



# COVID-19 Süreci ve Sonrasında Diğer Fungal İnfeksiyonlarda Bilinen Değişti mi?

Dr. Esra Kazak

[eskazak@uludag.edu.tr](mailto:eskazak@uludag.edu.tr)

KLİMİK2023



Zombilerin bu şekilde farklı görünmesinin sebebiyse mantar enfeksiyonu!

BBC NEWS TÜRKÇE

Haberler 6 Şubat Depremi Türkiye Rusya Ukrayna Savaşı Ekonomi Sağlık Bilim

## The Last of Us dizisi: Bir mantar pandemisi hepimizi zombiye dönüştürebilir mi?

James Gallagher  
BBC Sağlık Muhabiri

29 Ocak 2023



The Last of Us' posteri

Siz gerçekten korkutucu bir şeyle tanıştık; kurbanları zombiye çeviren bir mantar bu...

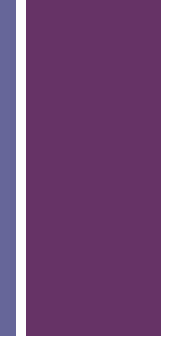


Bekler karıncaların sinir sisteminin ve bağışıklık sisteminin insanlardan çok farklı olduğunun da altını çiziyor.



GETTY IMAGES

| Cordiseps mantarının ele geçirdiği bir karınca



*Bağışıklığınız zayıfsa, özellikle **AIDS**'iniz varsa sizi öldürecek olan şey büyük olasılıkla bir mantardır. Aslında, mantarlar sıtmadan daha fazla insanı öldürür. Her yıl 1,3 milyon insan mantar hastalıkları nedeniyle hayatını kaybediyor. Dolayısıyla bu hastalıklara yakalanmamamız için hiçbir sebep yok.*

**Onedio.com**



ıyıyor.

Milyonlarca mantar türü içinde yalnızca çok küçük bir kısmı hastalığa neden olacak nitelikte ancak buna karşın yılda 1.7 milyon insan, bu sitmanın üç katı, mantar kaynaklı hastalıklar nedeniyle ölüyor.

## Kordisepsten daha büyük tehditler var

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), bir endişe kaynağı olduğunu değerlendirdiği 19 farklı mantar türü açıkladı.

Ölümcül bir süper böcek türü olan *Candida Auris* ve ciddi yüz yaralanmalarına yol açan Mukormikoz (Kara mantar) bunlardan biri.

HABERLER > DÜNYA HABERLERİ

## DSÖ açıkladı... Dünyayı bekleyen yeni tehdit: Öldürücü mantarlar!

Güncelleme Tarihi: Ekim 27, 2022 11:41

#DSÖ

#Mantar Enfeksiyonları

#Ölümcül Mantar Enfeksiyonu



## Fungal disease spiked during Covid pandemic and pathogens spreading due to climate crisis, WHO says

World Health Organization identifies priority pathogens of greatest threat to public health as diseases grow resistant to antifungal treatments



📌 A new report from the World Health Organization has found 'fungal infections receive less than 1.5% of all infectious disease research funding'. Photograph: Lynne Cameron/PA

Health-threatening fungi are spreading in geographic range due to climate change, while some fungal diseases spiked during the Covid-19 pandemic, according to authors of a newly released [World Health Organization](#) report.



SÖZCÜ

YAZARLAR

## INDIA Rare 'Black Fungus,' Mucormycosis, Infects Thousands of Covid-19 Survivors in India

Spread of infections, spurred by use of steroids, leads to shortage of vital antifungal drug

Haberler - Sağlık




















## Kara mantar hastalığı nedir, belirtileri neler? Kara mantar bulaşıcı mı?

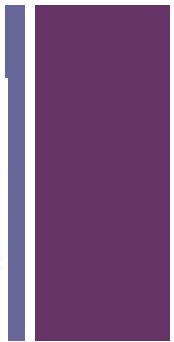
Kara mantar hastalığı tehlikesi devam ediyor, Hindistan'da 45 binden fazla insana kara mantar (mukormikoza) bulaştığı açıklandı. Burun, göz ve bazen de beyni etkileyen hastalık bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde hayati tehlikelere yol açabiliyor. Kara mantar hastalığına yakalanmış olan kişilerde genellikle burun etrafında siyahlaşma ve renk değişmesi görülüyor.

Yayınlanma: 08:22 - 26 Temmuz 2021



Table 3. WHO fungal priority pathogens list

Critical group	High group	Medium group
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> ( <i>Candida glabrata</i> )	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> ( <i>Candida krusei</i> )
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffeii</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.



	ETKEN						
Enfeksiyon Bölgesi	<i>Mucorales</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Alternaria</i>	<i>Sceidosporium</i>	<i>Penicillium</i>	<i>Pseudallescheria boydi</i>
İzole Orbital	1						
İzole Sinüs			1				
Rinoorbital	54	3	8	3		1	
Kafa tabanı Osteomyeliti	1				1		1
Beyin Apsesi			2				
Akciğer	1	4			2	1	
Cilt		1	2				
Cerrahi Alan	2						
Fungemi		5	3				
Gastrointestinal	1						
TOPLAM SAYI	60	13	16	4	3	2	1

# + Bursa Uludağ Üniversitesi

	<i>Mucorales</i>	<i>Fusarium</i>	<i>Cryptococcus</i>	<i>Paecilomyces</i>	<i>Scedosporium</i>	<i>Exophiala</i>	<i>Pseudoallescheria</i>	<i>Rhodotorula</i>	<i>Maesziomyces</i>
2017	8	8	0	0	0	1	0	0	0
2018	8	9	2	0	1	0	0	0	0
2019	7	14	1	3	0	0	0	1	0
2020	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>4</b>	2	<b>0</b>	0	3	3	0
2021	<b>11</b>	<b>21</b>	<b>3</b>	0	<b>4</b>	0	0	0	0
2022	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	0	<b>4</b>	0	0	0	1
Toplam	55	79	15	5	9	1	3	4	1



# + Kriptokok Enfeksiyonu



cryptococcus

Search

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

Save

Email

Send to

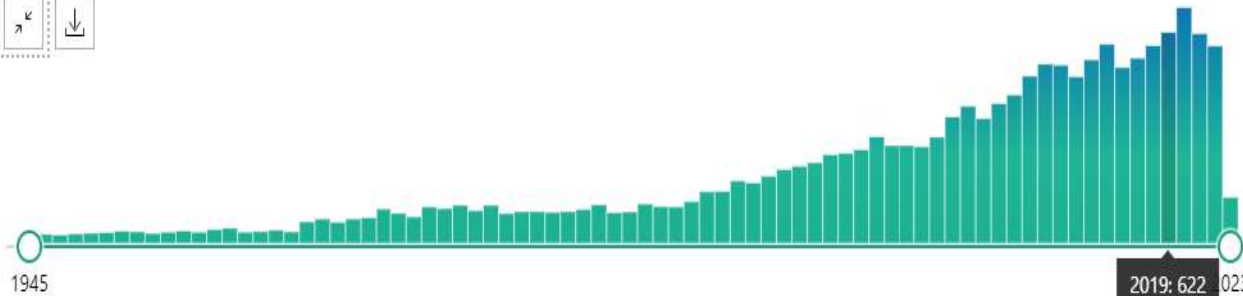
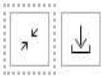
Sorted by: Best match

Display options

RESULTS BY YEAR

14,541 results

Page 1 of 1,455



cryptococcus infections covid

Search

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

Save

Email

Send to

Sorted by: Best match

Display options

RESULTS BY YEAR

61 results

Page 1 of 7



# + Kriptokok Enfeksiyonu

- *Cryptococcus* enfeksiyonu % 21 Mortalite
- % 95 *C. neoformans* A
- Diğerleri *C. neoformans* B veya *C. gattii*
- Klasik risk faktörleri

HIV CD4 (+) T lenfosit sayısı <200  $\mu$ L

Kanser

Solid organ nakli, allojenik kök hücre nakli

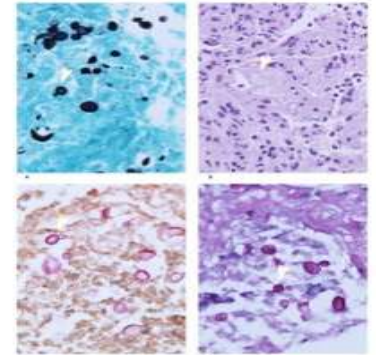
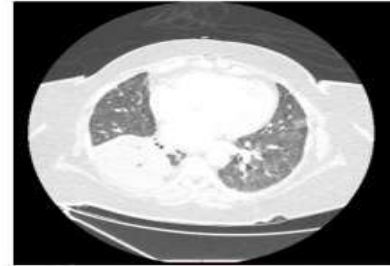
Steroid kullanımı



# + Kriptokok Enfeksiyonu

- 46 yaş, K, AF, Metalik kapak, nefes darlığı ile başvurmuş
- 3 ay önce Covid-19 pnömonisi, deksametazon, remdesivir, tocilizumab, anakinra ve IVIG alma öyküsü (+), steroid azaltılarak bir ay önce kesilmiş.
- BT: Sağ alt lobda konsolidasyon, buzlu cam görüntüsü
- Solunum yolu viral etkenler PCR ile saptanmadı, balgam kültüründe mantar ve bakteri üremesi izlenmedi. Ancak serum **cryptococcal antijen 1:128 (+)**
- Akciğer biyopsisi; Patolojisi histiosit, nötrofillerin yoğun olduğu nekrotik doku izlenmiş. PAS, GMS ve musikarmin boyaları *Cryptococcus* species ile uyumlu
- Tedavi için kullanılan ilaçlar sorumlu?

Roesch T. ATS Int. Abstract



# + Kriptokok Enfeksiyonu

Table 1

Reported cases of cryptococcosis, histoplasmosis and pneumocystosis following SARS-CoV-2 infections along with the information regarding the co-morbidities and therapy used to manage the COVID-19 patients.

Case/Country	Age	Gender	Co-morbidities	Use of antibiotics during COVID-19 management	Use of immunomodulatory drugs during COVID-19 management	Mechanical ventilation during COVID-19 management	Days after which infection was confirmed following a positive RT-PCR result	Antifungal treatment	Outcome	Ref
Disseminated/ <i>Cryptococcus neoformans</i> /USA	75	Male	Cirrhosis of liver, hypertension, kidney transplant recipient	Yes; ceftriaxone and clarithromycin	Yes, Prednisone	Yes	12 days	Fluconazole	Death after 18 days of admission due to septic shock	(Passarelli et al., 2020)
Disseminated/ <i>Cryptococcus neoformans</i> /Qatar	60	Male	Diabetes, hypertension, ischemic heart disease	NA	Yes, methylprednisolone, hydrocortisone, tocilizumab	Yes	48 days	Flucytosine with Amphotericin B	Death due to sepsis after 10 days of cryptococemia	(Khatib et al., 2020)
Meningoencephalitis/ <i>Cryptococcus neoformans</i> /USA	73	Female	None	Yes, azithromycin	Yes, dexamethasone	Yes	12 days	Flucytosine with Amphotericin B	Survived	(Ghanem et al., 2021)
Pulmonary/ <i>Cryptococcus neoformans</i> /USA	78	Male	COPD, hypertension	No	Yes; methylprednisolone	Yes	20 days	Amphotericin B changed to isavuconazole due to renal injury	Death after 39 days of hospital admission	(Cafardi et al., 2021)

*C. neoformans* 4 olgu, 60 yaş üstü, 3'ü erkek

Hastane ortamı?

Bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar?

Covid-19

Ko-morbidite?

# + Kriptokok Enfeksiyonu

- SARS-CoV2(+) hastaneye yatırılmış 212.479 hasta, 65'i
- İnsidans % 0.022, çoğunluğu erkek

Hepsinde altta yatan hastalık mevcut, % 32 si HIV(+)

Steroidden ziyade tocilizumab, baricitinib almışlardı.

YBÜ yatış (% 38-%29)

Mekanik ventilasyon(%

Mortalite(%36-14%) b

Steroid: *Cryptococcus* spp'ye alveolar makrofajların bağlanması ve fagositik fonksiyonunu engeller

IL-6 inhibitörleri: IL-6 eksik farelerin *Cryptococcus* spp. enfeksiyonuna daha duyarlı olduğu gösterilmiş, İnterferon (INF)-  $\gamma$  lenfosit infiltrasyonu ve makrofaj aktivasyonu açısından koruyucu olabilir

# + Kriptokok Enfeksiyonu

- Klasik risk faktörleri hastaların %56'sında saptanmamış
- Kalp yetmezliği, DM, KRY hastalarında risk biraz daha fazla
- CD4 T hücre sayısı belirgin daha az
- 10 gün içinde ortaya çıkmış

Latent etkenin reaktivasyonu?

SARS-CoV2'ye bağlı lenfopeni

Makrofajların etkeni «vomositozu»

İmmünmodulator tedavi

T hücre immünitesindeki bozukluk esas sorun?



# Pneumocystosis Enfeksiyonu



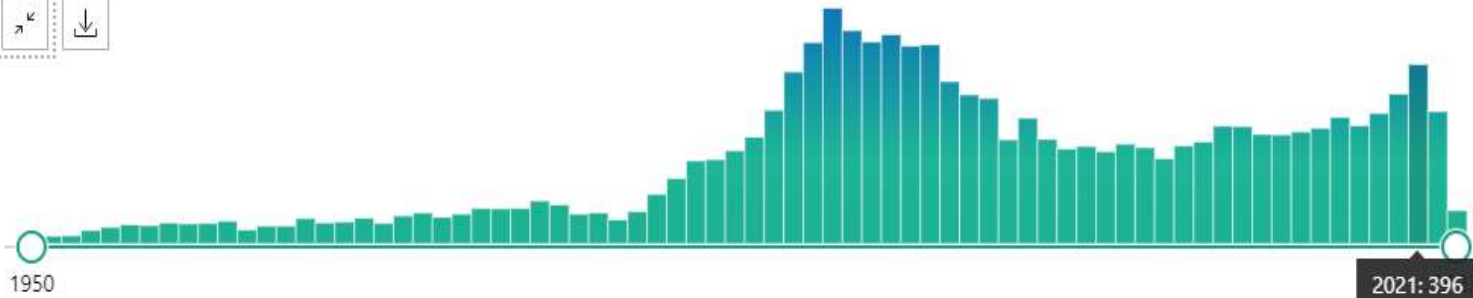
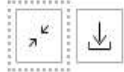
**PubMed**<sup>®</sup> PNEUMOCYCTOSIS   [Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Sorted by: Best match  ⚙️

RESULTS BY YEAR

12,517 results

⏪ < Page 1 of 1,252 > ⏩



**PubMed**<sup>®</sup> PNEUMOCYCTOSIS covid   [Advanced](#) [Create alert](#) [Create RSS](#) [User Guide](#)

Sorted by: Best match  ⚙️

RESULTS BY YEAR

118 results

⏪ < Page 1 of 12 > ⏩





■ 83 y, K.

oral, sulf

İki haftac

öksürük,

Amoksis

Hemogre

Genel du

Entübe e

■ Gönde

Tetkiklerinde serum (1,3)-b-D-glucan seviyesi 305 pg/ml (referans 80 pg/ml) çıkması nedeniyle trakeal aspirat ile *P. jirovecii* PCR bakılıyor (+)  
Yanlış (+) ?  
Hemodiyaliz, IVIG, albumin, IV Beta laktam antibiyotik  
AntiHIV negatif. CD4 T lenfosit : 291 cells/ml , CD4/CD8 1.18  
Hastaya TMP-SMX veriliyor, 7.gün ekstübe ediliyor  
(1,3)-b-D-glucan seviyesi geriliyor 90 pg/ml  
CD4 T lenfosit sayısı 10 gün sonra 730 cells/ml  
**Lenfopeni risk faktörü? Kolonizasyon? Etken?**

Eşlik eden kistik lezyonlar

Menon AA, Am J Respir Crit Care Med 2020



A Cas  
jirovec

To the



*"Plurality should not be  
posited without necessity"*  
Ockam (1235-1348)



*"Patients can have as many diseases as  
they damn well please"*

J B Hickham (1914-1970)

■ Beta

başl

■ 145

423 de *P. jirovecii* PCR çalışıldı

22 hastada PCP risk faktörü (+), 6 HIV (+), 2 indi.

% 79 (113/143) Lenfosit < 1,000/ml

■ % 99.3 (420/423) *P. carinii* PCR negatif, ik

1. 78 y, K, DM, HT

Lenfosit 410/ml, b-D-glucan bakılmamış, 3. g

kopya/ml) Hemorajik şok ile öldü

2. Gebe, obez, DM, Ht

Ecmo, lenfopeni (770-1,420/ml)

İki BAL düşük *P. jirovecii* (753-162 kopya/ml) b-D-glucan negatif, 61.gün VIP ile öldü

a-glucan

/ml, TMP-

pg/ml'ye

indi.

2. HIV(-) ve mantar yükü düşük ise ve

özellikle Covid eşlik ediyor ise kolonizasyon

veya enfeksiyon ayrımı yapmak zordur

«BAL PCR >1.6X10<sup>3</sup> DNA kopya/ml ve > 100

pg/ml (1,3)-b-D-glucan veya boyama

yöntemi önerilir» Ama bizde bunlar yoktu ve

hastamızda BT dahil tüm veriler PCP'yi

destekliyor



## Research article

## *Pneumocystis pneumonia* in COVID-19 patients: A comprehensive review

Elahe Sasani <sup>a</sup>, Fares Bahrami <sup>b,c</sup>, Mohammadreza Salehi <sup>d,e</sup>, Farzad Aala <sup>c</sup>,  
Ronak Bakhtiari <sup>f</sup>, Alireza Abdollahi <sup>g</sup>, Bahareh Bashardoust <sup>h</sup>, Mahsa Abdorahimi <sup>h</sup>,  
Sadegh Khodavaisy <sup>b,d,i,\*</sup>



210 Makale incelenmiş, 30 olgu tespit edilmiş,  
PCP tanısı %50 (15/30) moleküler yöntemler, % 30 (9/30) mikroskopik  
Bir olgu postmortem tanı konulmuş

E. Sasani et al.

Heliyon 9 (2023) e13618

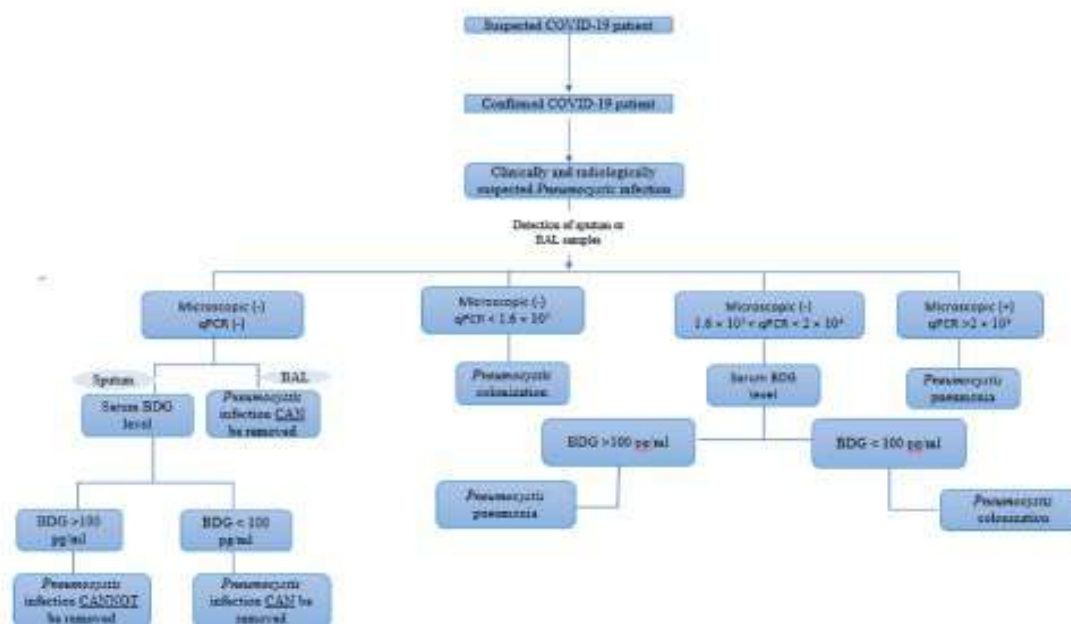


Fig. 2. Shows a flow diagram to diagnose *Pneumocystis* infection in COVID-19 patients with clinically suspected PCP. Abbreviations: BAL; Bronchoalveolar lavage, BDG;  $\beta$ -D-glucan.



Research article

## *Pneumocystis pneumonia* in COVID-19 patients: A comprehensive review

Elahe Sasani<sup>a</sup>, Fares Bahrami<sup>b,c</sup>, Mohammadreza Salehi<sup>d,e</sup>, Farzad Aala<sup>c</sup>,  
Ronak Bakhtiari<sup>f</sup>, Alireza Abdollahi<sup>g</sup>, Bahareh Bashardoust<sup>h</sup>, Mahsa Abdorahimi<sup>h</sup>,  
Sadegh Khodavaaisy<sup>b,d,i,\*</sup>

Yaş aralığı 11-83, ortalama 53, %83.3 (25/30) Erkek

%33.3 (10/30) HIV(+)

3 Olgu ECMO, ciddi Covid-19, % 83.3 (25/30) steroid alma öyküsü,

Mortalite % 36

■ **9 Hasta kanıtlanmış PCP**, 2'si HIV(+), 2'sinde alta yatan hastalık yok  
Kanıtlanmış PCP olan hastalarda CD4 T lenfosit sayısı HIV(+) hastalarında düşük

7 hastanın 2 si düşük, biri normal, diğerlerine bakılmamış

▪ Buzlu cam manzarası 27/30'unda mevcut, 2 hastada kistik lezyon

LDH ortalama 498 IU/L , % 53.3 (16/30). HIV(+) 724 IU/L (5/16)

Ortalama serum **BDG** seviyesi 377 pg/ml, %16.6 (5/30)

# + Fusariozis

- Nazari T ve ark.

6 Hasta **akciğer tutulumu**, 4 kadın

Etken BAL'da üremiş, 5 Hasta BAL GM (+)

Hipertansiyon (n=4, % 66.6)

Kardiyovaskuler hastalık ( n= 3, % 50)

DM (n= 2, % 33.3)

KRY (n= 1, % 16.6)

# + Mukormikoz

**PubMed**®

mucormycosis

Advanced Create alert Create RSS

Search

User Guide

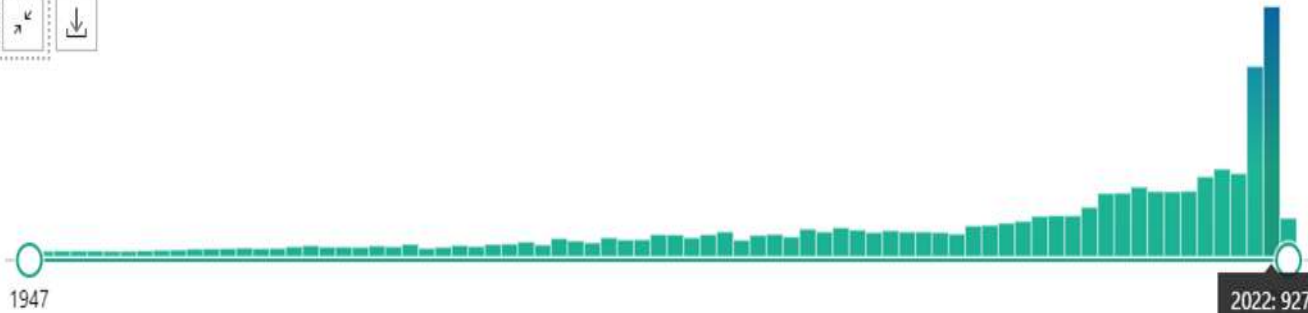
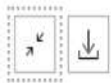
Save Email Send to

Sorted by: Best match Display options

RESULTS BY YEAR

6,454 results

Page 1 of 646



**PubMed**®

mucormycosis covid

Advanced Create alert Create RSS

Search

User Guide

Save Email Send to

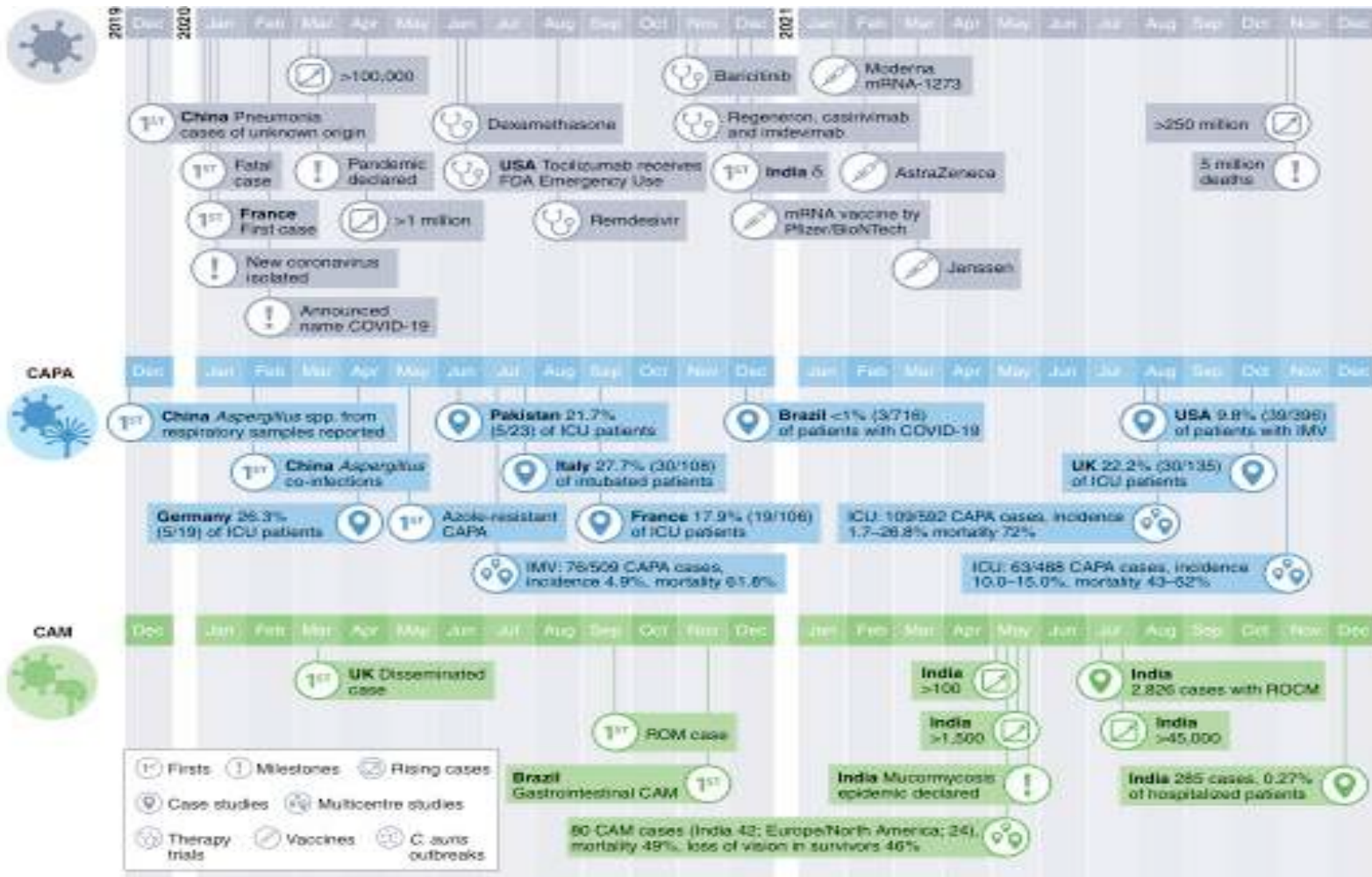
Sorted by: Best match Display options

RESULTS BY YEAR

971 results

Page 1 of 98

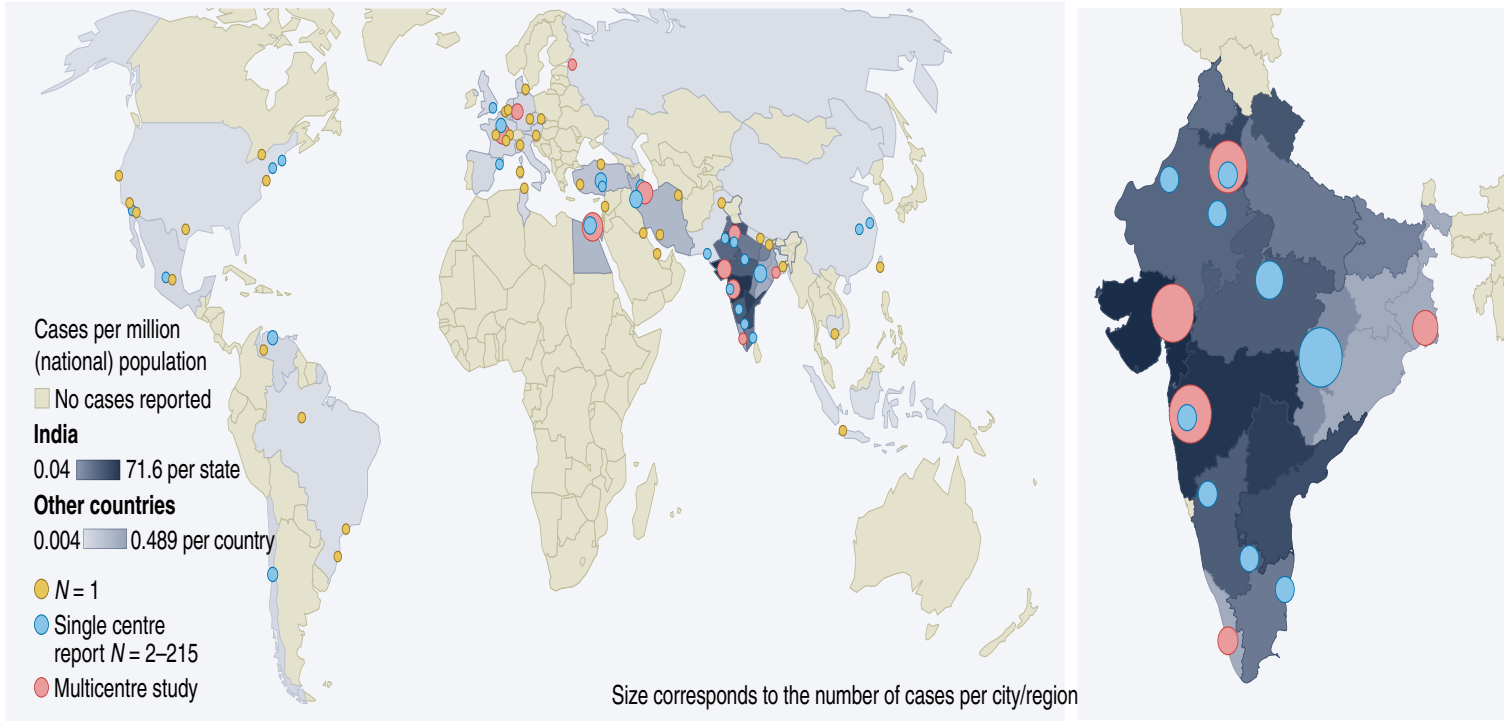
Year	Results
2020	0
2022	620
2023	0





**b**

**CAM infections**



**Hindistan'da Covid-19 nedeniyle hastaneye yatanlarda prevalans 0.27, YBU % 1.6**

# + Mukormikoz

- *Mucor* ve *Rhizopus* türlerinin neden olduğu enfeksiyon
- *Rhizomucor*, *Apophysomyces*, *Absidia*, *Cunninghamella* ve *Syncephalastrum*

- İnsidans 0.005-1.7 olgu/ milyon
- Mortalite % 46
- Mukormikozda sporlar hava yolu ile inhale edilir



Duyarlı epitel doku üstünde sporlar açılarak, çoğalır

Demir, glukoz yüksekliği, ketoasidoz, nütropenik ortamda anjioinvazyon ile yayılır

Nekroza, tromboza, lokal kanamaya neden olur, yayılır





## Hindistan'da pandemi öncesi mukormikoz

Prevelans: 0.14 olgu/1000 (ortalama 171.504 olgu/yıl), 70 kat fazla  
65.500 ölüm/yıl (%38.2)

- Çevresel faktörler; Tropikal, subtropikal nemli iklim, sıcak ve yağmurlu hava
- Kontrolsüz diyabet ve diyabetik ketoasidoz tabloları

Dünya'nın en yüksek ikinci diyabetik popülasyonu (65.1 milyon),  
% 70 kontrolsüz diyabet

ROC (%48– 55)

Kutanöz (%13–15)

Pulmonary (%7–17)

Dissemine (%5–12)

Gastrointestinal (%5–13)

İzole renal (%5–14)



% 95 Altta yatan risk faktörü

66 Hasta DM; 55 kontrolsüz (27 DKA, 23 Hiperglisemi)

23/30 Artmış HbA1c (ortalama 11)

Hipertansiyon en sık ikinci altta yatan hastalık

Sistemik steroid kullanımı 63/80 (% 79)

Tocilizumab 6 hastada verildi

M olgusu

BD

sa, İran, Meksika

ngladeş,

Türkiye...

59/80 Hasta Rino-orbital-serebral tutulum, Hindistan'da (41/42)

20/80 Akciğer tutulumu .. 18'i YBÜ, 15'i ciddi Covid-19 (11/20 DM)

1 /80 Gastrointestinal tutulum

Ortalama Covid-19 tanısı sonrası 10.gün CAM tanısı+

Median

Male-to-

Country

Underly

Comorb

COVID-

COVID-

Intensive care unit admission	Yes (38 [48%]), no (34 [43%]), unknown (8 [10%])	Yes (19 [32%]), no (33 [56%]), unknown (7 [12%])	Yes (18 [90%]), no (1 [5%]), unknown (1 [5%])
Corticosteroids administered	Yes (63 [79%]), no (14 [18%]), unknown (3 [4%])	Yes (47 [80%]), no (10 [17%]), unknown (2 [3%])	Yes (15 [75%]), no (4 [20%]), unknown (1 [5%])

Causative *Mucorales* spp

Rhizopus  
R orrhizus  
(1 [1%])  
(39 [49%])

Antifungal therapy

Liposom  
amphot  
formula  
voriconi  
(6 [8%])  
antifungi  
none (2

Surgical intervention

Yes (45

Therapeutic strategy

Systemi  
antifungi  
none (2

Fungal coinfections

Aspergi

Outcome

Survive

Life-changing morbidities in

survivors

Loss of

Data are n (%) unless otherwise specified; n

cerebral disease, 20 patients with pulmonary

three patients with pulmonary disease and d

Two patients had lymphoma, two patients

were given dexamethasone 6 mg for 10 days

Table: Summary of clinical characteristics, treatment, and outcome of 80 cases of patients with COVID-19-associated mucormycosis



- Hindistan serilerinde en sık rinoserebral veya rinoorbitoserebral mukormikoz
- Yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde pulmoner veya dissemine mukormikoz
- Pulmoner, dissemine mukormikoz bulguları Covid-19 bulguları ile karışıyor? GIS tutulumu atlanıyor mu? Tanı sıkıntısı ?  
Kaviter lezyon CAPA? CAM?
- Ters halo işareti Pulmoner mukormikoz? Covid-19 ?
- Yüksek gelir düzeyi rinoorbital mukormikozu atlamamalı o zaman
- DM dağılımı ile mi ilişkili?



# Neden COVID-19 Hastalarında

## Fungal Enfeksiyonlar?

### 1. Direkt hasar

- Virüs alveolar epitele, siliyer fonksiyona zarar verir, fungal enfeksiyon için zemin hazırlar

### 2. Enflamasyon artışı

- Virüsün direkt hasarı hücrelerden antimikrobiyal proteinlerin salınımında artışa, Tip 1 IFN (IFN- $\alpha$  and IFN- $\beta$ ) yanıtında baskılanmaya ve **enflamatuvar** sürece neden olur
- Hasarlanmış doku ve ölü hücrelerden DAMPS ortaya dökülür  
Hiperenflamatuvar zemini arttırır



# Neden COVID-19 Hastalarında Mukormikoz?

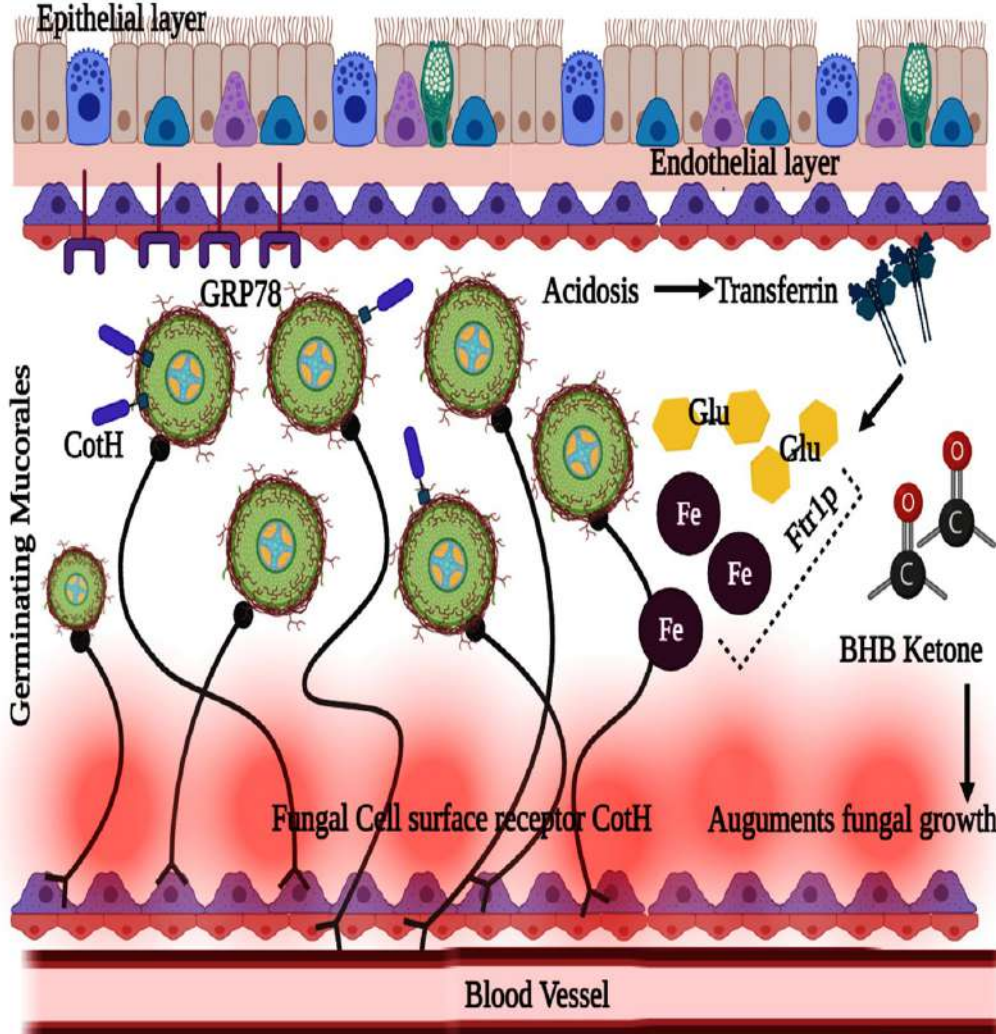


- Fungal enfeksiyonda mantarın çoğalması sırasında hava yollarındaki fibrinojenoliz, epitelyal bileşmelerin bozulmasına neden olur, alerjik enflamasyonu artırır

## . Fungal Bağlanmada Artış

Viral enfeksiyonlar sırasında hasarlı hücrelerdeki integrin70 gibi apikal reseptörler *Mucorales* hücre duvarlarındaki thaumatin-like protein CalA, spore-coating (CotH) proteinler ve mannoproteinler ile etkileşime girer ve fungal bağlanma, invazyonu artırır

# + Neden COVID-19 Hastalarında Mukormikoz?



Hiperglisemi, demir, keton GRP78 ekspresyonunu artırır

## GRP78

.Virüs girişinde kofaktör

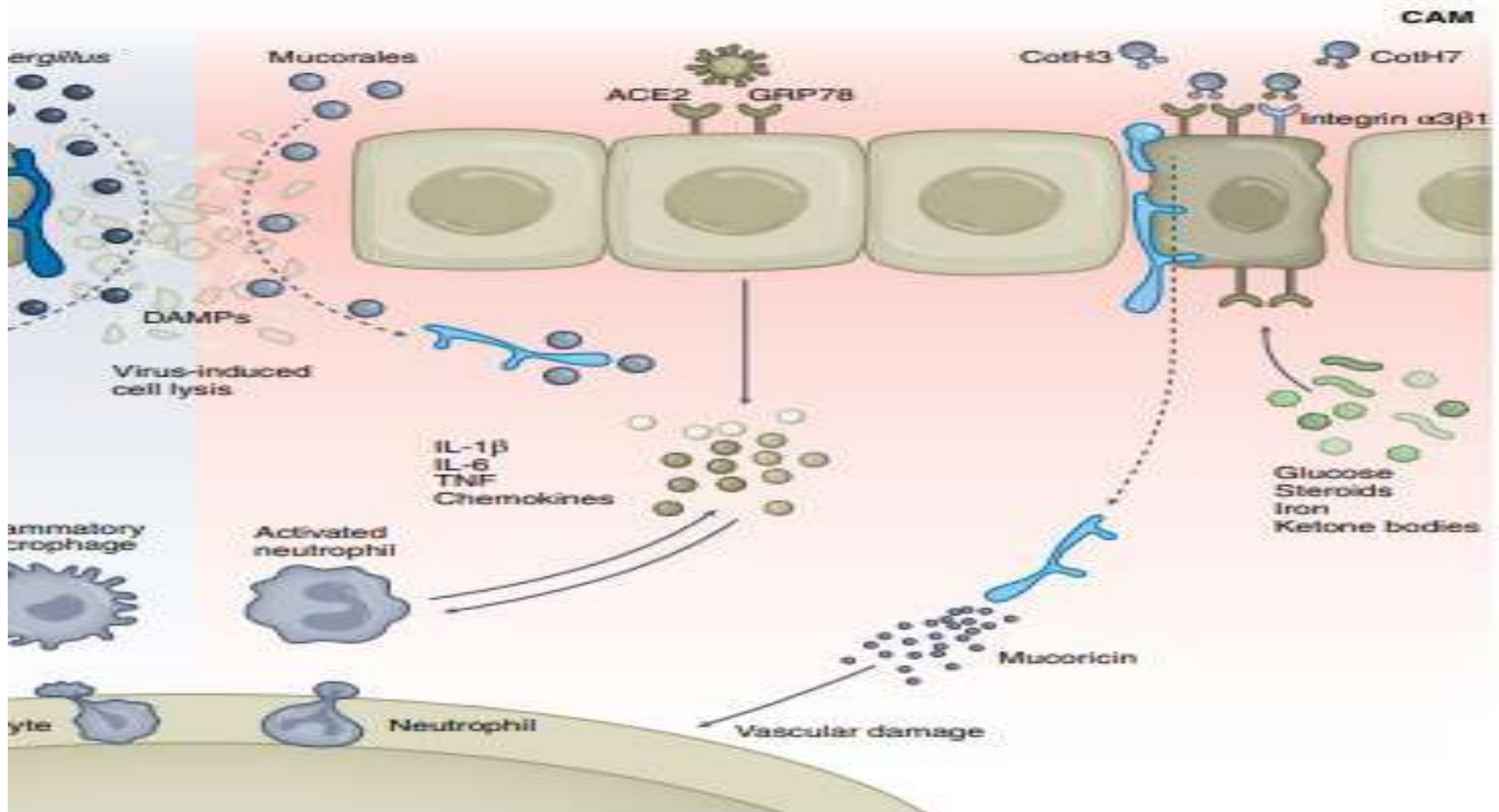
.Mantar yüzeyindeki Coth3 invazine bağlanır

.Mukozal epitel hücrelerinden Mucorales geçişini artırır

.Coth7 ise alveolar epitelyal hücrelerinde integrin $\alpha$ 3 $\beta$ 1 ile birleşir, pulmoner mukormikoza neden olur

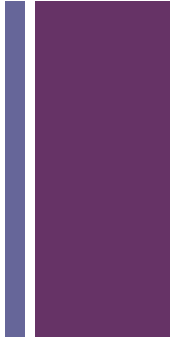
.Mucoraleslerin ürettiği mukorisin damarsal hasar vererek lökositlerin kandan dokuya geçişini ve hiperenflamatuvar durumu daha da artırır

# + Neden COVID-19 Hastalarında Mukormikoz?





# Neden COVID-19 Hastalarında Mukormikoz?



## 3. Hipoksemi

Dokudan ve ölü hücrelerden fibröz materyalin salınımı... Hipoksemi

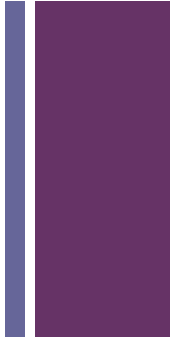
Hipoksemi fungal virülansı ve konak immün yanıtını etkiler

Hipoksemi fungal protein olan gliotoksin ve mukorisin salınımına neden olarak, doku hasarını artırır, kanlanmayı, doku onarımını engelleyerek, lokal ve sistemik hipoksi daha da artar





# Neden COVID-19 Hastalarında Mukormikoz?



## 4. İmmünite üstündeki etkisi

Lenfopeni, lenfosit fonksiyon bozukluğu

Mucorales-spesifik T hücre mukormikoz hastasında hastalık seyrinde saptanmış

Bu T hücreler IL-4, IFN $\gamma$ , IL-10, IL-7 üretmektedir

IFN-gamma direkt mantar üzerine etkilidir

Potenza, Blood 2011

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

### Brief report

*Mucorales*-specific T cells emerge in the course of invasive mucormycosis and may be used as a surrogate diagnostic marker in high-risk patients

\*Leonardo Potenza,<sup>1</sup> \*Daniela Vallerini,<sup>1</sup> \*Patrizia Barozzi,<sup>1</sup> \*Giovanni Riva,<sup>1</sup> \*Fabio Forghieri,<sup>1</sup> Eleonora Zanetti,<sup>1</sup> Chiara Quadrelli,<sup>1</sup> Anna Candoni,<sup>2</sup> Johan Maertens,<sup>3</sup> Giulio Rossi,<sup>4</sup> Monica Morselli,<sup>1</sup> Mauro Codeluppi,<sup>5</sup> Ambra Paolini,<sup>1</sup> Monica Maccaferri,<sup>1</sup> Cinzia Del Giovane,<sup>1</sup> Roberto D'Amico,<sup>1</sup> Fabio Rumpianesi,<sup>6</sup> Monica Pecorari,<sup>6</sup> Francesca Cavalleri,<sup>7</sup> Roberto Marasca,<sup>1</sup> Franco Narni,<sup>1</sup> and Mario Luppi<sup>1</sup>



Commentary

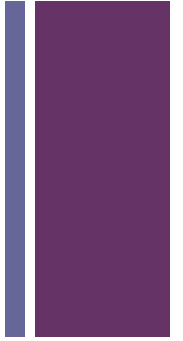
**Decreased Naïve T-cell Production Leading to Cytokine Storm as Cause of Increased COVID-19 Severity with Comorbidities**

Michael D. Schwartz<sup>1\*</sup>, Stephen G. Emerson<sup>2</sup>, Jennifer Punt<sup>3</sup>, Willow D. Goff<sup>4</sup>

- Naif T hücrelerin üretimi Tip 2 DM ve erkek cinsiyette zamanla azalmaktadır
- Bu azalmış naif T hücre yanıtı Covid-19'da sitokin fırtınası riskini arttırmaktadır



# Neden COVID-19 Hastalarında Mukormikoz?



## **5. Ferritinde artış**

Covid-19'da IL-6 üretiminde artış ve kontrol edilememiş DM ferritin üretimini artırır, serbest demir miktarında artış...CAM

## **6. Steroid kullanımı**

Nötrofil migrasyonunu, fagolizozom füzyonunu bozar

Kan şekerinde artışa neden olur



## 7. Antibiyotik kullanımı

Disbiyozis, floradaki değişkenlik ile CAM zemin hazırlar

- Soltani ve ark;
- Solunum sistemi mikrobiyotasını oluşturan *Cutaneotrichosporon*, *Cryptococcus*, *Issatchenkia*, *Wallemia*, *Cladosporium*, *Alternaria*, *Dipodascus*, *Mortierella*, *Aspergillus*, *Naganishia*, *Diutina* ve *Candida* gibi etkenlerin Covid-19 patogenezi etkileyebileceği bu nedenle dikkat çekmesi gerektiğini belirtmiştir

Soltani, S. Biomed Research International, 2021



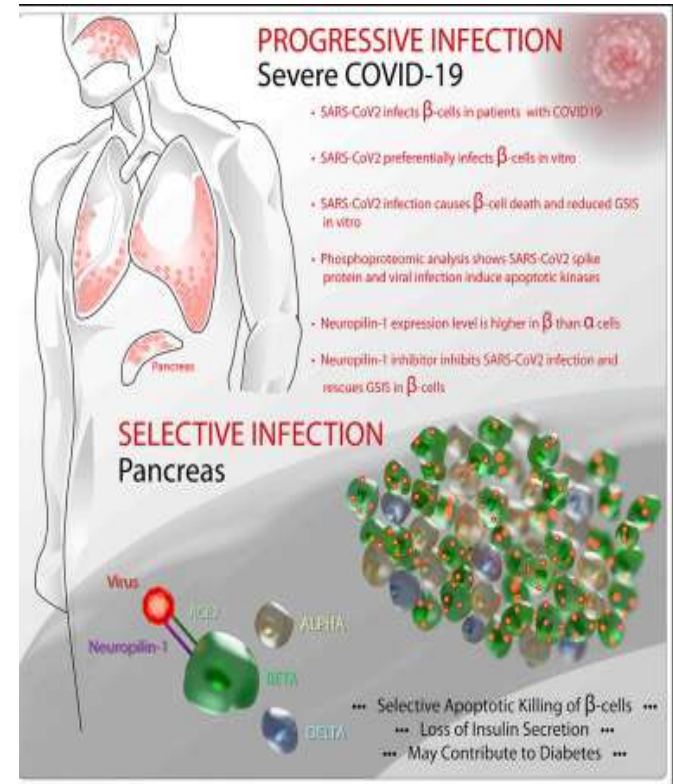
# Neden COVID-19 Hastalarında Mukormikoz?

## 8. İnsülin

- Pankreas beta hücrelerini etkiler
- İnsülin sekretuar granüllerin sayısını azaltır, glukoz uyarısıyla insülin salınımı bozulur

SARS-CoV2 D614G varyantında gösterilmiş  
İkinci dalgada neden CAM sayısı fazla?

Kronik hiperglisemi protein ve lipidlerin glikozilasyonu, oksidasyonuna neden olur, bu da AGE'nin artışı ile mukormikoza zemin hazırlar





# Neden COVID-19 Hastalarında Mukormikoz?



## 9. İmmünmodulator ilaç kullanımı

Tedavide kullanılan steroid, tocilizumab gibi ilaçlar doğal ve adaptif immün yanıtı zarar vermeleri dolayısıyla zemin hazırlarlar

Steroidler nötrofil, monosit, makrofaj ve T hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını bozar

Kan şekerini arttırması da ek riske neden olur



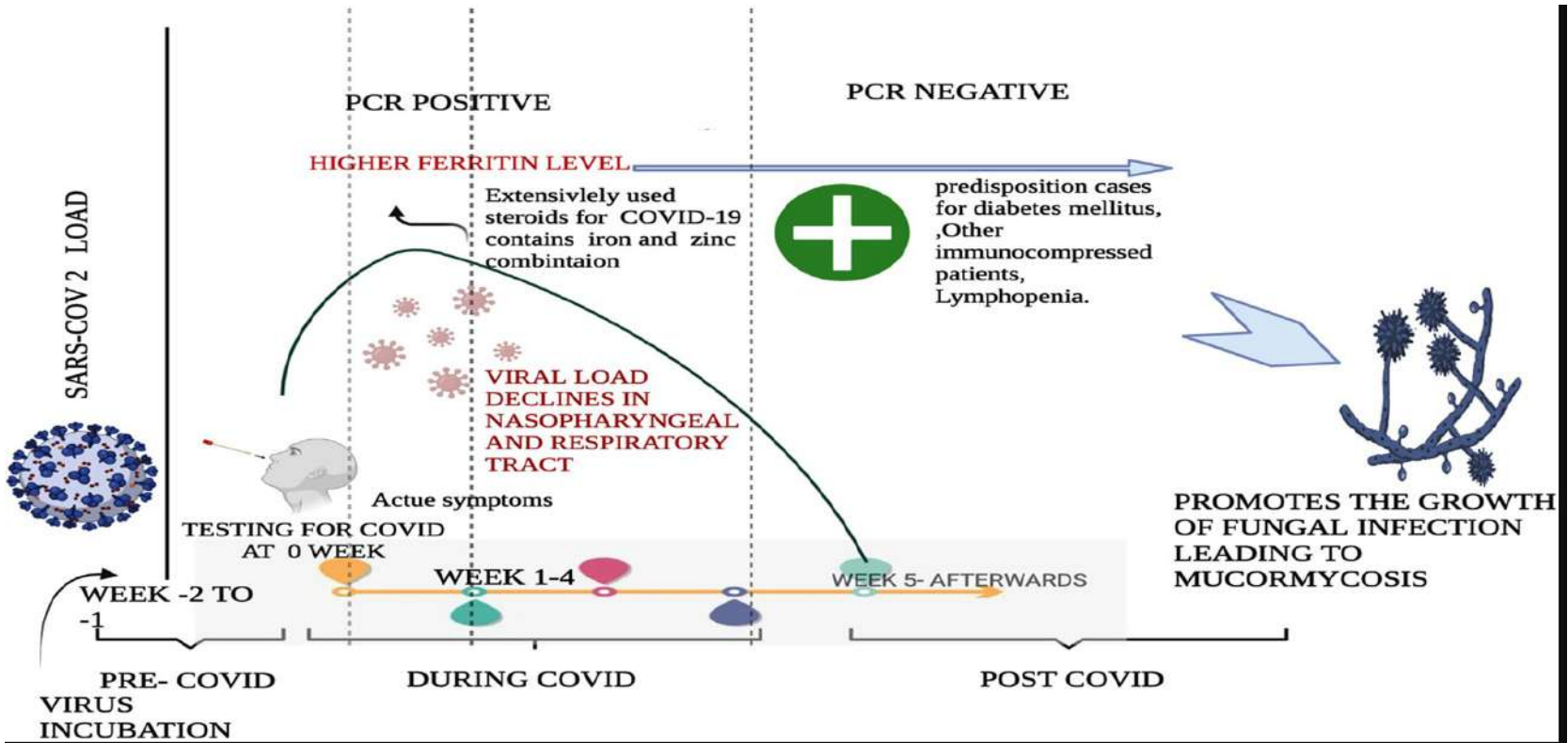
# IL-6 Inhibition in Critically Ill COVID-19 Patients Is Associated With Increased Secondary Infections

*Lucas M. Kimmig<sup>1,2†</sup>, David Wu<sup>1,2†</sup>, Matthew Gold<sup>1</sup>, Natasha N. Pettit<sup>1,3</sup>, David Pitrak<sup>1,3</sup>, Jeffrey Mueller<sup>4</sup>, Aliya N. Husain<sup>4</sup>, Ece A. Mutlu<sup>5</sup> and Gökhan M. Mutlu<sup>1,2\*</sup>*

- 114 Hasta 54'üne tocilizumab verilmiş
- 8 Hafta takip edilmiş
- Sekonder bakteriyel enfeksiyonlar (% 48.1 vs. 28.1; p = 0.029)
- Fungal enfeksiyon riski artmıştır (% 5.6 vs. % 0; p = 0.112)

IL-6 azalınca mantarların monosit ve makrofajlarca öldürülmesini sağlayan LC3 ile ilişkili fagositoz aktivasyonu bozulur

Profilaksi?

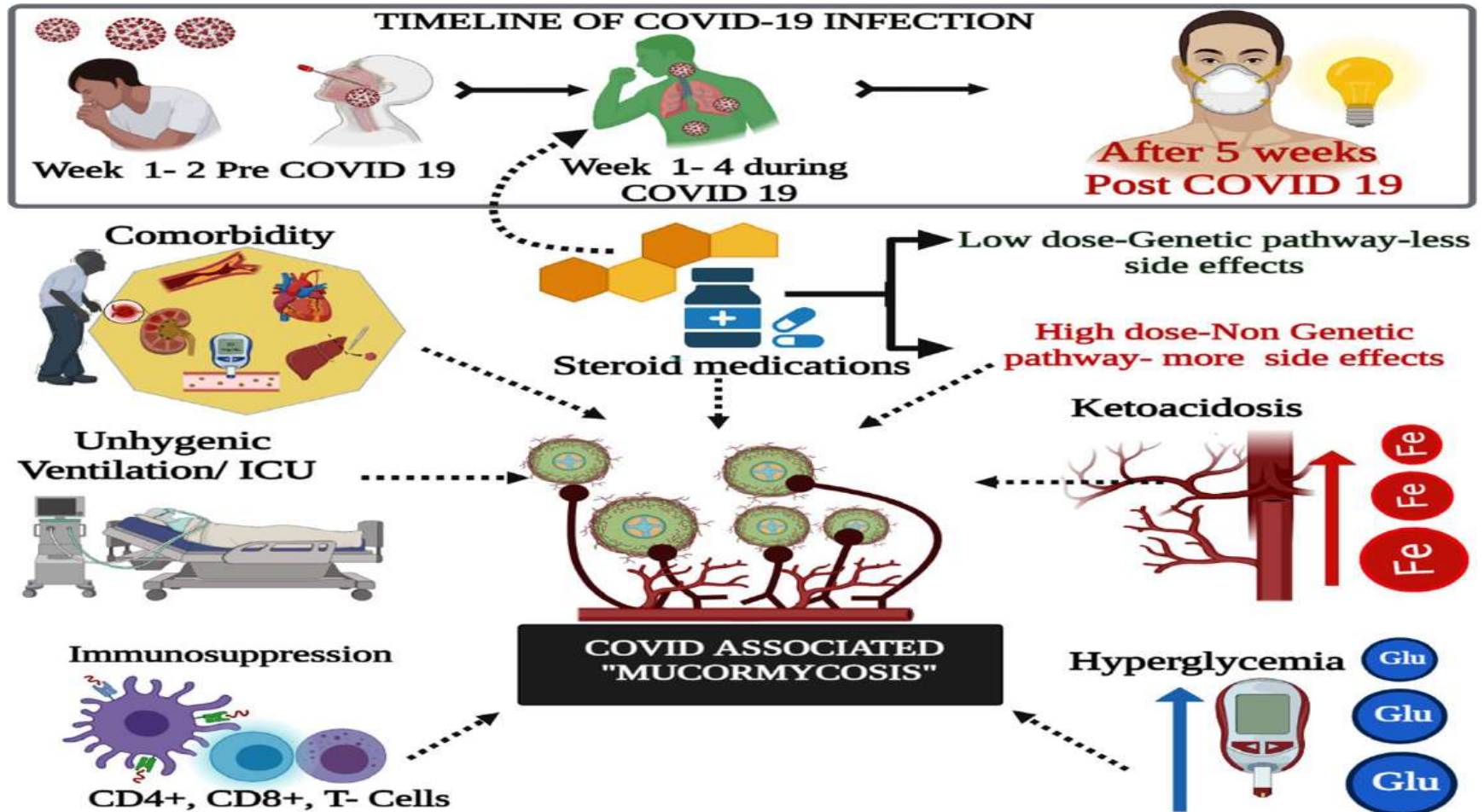






# Neden COVID-19 Hastalarında

## Fungal Enfeksiyonlar?





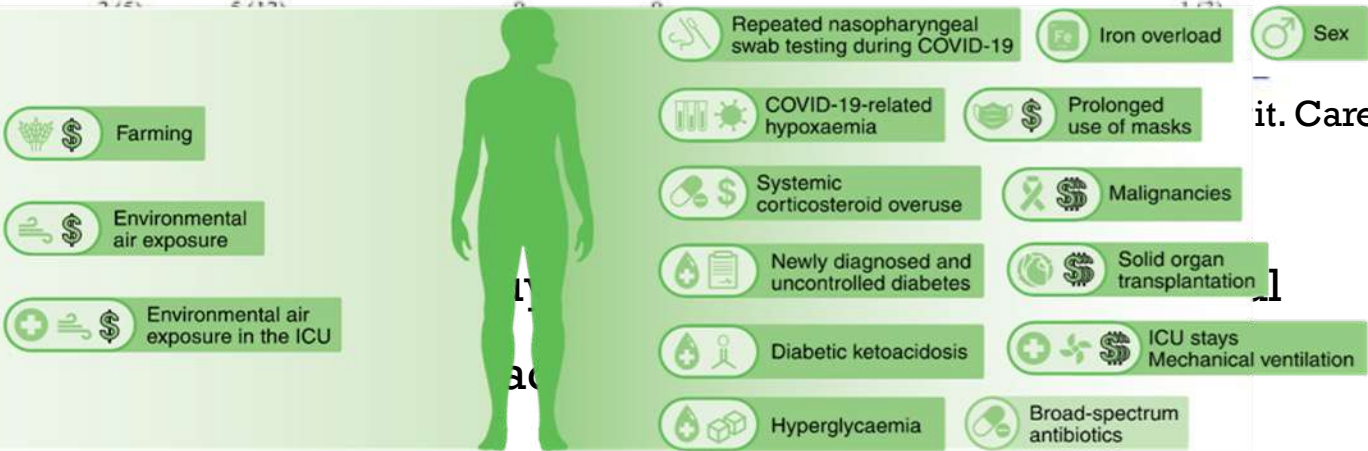
■ Uzamış yatış ve mekanik ventilasyon fungal enfeksiyon riskini artırmaktadır

Chakraborti, *et al.*: Fungal invasion and colonization in patients in a RICU

Table 1: Fungal culture pattern on day 1 and day 7 of mechanical ventilation

Fungal organism	ET aspirate day 1 of intubation (%)	ET aspirate day 7 of intubation (%)	P	Urine culture day 1 of intubation (%)	Urine culture day 7 of intubation (%)	P	Blood culture on day 1 of intubation (%)	Blood culture on day 7 of intubation (%)	BAL culture (done on day 7 of intubation) (%)
Sterile	18 (44)	6 (15)	<0.0001*	29 (71)	10 (24)	<0.0001*	41 (100)	37 (90)	17 (52)
<i>Candida</i> spp.	21 (51)	24 (59)	0.2976*	12 (29)	31 (76)	<0.0001*	0	4 (10)	10 (30)
<i>Candida albicans</i>	12 (29)	13 (32)		10 (24)	23 (56)			0	5 (15)
<i>Candida tropicalis</i>	8 (20)	9 (22)		2 (5)	8 (20)			3 (7.5)	3 (9)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (2)	2 (5)		0	0			1 (2.5)	2 (6)
Mold	2 (5)	11 (26)	0.0022*	0	0		0	0	5 (15)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	5 (12)		0	0				4 (12)
<i>Aspergillus flavus</i>	0	5 (12)		0	0				1 (3)
<i>Aspergillus</i> spp.	0	5 (12)		0	0				1 (3)
<i>Scedosporium</i> spp.	0	0		0	0				0
Used-Z pro									

CAM



■ Dezenfektan kullanımı fungal enfeksiyon riskini artırır

it. Care Med

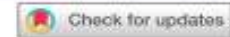
1

# + İmmüniteyi düzenleyen tedavi mantarlara karşı da korur mu?

nature  
medicine

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01643-9>



## A guide to immunotherapy for COVID-19

Frank L. van de Veerdonk <sup>1</sup>✉, Evangelos Giamarellos-Bourboulis <sup>2</sup>, Peter Pickkers<sup>3</sup>,  
Lennie Derde <sup>4,9</sup>, Helen Leavis<sup>5</sup>, Reinout van Crevel<sup>1</sup>, Job J. Engel<sup>1</sup>, W. Joost Wiersinga<sup>6</sup>,  
Alexander P. J. Vlaar<sup>7</sup>, Manu Shankar-Hari <sup>8</sup>, Tom van der Poll <sup>6</sup>, Marc Bonten<sup>9</sup>, Derek C. Angus<sup>10</sup>,  
Jos W. M. van der Meer<sup>1</sup> and Mihai G. Netea <sup>1,11</sup>✉

# Monocytes and Macrophages, Targets of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: The Clue for Coronavirus Disease 2019 Immunoparalysis

Asma Boumaza,<sup>1,2,a</sup> Laetitia Gay,<sup>1,2,3,a</sup> Soraya Mezouar,<sup>1,2,a</sup> Eloïne Bestion,<sup>1,2,4</sup> Aïssatou Bailo Diallo,<sup>1,2</sup> Moïse Michel,<sup>1,2</sup> Benoit Desnues,<sup>1,2</sup> Didier Raoult,<sup>1,2</sup> Bernard La Scola,<sup>1,2</sup> Philippe Halfon,<sup>1,2,3</sup> Joana Vitte,<sup>1,2,5</sup> Daniel Olive,<sup>5</sup> and Jean-Louis Mege<sup>1,2,6</sup>

## Case Report

Interferon gamma immunotherapy in critically ill COVID-19 patients: cellular immunity: A case series

Arjan van Laarhoven,<sup>1,7,9,\*</sup> Lisa Kurver,<sup>1,7</sup> Gijs J. Overduin,<sup>1</sup> Reinout van Crevel,<sup>1</sup> Raphaël Duivenvoorden,<sup>4</sup> Matthijs Kox,<sup>2,3</sup> Frank L. van de Veerdonk,<sup>1</sup> Hans van der Hoeven,<sup>3</sup> J. Peter Pickkers,<sup>3,8</sup> and Mihai G. Netea<sup>1,6,8</sup>

IFN GAMMA TEDAVİSİ FUNGAL ENFEKSİYONLARI ÖNLEME VE TEDAVİDE KULLANILABİLİR Mİ?

5 Hasta, haftada 3, 100 mg, IFN gamma

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# Interferon-gamma as adjunctive immunotherapy for invasive fungal infections: a case series

Corine E Delsing<sup>1†</sup>, Mark S Gresnigt<sup>1†</sup>, Jenneke Leentjens<sup>1,2†</sup>, Frank Preijers<sup>4</sup>, Florence Allantaz Frager<sup>5</sup>, Matthijs Kox<sup>2,3</sup>, Guillaume Monneret<sup>5</sup>, Fabienne Venet<sup>5</sup>, Chantal P Bleeker-Rovers<sup>1</sup>, Frank L van de Veerdonk<sup>1</sup>, Peter Pickkers<sup>2</sup>, Alexandre Pachot<sup>5</sup>, Bart Jan Kullberg<sup>1</sup> and Mihai G Netea<sup>1,6\*</sup>



## Anti-CotH3 antibodies protect mice from mucormycosis by prevention of invasion and augmenting opsonophagocytosis

Teclegiorgis Gebremariam<sup>1</sup>, Sondus Alkhazraji<sup>1</sup>, Sameh S. M. Soliman<sup>2</sup>, Yiyu Gu<sup>1</sup>, Heewon H. Jeon<sup>1</sup>, Lina Zhang<sup>1,3</sup>, Samuel W. French<sup>1,4</sup>, David A. Stevens<sup>5,6</sup>, John E. Edwards Jr.<sup>1,7</sup>, Scott G. Filler<sup>1,7</sup>, Priya Uppuluri<sup>1,7</sup>, Ashraf S. Ibrahim<sup>1,7\*</sup>

- *Rhizopus* konak reseptörü GRP78'i kullanarak, CotH proteinleri ile endotel hücrelere bağlanır
- DKA ve nötropenik farelere (C2, IgG1) antiCotH3 antikoru uygulamış ve antifungal ilaçlar ile birlikte *R. delemar* enfeksiyonundan korumuş
- Nötrofil geçişini arttırmış, fagositoz ile mantarın öldürülmesinde yardımcı olmuş
- Ayrıca bağışıklığı baskılanmış fareyi fungal enfeksiyona karşı korumuş



### 119. A Humanized Antibody Targeting the CoH Invasins is Protective Against Murine Mucormycosis

Yiyou Gu, PhD<sup>1</sup>; Abdullh Alqarihi, Predoctoral student/M.S.<sup>2</sup>; Shakti Singh, PhD<sup>1</sup>; Teclegiorgis Gebremariam, MS<sup>1</sup>; Sondus Alkhazraji, PhD<sup>2</sup>; Eman Youssef, Professor/M.D.<sup>3</sup>; David Andes, MD<sup>4</sup>; Ashraf S. Ibrahim, PhD<sup>5</sup>; <sup>1</sup>The Lundquist Institute, Torrance, California; <sup>2</sup>The Lundquist Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California; <sup>3</sup>Department of Medicine at University of Wisconsin, Madison, WI, Torrance, California; <sup>4</sup>University of Wisconsin, Madison, Wisconsin; <sup>5</sup>David Geffen School of Medicine, Torrance, California

İnsana uygun versiyonu CoH3 proteine afinite bakımından 10 kat daha etkili bulunmuş (~5 nM for humanized vs. ~50 nM for C2)

VX01 klonu *R.delemar*'ı öldürmek için nötrofiller üzerinde iki kat etkin, konak hasarını %50 azaltmaktadır

Enfekte farede 24 saat sonra intratekal uygulanmış, tek doz VX01 (30 µg), % 60-70 yaşam oranı

Ticari preparatının hazırlandığı belirtilmiş



Article

# Development of a Monoclonal Antibody and a Serodiagnostic Lateral-Flow Device Specific to *Rhizopus arrhizus* (Syn. *R. oryzae*), the Principal Global Agent of Mucormycosis in Humans

Genna E. Davies <sup>1</sup> and Christopher R. Thornton <sup>2,\*</sup>

J. Fungi 2022, 8, 756

*Rhizopus oryzae* ve *Rhizopus delemar*'a özgü, çoğalma sırasında salınan ekstrasellüler polisakkarit antijene bağlanan IgG1 monoklonal antikor (mAb) kullanılarak «lateral flow» tanı metodu geliştirilmiş



## Original Article

### Interlaboratory evaluation of Mucorales PCR assays for testing serum specimens: A study by the fungal PCR Initiative and the Modimucor study group

S. Rocchi<sup>1,2</sup>, E. Scherer<sup>1,2</sup>, C. Mengoli<sup>3</sup>, A. Alanio <sup>4,5,6</sup>, F. Botterel<sup>7,8</sup>, M. E. Bougnoux <sup>9,10</sup>, S. Bretagne <sup>4,5,6</sup>, M. Cogliati<sup>11</sup>, M. Cornu<sup>12</sup>, F. Dalle<sup>13,14</sup>, C. Damiani<sup>15,16</sup>, J. Denis<sup>17</sup>, S. Fuchs<sup>18</sup>, M. Gits-Muselli<sup>5,6</sup>, F. Hagen<sup>19,20,21</sup>, C. Halliday<sup>22</sup>, R. Hare <sup>23</sup>, X. Iriart<sup>24,25</sup>, C. Klaassen<sup>26</sup>, M. Lackner<sup>27</sup>, M. Lengerova<sup>28</sup>, V. Letscher-Bru<sup>17</sup>, F. Morio <sup>29,30</sup>, C. Nourrisson<sup>31</sup>, W. Posch<sup>18</sup>, B. Sendid<sup>12</sup>, J. Springer<sup>32</sup>, B. Willinger<sup>33</sup>, P. L. White<sup>34</sup>, R. A. Barnes<sup>35</sup>, M. Cruciani<sup>36</sup>, J. P. Donnelly<sup>37</sup>, J. Loeffler<sup>32</sup> and L. Millon<sup>1,2,\*</sup>

# + Yeni Tedaviler ? Profilaksi?

**Table 2 | Current and future antifungal treatment of CAPA, CAM and CAC**

Invasive fungal disease/ antifungal therapy	First line	Second line	Future treatment first line	Future treatment 1 advantages/ disadvantages	Future treatment second line	Future treatment 2 advantages/ disadvantages
<b>CAPA</b>	Voriconazole or isavuconazole <sup>25</sup>	Liposomal amphotericin B <sup>25</sup> or posaconazole <sup>25</sup>	Opelconazole <sup>158</sup>	Inhaled antifungal, limited systemic toxicity or drug-drug interactions, used for early treatment or prophylaxis	Fosmanogepix <sup>158</sup> or olorofim <sup>158</sup>	New mechanism of action, fewer drug-drug interactions, activity against azole-resistant CAPA, oral formulation only
<b>CAM</b>	Liposomal amphotericin B <sup>43</sup>	Isavuconazole <sup>43</sup> or posaconazole <sup>43</sup>	Fosmanogepix <sup>158</sup>	New mechanism of action, oral and intravenous formulation, variable activity against Mucorales, potential use in combination with liposomal amphotericin B (synergism in animal model)	Ibrexafungerp <sup>158</sup>	New mechanism of action, oral formulation, variable activity against Mucorales, potential use in combination with liposomal amphotericin B (synergism in animal model)



# + Ne Değişti?



Pandemi fungal enfeksiyonlara dikkat çekilmesini sağlamıştır

Nötropenik olmayan grupta mantar enfeksiyonları

İmmün sistemin payı ve tedavi ile tanıda immünmodulatörler

- 1. Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde erken tanı ve tedavi için imkanların sağlanması
- 2. Şüphe halinde bronkoskopi, PCR, galaktomannan gibi testlerin daha sık yapılması tanı olasılığını arttıracaktır
- 3. Steroid ve diğer immünmodulatörlerin kullanımını kısıtlama
- 4. Diabet, kan řekeri kontrolü



■ Teşekkür Ederim

