmüştür. Klinik ve laboratuvar ile korelasyon önerilir.)
 - Akciğerlerde nodüller (PET-BT ile değerlendirilmesi önerilir.)
 - Bilateral plevral effüzyon.

- Trakeal aspirat gram boyama
Epitel hücresi : <10
PNL : >25
Mikroorganizma : Maya
- Trakeal aspirat kültürü
>=100.000 cfu/mL *Aspergillus terreus* üredi.
- Serum Galaktomannan: 6,43

Tedavide ne verelim?

❖ Clinical breakpoints

- BPs indicated as: $S \leq x / R > y$

AF compound	<i>Aspergillus</i>				
	<i>flavus</i>	<i>fumigatus</i>	<i>nidulans</i>	<i>niger</i>	<i>terreus</i>
Amphotericin	IE*	1/2	Note	1/2	Poor Target
Isavuconazole	IE	<u>1</u> /1	0.25/0.25	IE*	1/1
Itraconazole	1/2	1/2	1/2	IE*	1/2
Posaconazole	IE*	<u>0.125</u> /0.25**	IE*	IE*	Note
Voriconazole	Note	1/2	Note	Note	Note

- * MICs are higher than for *A. fumigatus*, there is Insufficient Evidence this species is a good target for the compound in question
- ** provided sufficient levels can be achieved
- Note: the MICs are similar to *A. fumigatus* but insufficient clinical data

- Mikafungin 1x100 mg IV
- Posakonazol tablet 2x300 mg yükleme, 1x300 mg idame

Hastanın genel durumu toparladı, ekstübe olarak YBÜ'de izleniyor...



Teşekkürler...