

ADÇÇ-MİÇÇ SİMPOZYUM 2023

Özel Hasta Gruplarında Dirençli Bakteri
ve Mantar İnfeksiyonları Yönetimi

9-10 HAZİRAN 2023 // The Ankara Hotel, Ankara

ADÇÇ KLİMİK DERNEĞİ ANTİBİYOTİK
DİRENÇİ ÇALIŞMA GRUBU

MİÇÇ KLİMİK DERNEĞİ MANTAR
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU



MİÇÇ

KLİMİK DERNEĞİ MANTAR
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

İnvazif Fungal İnfeksiyonlarda Antifungal Direnç ve Getirileri

İnvazif Fungal İnfeksiyonlarda Güncel Tanı Yöntemleri

Doç. Dr. Zehra Çağla Karakoç
İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

10.06.2023

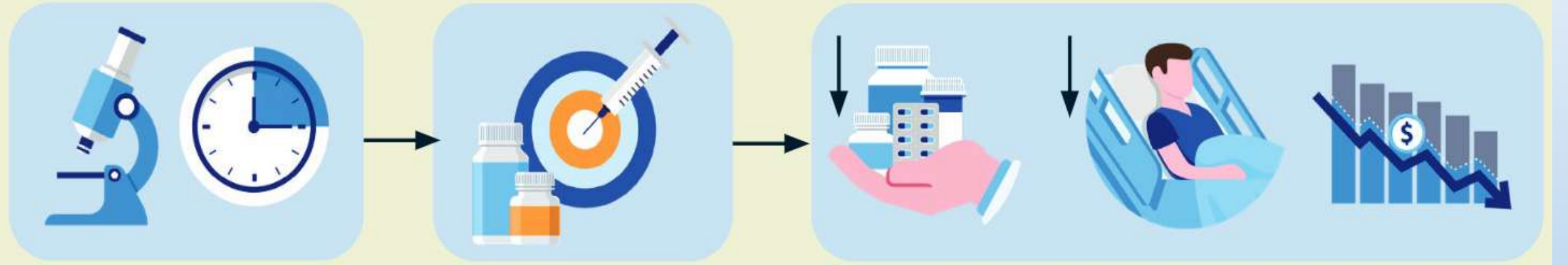
Sunum Planı

✓ Mikrobiyolojik Yöntemler

- *Direkt mikroskopik inceleme ve kültür,*

✓ İnvazif Kandidoz, İnvazif Aspergilloz, Kriptokokoz, *P. jirovecii* infeksiyonu ve Mukormikoz'da serolojik ve moleküler tanı yöntemleri

İFI- tanı



daha iyi tanı yöntemleri

- doğru
- erken
- spesifik tedavi

- gereksiz ilaç tedavisi azalır
- hastane yatış süresi kısalır
 - maliyet düşer
 - mortalite azalır

İFİ- konvansiyonel yöntemler

- Altın standart
- Zaman alıcı
- Duyarlılığı düşük
- Klinikte karar verirken sınırlı etki

İFİ- serolojik, moleküler yöntemler

- Örnek almanın zor olduğu durumlarda, invazif olmayan bir yöntem
- Kültürde üretmenin zor olduğu etkenlerde ,
- Hızlı sonuç
- Serolojik testlerin başarısı, hasta grubu, immünoşüpresyonun durumu, hastalığın tutulum yeri ve süresine bağlı olarak değişebilir (örn; hematolojik malignitesi olanlarda duyarlılığı yüksek olan bir serolojik testin, SOT olgularında duyarlılığı sınırlı olabilir) (negatif bir serolojik test sonucu İFİ tanısını ekarte etmeye yetmeyeceği gibi, yalnızca pozitiflikler ..)
- Maliyet yüksek ; PZR standardize değil, tür düzeyinde identifikasyon ve duyarlılık yok
- Kültür dışı tanı yöntemlerinin, konvansiyonel yöntemler de dahil olmak üzere diğer tanı yöntemleriyle birlikte kullanılmaları önerilir

İnvazif kandidozda kültür dışı tanı

Mannan Ag/anti-mannan Ab

Duyarlılık:%58
Özgüllük:% 93
PPD:%13
NPD:%99

Beta-D-glukan

Duyarlılık:%80
Özgüllük; %80
PPD:%9
NPD: >%99

PZR


Duyarlılık:%73
Özgüllük;%95
PPD:%17
NPD:%99

T2Candida

Duyarlılık;%91
Özgüllük;%98
PPD:%0.5
NPD:>%99

İnvazif Kandidoz- Mn-Ag, anti-Mn, CAGTA

- FDA onayı yok, Avrupa'da kullanımda
- Antijen ve antikor testlerinin tanı değeri sınırlı, antijenin kanda konsantrasyonu düşük ve kandan klirensi hızlı
- Antikor testlerinin immünosuprese hastada duyarlılık düşük, antikor pozitifliği geçirilmiş veya akut infeksiyon ayırımı yapmıyor
- **Mn-Ag+anti-Mn**; Platelia Candida Ag-Plus and Ab Plus (Biorad, Marnes La Couquette, France) duyarlılık; %83 özgüllük; %86 (ayrı ayrı ise; duyarlılık; %58 özgüllük; %93)
- **C. albicans germ tüp antikor** (CAGTA); doku invazyonu veya biyofilm oluşturduğu sırada eksprese edilen hif proteinine karşı yanıtını saptar , duyarlılık; %42-96 özgüllük; %54-100
- **Mn-Ag+anti-Mn ve CAGTA**; zayıf öneri, düşük düzeyde kanıt

ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients 

İnvazif Kandidoz- BDG

- Beta-D-glukan (polisakkarit) birçok mantar türünün (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *P. jirovecii*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.*) hücre duvarı yapısında (*Cryptococcus sp.*, *Blastomyces sp.*, *Mucorales* hariç) bulunur, hangisi etken?
- **Panfungal test**; testin temeli; direkt BDG konsantrasyonunu ölçmez, kolorometrik veya türbidometrik yöntemler ile atnalı yengecin kan hücrelerinden elde edilen sulu ekstrenin beta-glukan ile reaksiyon vermesine dayanır. Farklı ticari kitler atnalı yengecin farklı türlerini içerir, sınır değerler bu nedenle farklı
- Duyarlılık %80 ve özgüllük:%80
- **FDA onaylı** (2003 yılı); Fungitell (Associates of Cape Cod, MA, USA) yalnız serumda onaylı; ancak BOS iyi sonuç (%53-100 duyarlı, %82-98 özgül)
- Pozitiflik sınırı ticari kitlerde farklı ; **Eşik değer >80 pg/ml** , **yüksek eşik değer >120 pg/ml**;
- **NPD yüksek >%99 ve İFİ tanısı ekarte eder,** PPD düşük
- İFİ tanısı alanlarda; antifungal tedavi altında persistansı veya yükselmesi kötü prognozu gösterebilir

At nalı yengeci

- 450 milyon yaşında
- Biyomedikal endüstrisi, Kanı bakırı kullanan hemosiyanin nedeniyle mavi renkli, litresi 15 bin dolar,
- At nalı yengeci kan hücrelerinden elde edilen Limulus amebosit lizati (LAL), bakteriyel ve fungal hücre duvarı bileşenlerinin hassas bir şekilde tespit edilmesini sağlar
- LAL; mantar hücre duvarındaki başlıca polisakkarit olan β -glukan tarafından β -glukan ile aktive olan faktör-G (FG) aracılı pıhtılaşma yolu ile aktive edilir.
- LAL testi bakteriyel endotoksinlerin in vitro tespiti için uygulanan en hassas ve güvenilir yöntemdir (1970 lerde FDA tarafından onaylı)
- Faktör C rekombinantı; sentetik bir muadili FDA onaylı



İnvazif Kandidoz- BDG

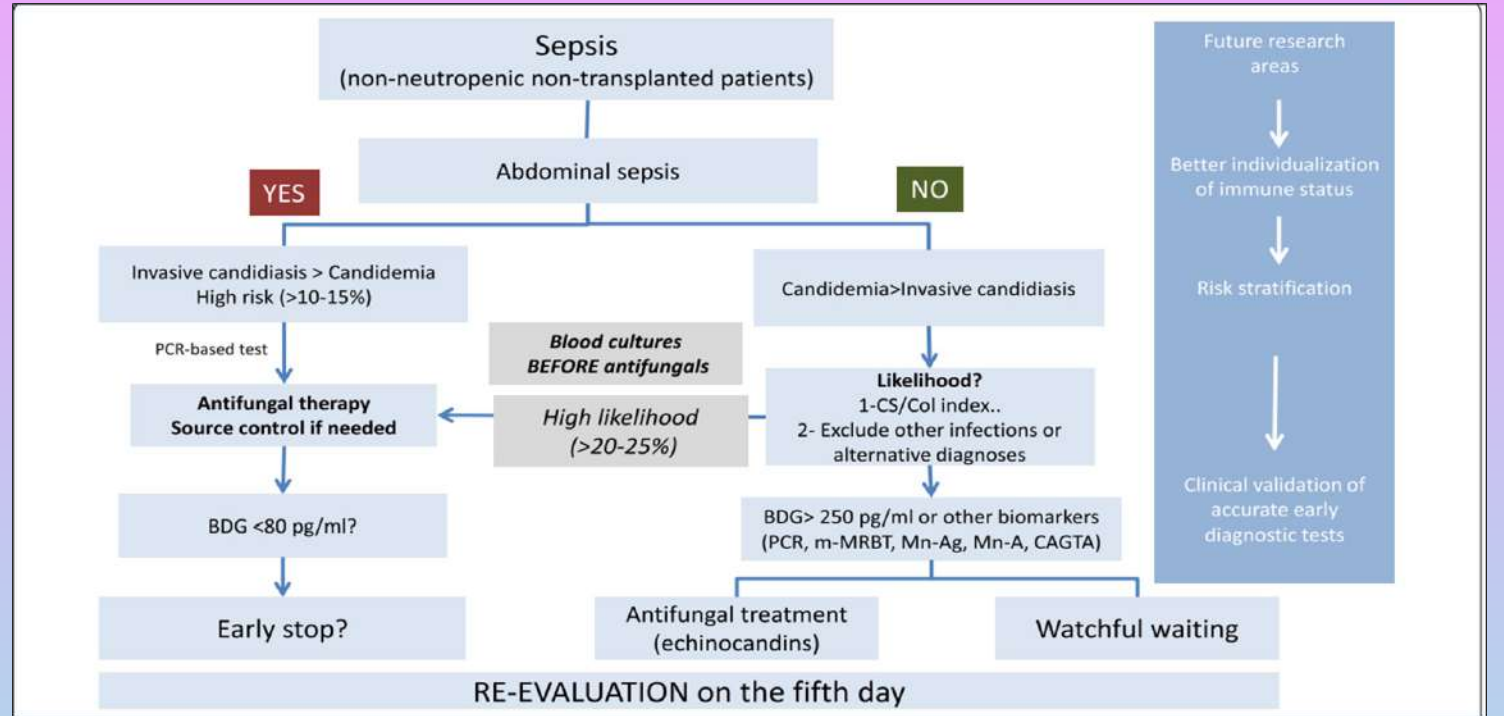
- **Yalancı negatiflik;** antifungal tedavi altında /profilakside kullanımı, lipemik veya hemolizli kan
- **Yalancı pozitiflik;** İVİG, albümin, beta-laktamlar veya bakteriyel infeksiyonlarda (*Pseudomonas*, *Streptococcus*), sellüloz içeren hemodiyaliz membranları, abdominal cerrahi
- Referans laboratuvarlarda çalışılıyor, süre 1-2 saat kadar
- ✓ **Serum BDG özgüllüğü sınırlı ve yalancı pozitifliği çok**
- Derin yerleşimli invazif kandidozda (intra-abdominal kandidozda) duyarlılığı; %65 özgüllüğü %75
- Seri BDG ölçümleri invazif kandidozda çok değerlendirilmemiş (Düşüş; tedavide başarı)
- Çalışmalar; YBÜ haftada iki defa bakılmış ve invazif kandidoz gelişenlerde yüksek BDG düzeyi



İnvazif Kandidoz- BDG

- NPD mükemmel ve risk tahmin modelleri veya diğer biyobelirteçlerle (Mn+AntiMn, CAGTA) kullanımı, antifungal tedaviye başlamama veya erken kesmede belirli hasta gruplarında faydalı olabilir
- İnvazif kandidozda BDG (zayıf öneri, orta kanıt düzeyi)
- ESCMID rehberinde(2012); risk altındaki nötropenik olmayan hastada invazif kandidozu dışlamak için kullanılabilir. BDG+ ise ;CII kanıt

ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients



En iyi performansı; Yüksek riskli hasta gruplarında uygulanması

veya özgüllükte daha yüksek eşik değerler (>200 pg/ml)

veya ardaşık iki BDG pozitifliği (>80 pg/ml)

İnvazif Kandidoz- BDG

Microbiological Laboratory Testing in the Diagnosis of Fungal Infections in Pulmonary and Critical Care Practice

An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline

Chadi A. Hage, Eva M. Carmona, Oleg Epelbaum, Scott E. Evans, Luke M. Gabe, Qusay Haydour, Kenneth S. Knox, Jay K. Kolls, M. Hassan Murad, Nancy L. Wengenack, and Andrew H. Limper; on behalf of the American Thoracic Society Assembly on Pulmonary Infections and Tuberculosis

THIS OFFICIAL CLINICAL PRACTICE GUIDELINE OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY WAS APPROVED MAY 2019

- İnvazif kandidoz şüphesi olan kritik hastalarda, BDG testi tek başına tanıda yeterli midir?
- Yalnızca serum BDG testinin sonuçlarına güvenmemeli (koşullu öneri, düşük kaliteli kanıt).
- Amerikan Toraks Derneği Rehberi, BDG'nin tek başına bir test olarak kullanılmasını onaylamasa da, BDG'nin, invazif kandidoz riski taşıyan hastaların belirlenmesinde klinik risk değerlendirmesi ve mikrobiyolojik verilerle birleştirildiğinde yine de yararlı olabileceğini düşünüyor

ORIGINAL

(1 → 3)-β-D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial



Frank Bloos^{1,2*}, Jürgen Held³, Stefan Kluge⁴, Philipp Simon^{5,12}, Klaus Kogelmann⁶, Geraldine de Heer⁴, Sven-Olaf Kuhn⁷, Dominik Jarczak⁴, Johann Motsch⁸, Gunther Hempel⁵, Norbert Weiler⁹, Andreas Weyland¹⁰, Matthias Drüner⁶, Matthias Gründling⁷, Patrick Meybohm¹¹, Daniel Richter⁸, Ulrich Jaschinski¹², Onnen Moerer¹³, Ulf Günther¹⁴, Dirk Schädler⁹, Raphael Weiss¹⁵, Christian Putensen¹⁶, Ixchel Castellanos¹⁷, Oliver Kurzai^{18,19}, Peter Schlattmann²⁰, Oliver A. Cornely^{21,22,23,24}, Michael Bauer^{1,2}, Daniel Thomas-Rüddel^{1,2} on behalf of the SepNet Study Group

Abstract

Purpose: To investigate whether (1 → 3)-β-d-Glucan (BDG)-guidance shortens time to antifungal therapy and thereby reduces mortality of sepsis patients with high risk of invasive Candida infection (ICI).

Methods: Multicenter randomized controlled trial carried out between September 2016 and September 2019 in 18

intensi
antifu
funga
cal an

İnvazif kandida infeksiyonu riski yüksek olan sepsisli hastalarda BDG kullanımı mortaliteyi azaltıyor mu?

Resu
the B
patie
167 p
to an
days

RKÇ, 339 hasta, YBÜ, BDG>80 iki ardaşık örnekten biri pozitif ise ,
Serum BDG rehberliğinde antifungal tedavi, risk faktörleri olan sepsis hastalarında 28 günlük mortaliteyi iyileştirmedi!

Conc
risk fa

but unexpected low rate of IC. This study cannot comment on the potential benefit of BDG guidance in a more selected at-risk population.

Keywords: Sepsis, Invasive Candida infection, Biomarker, (1 → 3)-β-D-Glucan, Antifungal therapy

İnvazif Kandidoz- PZR

- FDA tarafından onaylı test yok, standardize değil (heterojen hasta grupları ve farklı ticari kitler nedeniyle..)
- Çoğu PZR; *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ve *C. krusei* içeriyor %95 demek
- İnvazif kandidozda PZR duyarlılık;%73 özgüllük:%95
- Duyarlılık; tam kanda > seruma ve mantar spesifik kitlerde > multipleks PZR
- Kandida kolonizasyonu olanlarda özgüllük azalıyor
- Derin yerleşimli invazif kandidozda PZR duyarlılık (%25-91) ve özgüllüğü (%33-97)
- ESICM/ESCMID YBÜ invazif kandidozda PZR; performansı iyi ancak standardize ve valide olmaması yardımcı testler olmadan kullanımını engeller (zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi)

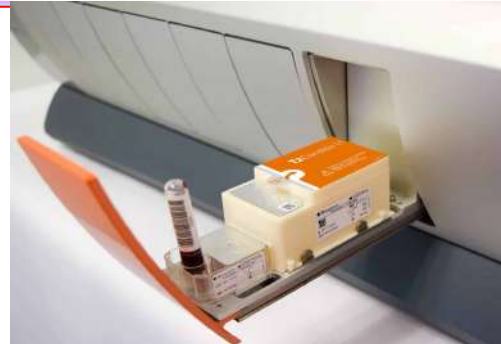
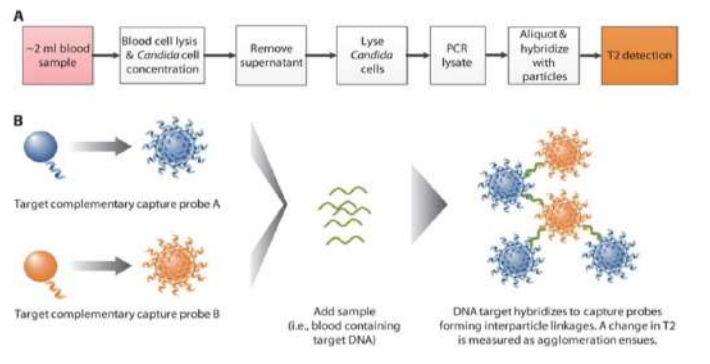
ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients

İnvazif Kandidoz- T2Candida

T2 Magnetic Resonance Assay for the Rapid Diagnosis of Candidemia in Whole Blood: A Clinical Trial

Eletherios Mylonakis,¹ Cornelius J. Clancy,² Luis Ostrosky-Zeichner,³ Kevin W. Garey,⁴ George J. Alangaden,⁵ Jose A. Vazquez,⁴ Jeffrey S. Groeger,⁷ Marc A. Judson,⁸ Yuka-Marie Vinagre,⁹ Stephen O. Heard,¹⁰ Fainareti N. Zervou,¹ Ioannis M. Zacharioudakis,¹ Dimitrios P. Kontovianis,¹¹ and Peter G. Pappas¹²

- FDA tarafından kandidemide onaylı (2014), CE onaylı, T2Candida (T2 biosystems, Lexington, MA, USA)
- PZR ile nanopartiküle dayalı hibridizasyonun birleştiği tam otomatize bir sistem, tam kanda çalışılıyor
- Eritrositler parçalanır, kandida yoğunlaştırılır ve parçalanır, çoğaltılan kandida ribozomal DNA ürünü T2MR ile tespit edilir.
- Ortalama sonuç; 3-5 saat , hedef türlerde %91 duyarlı ve %98 özgül; tespit limiti ;1-3 CFU/ml
- **NPD çok iyi (tedaviyi kesmede)**, sepsis, septik şok veya YBÜ 3-7 gün kalanda PPD %62 dolayında, KİT ve lösemik hastada nötropenik ve antifungal profilaksi de almıyorsa PPD %92 **PPD ve duyarlılığı test öncesi olasılık ile artıyor**
- Tam kanda sık rastlanan 5 kandida türünü (*C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata*) tespit edilir pozitif veya negatif diye sonuç verilir, diğerleri yok! kısıtlılık



Hücre lizisi nedeniyle direnç bakılamıyor,

Maliyet yüksek,

Tanı spektrumu dar

İnvazif Kandidoz- T2Candida



- **Performansı:** Antifungal kullanımı sırasında; T2Candida ile testin performansı değişmiyor oysaki azol kullanımı ile kan kültüründe %7-12 kadar duyarlılık azalıyor ve tespit edilen süre uzuyor
- DIRECT 1 çalışması; 1801 hasta %91 duyarlılık %98 özgüllük ile Candida tespiti
- DIRECT 2; T2Candida ile nötropenik ve önceden antifungal kullanan hastalarda kan kültürüne göre takipte pozitiflik saptama oranı daha fazla
- STAMP; tedavi ile alınan kontrol kan kültürlerinde T2Candida ile tespit kan kültürüne göre daha fazla (%25 vs %7.5)
- **Sonuç, T2Candida, kan kültürüne göre kandidemi klirensini izlemek açısından daha iyi**
- Prognostik indikatör olarak; Kan kültürü pozitifliğinin ilk beş gününde T2Candida pozitifliği 37 kat komplike kandidemi demek (kandidemiye bağlı ölüm, derin yerleşimli metastatik infeksiyon riski)

İnvazif Kandidoz- T2Candida

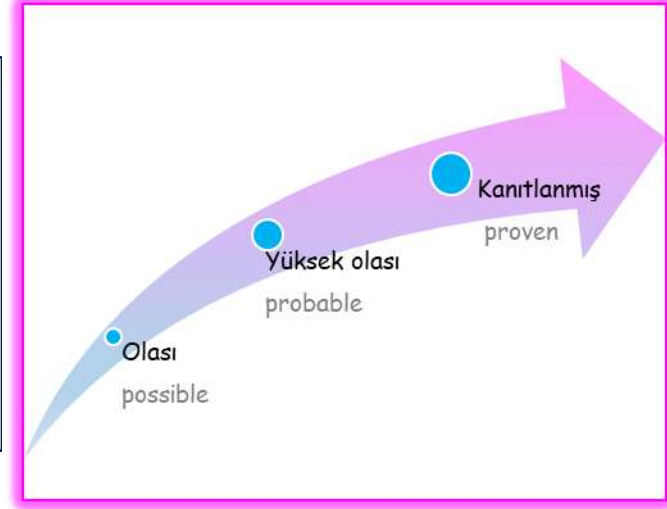


- **Derin yerleşimli kandidoz tanısındaki yeri:** kan kültürünün negatif kaldığı veya derin dokulardan örnek alınamadığı durumlarda T2Candida kullanımı konusunda veriler henüz sınırlı (intra-abdominal kandidozda duyarlılık; %33 özgüllük %93, PPD %71 NPD:%74) T2C/BDG kombinasyon testi, sırasıyla uyumlu pozitif, uyumsuz ve uyumlu negatif sonuçlara dayalı olarak İAK olasılığını yüksek (%100'e yaklaşan), orta (~%50) veya düşük (\leq %10) olarak tanımlamada faydalı olabilir.
- **Maliyet-etkinlik ve antifungal yönetimde yeri:** Duyarlılık analizinde; maliyet-etkinlik yüksek oranda kandidemi prevelansına bağlı ve özellikle düşük riskli hastalarda antifungal kesme ve hiç başlamama konusunda oldukça yararlı
- ***C. auris* saptanması;** T2Cauris panel (*C. auris*, *C. haemulonii*, *C. duobushaemulonii*, *C. lusitaniae*); kan, çevre, deri, sürüntü örneklerinde çalışılabilir, araştırma amaçlı kullanımı var

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mantar Çalışma Grubu Konsensüs Tanımları

Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

2020

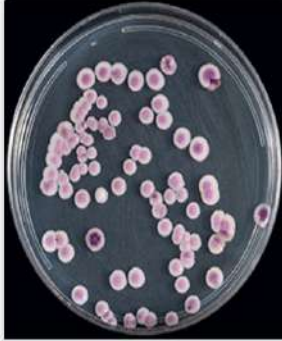


- Yüksek olası invazif kandidoz mikolojik kriterler
- BDG > 80pg/ml iki ardaşık örnekte (diğer nedenler dışlanmalı)
 - T2Candida pozitifliği

Candida auris- tanısı



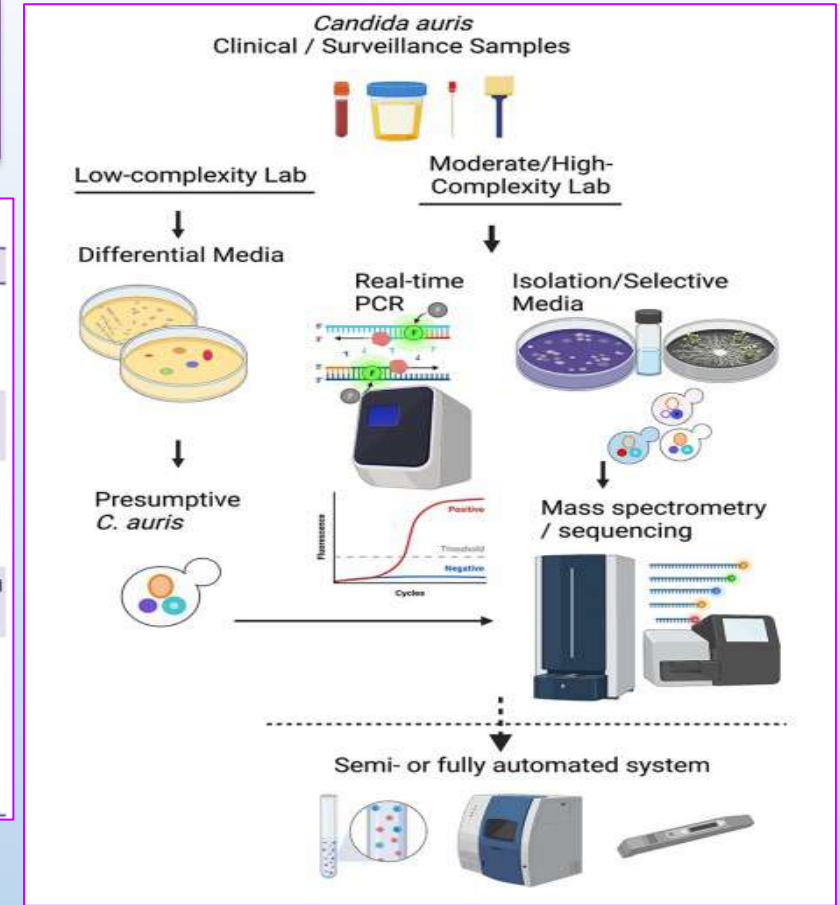
For example, this is a mixed culture of *Candida glabrata* (purple), *Candida tropicalis* (navy blue), and *Candida auris* (white, circled in red) on CHROMagar Candida.



Candida auris on CHROMagar Candida, here, for example, displays multiple color morphs.

Table 4. Misidentification of *Candida auris* by diagnostic biochemical tests

<i>Candida auris</i> misidentified as	Commercially available identification test
<i>Candida haemulonii</i>	VITEK 2 YST ^a (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)
<i>Candida duobushaemulonii</i>	<i>Candida famata</i> , <i>Candida lusitanae</i>
Other <i>Candida</i> spp.	
<i>Rhodotorula glutinis</i>	API 20C (bioMérieux, Hazelwood, MO, USA)
<i>Candida sake</i>	API ID 32 C (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France)
<i>Candida intermedia</i>	
<i>Candida sake</i>	BD Phoenix (BD Diagnostic Systems, Sparks, MD, USA) yeast identification system
<i>Saccharomyces kluyveri</i>	
<i>Candida haemulonii</i>	MicroScan (YIP; Baxter-MicroScan, W. Sacramento, CA, USA)
<i>Candida catenulata</i>	
<i>Candida famata</i>	<i>Candida guilliermondii</i> ^b
<i>Candida guilliermondii</i> ^b	
<i>Candida lusitanae</i> ^b	<i>Candida parapsilosis</i> ^b
<i>Candida parapsilosis</i> ^b	
Other <i>Candida</i> spp.	



- *C. auris* kolonilerinin görünümü ve rengi tür tanımlamasına yardımcı ancak *C. auris* için tek tanımlama yöntemi olarak kullanılamaz
- *C. auris* psödohif veya hif genellikle yapmaz, *C. guilliermondii*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis* mısır unlu agarda tipik olarak psödohif
- T2Cauris, LAT, Multipleks PZR

İnvazif Kandidoz- serolojik ve moleküler testler özet

Test adı	Örnek	~Süre	Dezavantajları	Duyarlılık	Özgüllük	FDA/Avrupa	ESICM/ESCMID(YBÜ,IC) kültür, mikroskopi fungal biyobelirteçlerin kantitatif ölçümü yararlı ve ileri çalışmalarla desteklenmeli
Mn-Ag/anti Mn	Serum, plazma	2,5 saat	Hızlı klirens bağılı düşük duyarlılık	%83 IA/DS; %40	%86 IA/DS; %25	Avrupa'da kull.	Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi Taniya ek katkı sağlar klinik olarak kullanımı yararlı
CAGTA	serum	3 saat	<i>C.tropicalis</i> te duyarlılık düşük	%42-96 IA/DS; 53-73	%54-100 IA/DS; 54-80	Avrupa'da kull.	Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi Taniya ek katkı sağlar klinik olarak kullanımı yararlı
BDG	serum	1-2 saat	Panfungal bir biyobelirteç, düşük duyarlılık, yalancı pozitiflik fazla, referans lab.	%75-80 IA/DS; 56-77	%80 IA/DS; 57-83	FDA;2004	Zayıf öneri, orta kanıt düzeyi Taniya ek katkı sağlar klinik olarak kullanımı yararlı NPD mükemmel bu nedenle invazif kandidozu dışlamak için
T2Candida	Tam kan	3-5 saat	Sadece 5 tip kandida türünü tanımlar, maliyeti yüksek, intraabdominal ve derin yerleşimli kandidozda validasyon gerekli	%91 IA/DS; %33	%94 IA/DS; 93	FDA;2014	Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi Performansı iyi ancak standardize olmaması yardımcı testler olmadan klinik kullanımını engelliyor
Candida PZR	Tam kan, serum ve plazma	dk- saatler Multiplex PZR; 4-12 saat	standardize/valide değil, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik	%73-95 IA/DS; %86-91	%92-95 IA/DS; %33-97	Onaylı değil	Zayıf öneri, düşük kanıt düzeyi Performansı iyi ancak standardize olmaması yardımcı testler olmadan klinik kullanımını engelliyor

Erken tanı
!!!!

İnvazif aspergillozda kültür dışı tanı

Kültür; altın standart, uzun süre, duyarlılık düşük
Balgamda üremesi; PPD düşük
BAL, trakeal aspiratta üreme ; PPD daha yüksek
Kanda üremesi çoğunlukla kontaminasyon

Galaktomannan
(GM)

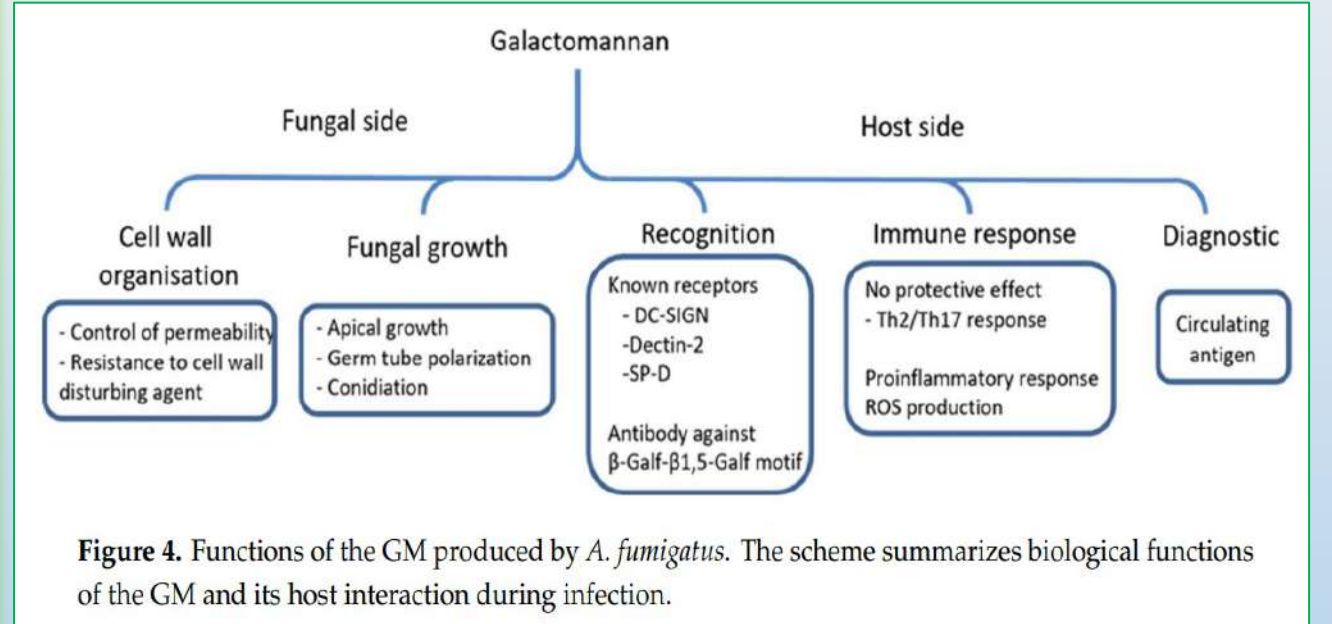
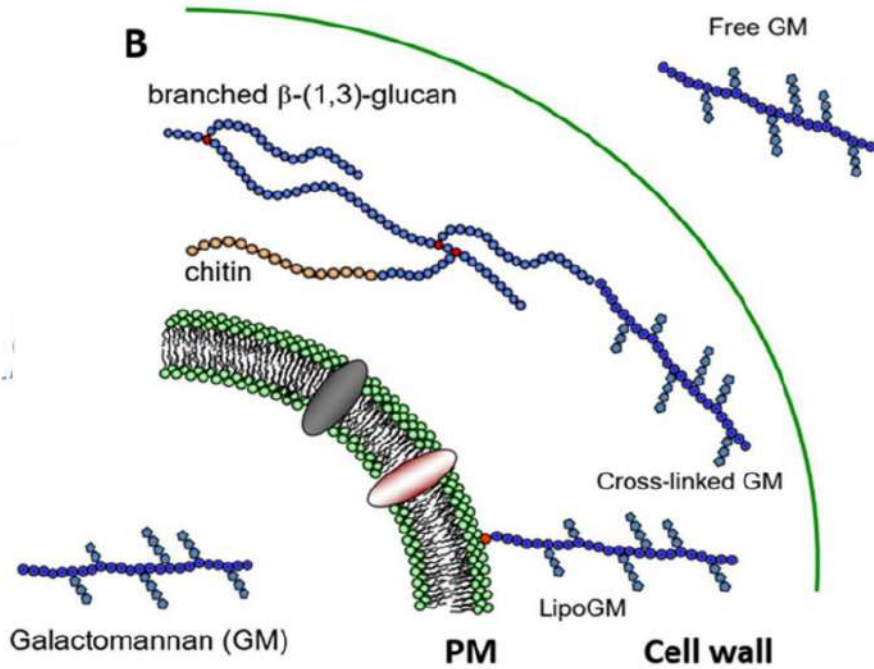
Lateral akım testleri
(LAT)

PZR

BDG

Tanı değeri sınırlı
NPD yüksek

Aspergillus- GM yapısı



- GM; ~50 yıl önce tanımlandı, polisakkarid (Mannoz (ana eleman)+ galaktofuran yan zincir), *Aspergillus* hücre duvarı ana bileşeni
- GM hücre içinde sentezlenir (hücre duvarı polisakkaritleri (kitin ve β -1,3-glukan) plazma membranı seviyesinde sentezlenir)
- GM üç şekilde: plazma membranına bağlı, β -1,3-glukana bağlı olduğu hücre duvarı, serbest olarak salgılanan polimer formu
- *Penicillium spp.*(en çok) *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* ve *Histoplasma spp.*..... farklı miktarlarda hücre duvarında var

İnvazif Aspergilloz-GM kinetiği

- GM; yapısı büyük olduğundan; alveolden kolaylıkla endoteli geçemez, anjio-invazyonla dolaşıma ulaşabilir
- Üretimi tedaviden etkilenir (küf etkili ajan alanlarda GM duyarlılığının azalmasını açıklar)
- Eliminasyonu; karaciğer, böbrek (böbrek yetmezliğinde GM düzeyi artar) ve nötrofiller ile (GM duyarlılığının nötropenide artmasını açıklar)
- Yalancı pozitiflik; beta-laktam antibiyotikler..... ile saptanmış ortalama 2.5 gün

Serum GM indeksi orijinal TZP alan 35 hastanın birinde pozitif, jenerik TZP alan 50 hastanın 46'sında pozitif bulunmuş (P < 0.001).

J Antimicrob Chemother 2012; 67: 1746–1748
doi:10.1093/jac/dks111 Advance Access publication 11 April 2012

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

Piperacillin/tazobactam (Tazocin™) seems to be no longer responsible for false-positive results of the galactomannan assay

M. Mikulska^{1*}, E. Furfaro¹, V. Del Bono¹, A. M. Raiola², S. Ratto¹, A. Bacigalupo² and C. Viscoli¹

¹Division of Infectious Diseases, San Martino University Hospital and University of Genoa, Genoa, Italy; ²Division of Haematology and HSCT Unit, San Martino University Hospital, Genoa, Italy

ISHAM
INTERNATIONAL SOCIETY FOR
HUMAN AND ANIMAL MYCOLOGY

doi: 10.1093/mmy/myw129
Advance Access Publication Date: 0 2016
Original Article

Original Article

Assessing the risk of false positive serum galactomannan among patients receiving piperacillin/tazobactam for febrile neutropenia

Hayati Demiraslan^{1,*}, M. Altay Atalay², Esmâ Eren¹, Koray Demir³, Leylagul Kaynar³, A. Nedret Koc² and Mehmet Doganay¹

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, ²Medical Microbiology and ³Hematology, Erciyes University, Kayseri, Turkey

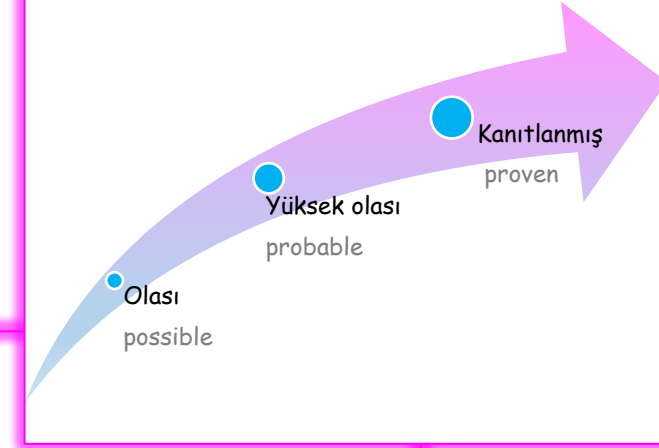
İnvazif Aspergilloz-GM kinetiği

- GM düzeyi ile uzun ve kısa dönem sağ kalım arasında korelasyon var (belirli bir sınır değeri yok bu nedenle her hastada işe yaramıyor)
- Fungal yük ↑ GM düzeyi de ↑
- Başlangıç GM değeri tedavi altında ↑ örn; 2 haftada (>1) tedavi 🙄 (duyarlılık % 66 özgüllük %87)
- Hematolojik hasta; ilk negatif GM sonrası en az 2 hafta süre ile GM <0.5 olması sağ kalımla korele, GM antifungal tedavinin ilk iki haftasında düşmesi kanser hastalarında tedaviye yanıtın oldukça güvenilir bir kriteri
- Farklı antifungal tedaviler altında GM kinetiği değişebiliyor (vorikonazol altında GM klirensi daha hızlı)
- ✓ İnvazif aspergillozda GM'nin; başlangıç değeri, tedavi altındaki kinetiği hem tedaviye yanıt hem de sağ kalım açısından korele, hematolojik hastalarda erken prognozu öngörmeye etkili (klinik sınır değerler, hematolojik ve hematolojik olmayan hastalarda validasyon... belirsiz) IDSA, ESCMID/ECMM/ERS ortak **klirik kılavuzlar**, hematolojik maligniteleri ve allojenik HSCT'si olanlarda **hastalığın seyri, tedavi yanıtını izlemek ve prognozu tahmin etmek için serum GM'nin seri olarak izlenmesini önermekte**

İnvazif Aspergilloz -GM

- ELISA yöntemi ile **BAL, serum, BOS'ta valide edilmiştir. Ancak doku ve balgamda valide değildir.** (Platelia Aspergillus EIA/ag (Bio Rad))
- İnvazif aspergilloz açısından yüksek risk taşıyan nötropenik hastalarda, **serum GM tanıda duyarlılığı ve özgüllüğü >%80** (Özellikle BAL başta olmak üzere vücut sıvılarında **GM tespiti İA tanısında kültürden daha duyarlı**)
- Uzamış nötropenide veya HSCT hastalarının erken engraftman fazında serumda düzenli olarak GM ölçümü İA için **yüksek duyarlılık ve yüksek NPD sahiptir (AII) düzenli ölçüm küf etkili antifungal profilaksi alanlarda önerilmemekte**
- **Duyarlılığı nötropenik hastalarda, nötropenik olmayanlara göre daha yüksektir**
- SOT hastalarında takibi önerilmiyor (nötropenik olmayanlarda; dolaşımdaki nötrofiller antijeni temizler o nedenle duyarlılık düşer)
- Hematolojik malignite ve HSCT gibi bazı hasta gruplarında; serum ve BAL GM tayini İA tanısında uygun bir gösterge (**güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi**) IDSA 2016
- Küf etkili tedavi veya profilaksi alan hastalarda rutin olarak kanda GM bakılmamalı, ancak bronkoskopi örneğinde bakılabilir (**güçlü öneri, yüksek kanıt düzeyi**) IDSA 2016

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mantar Çalışma Grubu Konsensüs Tanımları
Revision and Update of the Consensus Definitions of
Invasive Fungal Disease From the European Organization
for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses
Study Group Education and Research Consortium 2020



□ **Yüksek olası İA; immünosuprese hasta GM**

Plazma, serum, BAL veya BOS'da herhangi birinin pozitifliği

✓ Serum veya plazmada $GM \geq 1.0$

✓ BAL $GM \geq 1.0$

✓ Serum veya plazmada $GM \geq 0.7$ **ve** BAL'da $GM \geq 0.8$

✓ BOS $GM \geq 1.0$

✓ Balgam, BAL, bronş fırçalama veya aspirat örneğinde *Aspergillus* üremesi

❖ klinik/radyolojik ve konak faktörü kriterlerinin karşılanması koşuluyla

❖ BDG hiçbir invazif küf infeksiyonu için mikolojik tanı kriterinde yok

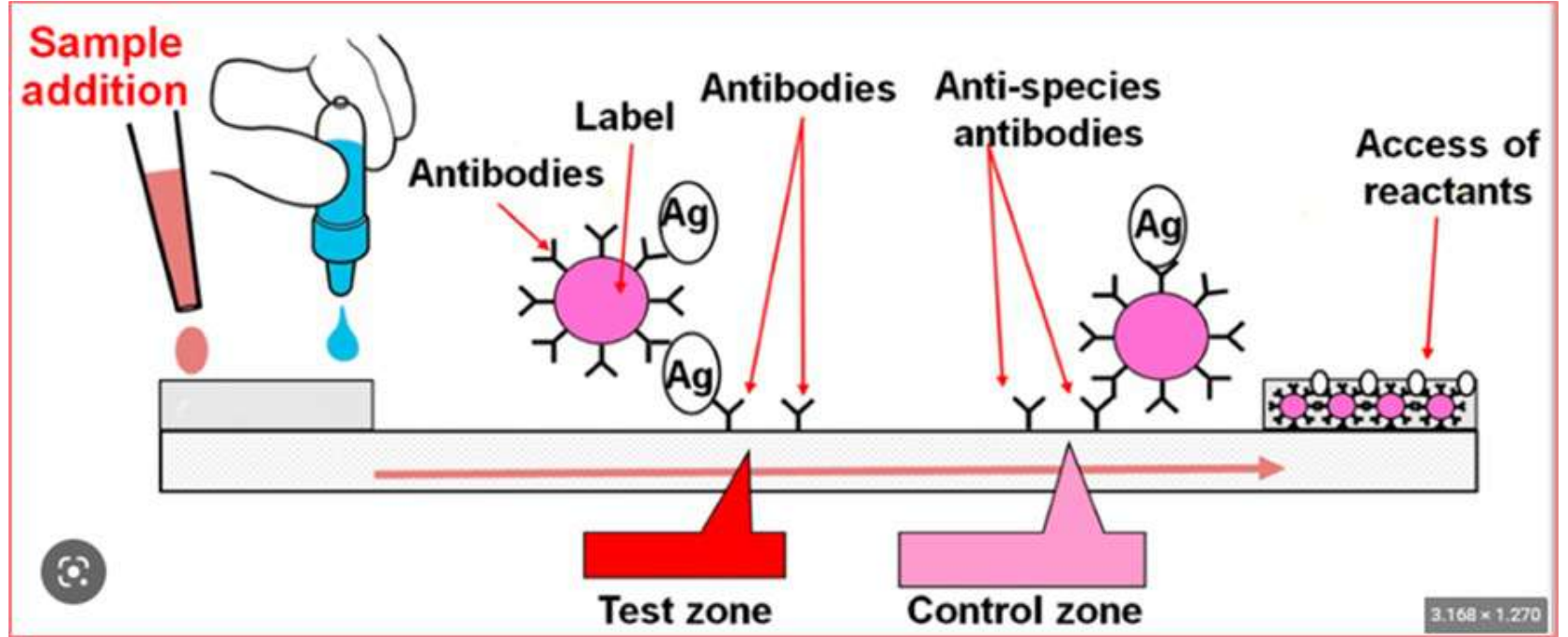
İnvazif Aspergilloz-GM

hasta grubu	amaç	GM örneği	kanıt	öneriler
Uzamış nötropeni veya HSCT (küf etkili profilaksi yok)	İA tarama	serum veya plazma haftada 2 gün	AI CIII	ODI \geq 0.5 haftada 2 gün ise; en doğru sonuçlar Prospektif taramaları klinik değerlendirme ve HRCT ile yapılmalı
Uzamış nötropeni veya HSCT (küf etkili profilaksi var)	İA tarama	serum veya plazma	DII	İA prevalansı düşük, PPD düşük (profilaksi GM testinin duyarlılığını azalmasına veya İA insidansının azalmasına bağlı)
Hematolojik malignite Nötropenik Nötropenik olmayan	İA tanısı	serum veya plazma	AII BII	Nötropenik olmayan hastalarda duyarlılığı düşük
YBÜ	İA tanısı	serum veya plazma	CII	Nötropenik hastalarda daha iyi performans
SOT	İA tanısı	serum veya plazma	CII	Duyarlılık düşük, özgüllük iyi (çoğu veri akciğer tx)
X hasta	İA tanısı	serum veya plazma	CII	Orijinal TZP molekülü artık yalancı pozitiflikle ilgili değil Çapraz rxn; histoplazmoz, fuzaryoz, taloromikoz Yalancı pozitiflik; transfüzyon, antibiyotikler, plasmalyte
Kanser hastaları	tedavi takibinde	serum veya plazma	AII	

Lateral akım testleri

GM; çalışma süreleri uzun,
kısıtlı sayıda laboratuvarında
(global olarak %23 lab. var)

Aspergillus üremesi ile ilişkili
ekstrasellüler glikoproteini
saptar, hızlı, uygulaması kolay



Antikor içeren sıvılar immobilize edilmiş antijen içeren gözenekli bir zardan geçiriliyor ve antijene özgü antikorlar, zar üzerinde bulunan antijene bağlanır.



Lateral akım testleri



(b) AspiLFD Metho 3.000 x 1.751

IMMY sona *Aspergillus* galaktomannan LFA

IMMY, Norman, Oklahoma, USA, CE onaylı

İmmunokromotografik

Kalitatif veya kantitatif

Ön işlem gerekli, GM tespit eder

Aspergillus spesifik LFD

OLM diagnostics, Newcastle upon Tyne, UK, CE onaylı

İmmunokromotografik (Serum, BAL)

Aspergillus üremesi sırasında salınan ekstrasellüler proteini tespit eder

Penicillium sp. ile çapraz rxn

Hematolojik maligniteli hastalarda; invazif pulmoner aspergilloz tanısında güvenli

BAL İPA ; duyarlılık ve özgüllüğü GM benzer (>%70 özgüllük ve duyarlılık)

Serumda; veriler daha belirsiz tıpkı GM gibi

Hematolojik malignite dışı hastalarda özellikle BAL dışı örneklerde (serum) daha çok veriye ihtiyaç var (validasyon gereken; SOT, YBÜ)

Kısıtlı kaynağı olan ülkeler için çok ideal ,

Erken tanıdaki değeri konusunda veri? GM erken mi?

İnvazif aspergilloz-PZR

- Aspergillus PZR kan ve BAL örneğine uygulanabilir ve diğer biyobelirteçlerle birlikte kullanımı İA tanısı olasılığını artırır
- Serum PZR performansı tam kana göre çok farklı değil; PZR testleri, BOS, doku vb. uygulanabilir.
- **PZR+GM** yüksek riskli hematolojik hastalarda kullanımı tanının doğruluğunu ve erken tanıyı artırır. (PZR ve GM; BAL sıvısında pozitif ise %96 duyarlı)
- **Biyopsi örneğinde hif + ise PZR yapılmalı (AII)** Hif görülmedi ise moleküler yöntemlerin tanı değeri düşük
- **Kanda İA ekarte etmek için tek AspPZR negatifliği yeterli iken, tanıda iki AspPZR pozitifliği gerekli çünkü testin özgüllüğü daha yüksek**
- Hematolojik maligniteli hasta antifungal profilaksi de almıyor ise PZR hem duyarlılığı, hem NPD yüksek (duyarlılık:%79, özgüllük %79 tek bir PZR pozitifliği için, iki ardaşık PZR pozitifliği için duyarlılık %59 ve özgüllük %95)

İnvazif aspergilloz-PZR

□ Güçlü yönleri

- NPD oldukça yüksek olup hastalığın dışlanmasını sağlar (GM gibi) kanda duyarlılığı ve NPD özellikle hematolojik malignitesi olan immünoşüprese hastada çok iyi
- **Küf etkili** antifungal profilaksi alanlarda **PZR tarama önerilmemekte** (GM gibi)
- **PZR** nötropenik olmayan hastalarda kanda tanı değeri düşük (GM gibi) YBÜ hastalarında %11 oysaki BAL %44-100 arasında
- Kanda PZR; GM göre **erken İA tanısı** daha yüksek olasılıkla verir (çalışmalarda özellikle GM pozitifliği öncesi saptanır)

□ Zayıf yönleri

- ✓ **Nötropenik olmayan hastalarda performansı kötü** ve **PZR valide değil**; örnek tipi, miktarı, DNA ekstraksiyon yöntemi, hedef genler, metodoloji... farklı bu konu ile ilgili çalışmalar devam ediyor

hasta grubu	amaç	örnek	kanıt düzeyi
Küf profilaksisi almayan HSCT	İA tanısı	BAL PZR	BII
Hematolojik malignitesi olan ve uzamış nütropenisi olan ve akciğer infiltrasyonu olan	İA tanısı	BAL PZR	BII
İA tanısı için PZR yüksek riskli hasta gruplarının taramasında, orta düzeyde bir tanı doğruluğu sağlar			
Hematolojik malignite	SSS Aspergillus tanısı	BOS PZR	BII
Hematolojik malignite	İA tanısı	Serum veya tam kan PZR	BII
HSCT	İA tanısı	Tarama için serum veya kanda PZR BAL'da PZR+GM	BII AII
Biyopside hif+	Fungal infeksiyon tanısı	PZR	AII
Biyopside hif -	Fungal infeksiyon tanısı	PZR	CII
Herhangi bir doku	Fungal infeksiyon tanısı	PZR	BII

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü ve Mantar Çalışma Grubu Konsensüs Tanımları 2020
Revision and Update of the Consensus Definitions of
Invasive Fungal Disease From the European Organization
for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses
Study Group Education and Research Consortium

❑ Yüksek olasılı İA; PZR

herhangi birinin pozitifliği

✓ Plazma, serum veya tam kanda ≥ 2 ardışık PZR pozitifliği

✓ BAL'da ≥ 2 PZR pozitifliği

✓ Plazma , serum veya tam kanda en az 1 PZR pozitifliği **ve** BAL'da 1 PZR pozitifliği

✓ Balgam, BAL, bronş fırçalama veya aspirat örneğinde *Aspergillus* üremesi

❖ klinik/radyolojik ve konak faktörü kriterlerinin karşılanması koşuluyla

❖ BDG hiçbir invazif küfte mikolojik tanı kriterinde yok

İnvazif Aspergilloz tanı-ticari kitle

test	Ticari örnek	Örnek tipi	süre	duyarlılık	özgüllük	notlar
Galaktomannan	Platelia Aspergillus	Serum, BAL (BOS, plevral sıvı)	1-7 gün	Nötropenik /hematolojik malign. Serum: %61-79 BAL:%58-90	Nötropenik /hematolojik malign Serum:%81-95 BAL:%84-96	FDA onaylı, seri takip tedaviye yanıtı gösterir
				Nötropenik olmayan Serum: %34-41 BAL:%65-76	Nötropenik olmayan Serum: %87-89 BAL:%81-90	
Lateral akım testleri	AspLFD (OLM diagnostics) ve Aspergillus galaktomannan LFA	Serum, BAL, İdrar	15-30 dk	Nötropenik /hematolojik malign Serum: %56-68 BAL:%71-89	Nötropenik /hematolojik malign Serum: %87-90 BAL:%88-100	Avrupa'da kullanımda, idrarda GM için ileri araştırma gerekli
				Nötropenik olmayan BAL:%46-69	Nötropenik olmayan BAL:%46-58	
PZR	MycAssay Aspergillus (real time PZR) Aspergenius Assay (multiplex PZR)	Serum, BAL	12-24 saat	Serum: %60-79 BAL:%77	Serum:%80-95 BAL:%94	Validasyon gerekli
BDG	Fungitell (associates of Cape Cod. Inc) ve Fungitec G-MK(Seikagaku)	serum	40- 60 dk 24-72 saat	Fungitell:%33-100 Fungitec:67-88	Fungitell:%36-94 Fungitec:%84-85	FDA onaylı

CAPA:COVID-19 ilişkili pulmoner aspergilloz

CAPA tanı

GM

BAL tercih edilen numune,
Serum >0.5 BAL >1.0

Serumda duyarlılık %20

Diğer örneklerde
pozitifliği dikkatle
değerlendirilmeli sınır
değer?

AspPZR

Hızlı ve duyarlı ($>90\%$),
BAL tercih edilir

Nötropeni yok, kanda duyarlılığı
düşük

BDG

Panfungal
Diğerleri ile
birlikte kullanım

LAT

(Mannoprotein)

BAL ve serumda valide ancak balgam, NBL
bakılırsa düzenli aralıklarla bakılmalı (YBÜ
yattığı sürede haftada bir), ve beraberinde
kültür, PZR ve GM da bakılmalı

LAT; serumda duyarlılığı düşük ancak özgüllüğü
yüksek çünkü inf. çoğunlukla akciğere sınırlı

GM yalancı pozitif olduğu durumlarda pozitif ise
tanıyı destekler

CAPA- tanı

- ❖ CAPA tanısında; BAL yapılmalı; balgam ve ETA güvenilir değil (güçlü öneri, zayıf kanıt)
- ❖ Serum, GM ve BDG düşük duyarlılık (%20); CAPA nötropeni yok, çoğunlukla infeksiyon akciğer dokusu ile sınırlı, (anjio invazyon geç evrede) bu nedenle akciğerden örnekleme daha kıymetli
- ❖ Mantar antijenleri salınım hızı farklı; CAPA ortalama 10 gün (1-51 gün) serolojik testlerin haftalık takibi
- ❖ BDG, İA için spesifik olmamasına ve pan-fungal tarama testi olarak hizmet etmesine rağmen, diğer Aspergillus biyobelirteçleri ile birlikte İA tanısında yardımcı olabilir

Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance

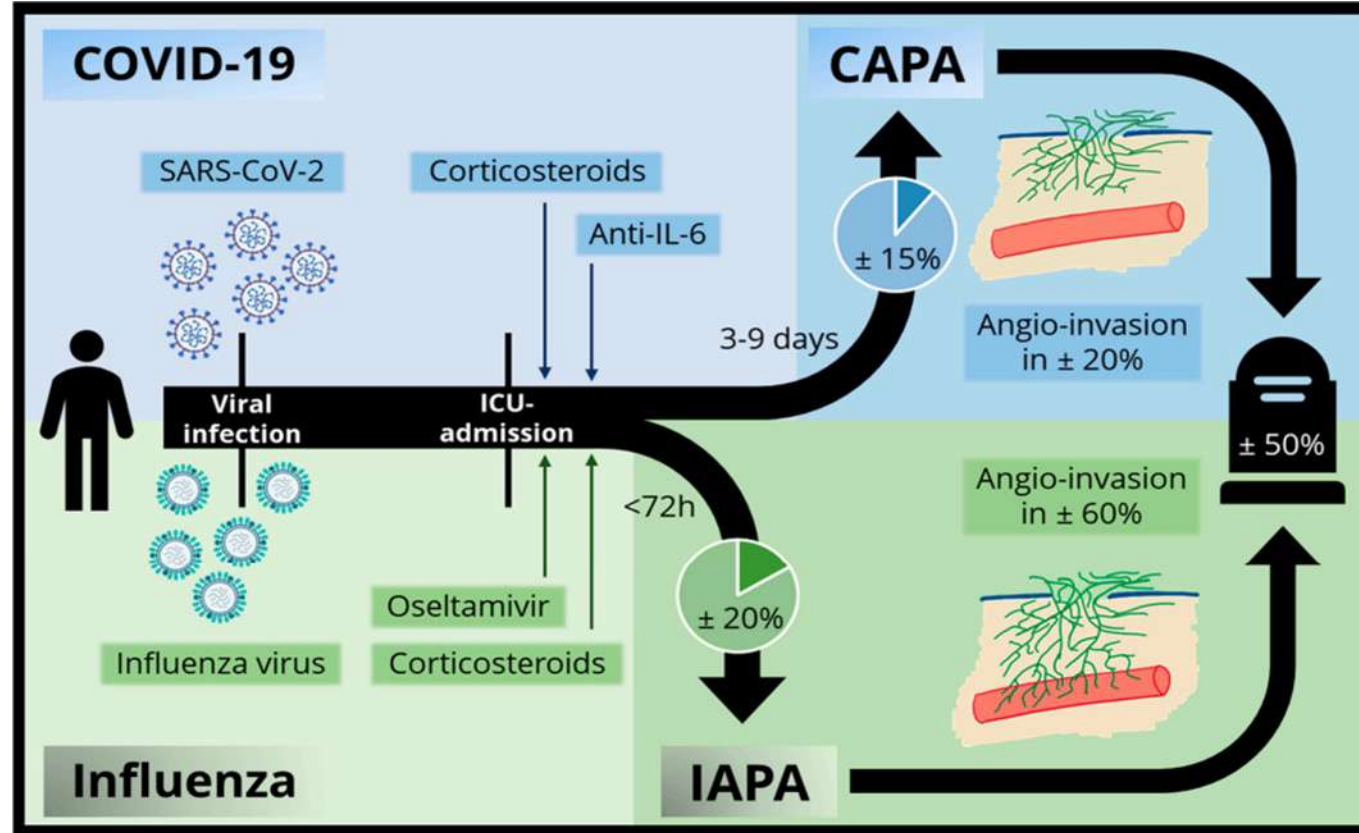


Avrupa Tibbi Mikoloji Konfederasyonu /Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği;
araştırma ve klinik değerlendirme için

❖ YÜKSEK OLASI CAPA; aşağıdakilerden en az biri:

- BAL mantar elementlerinin mikroskopik olarak saptanması, bir küfü gösterir; BAL *Aspergillus* üremesi
 - serum GM > 0.5 veya serum LAT indeksi > 0.5
 - BAL GM \geq 1.0 veya BAL LAT indeksi \geq 1.0
 - plazma, serum veya tam kanda 2 defa AspPZR pozitifliği
 - BAL tek AspPZR (<36 döngü) pozitifliği
- plazma, serum veya tam kanda tek AspPZR pozitifliği ve BAL tek pozitif AspPZR (herhangi bir eşik döngüsü)
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kronik solunum yolu hastalığı olan hastalarda, kolonizasyon veya kronik aspergillozu dışlamak için PZR veya kültür sonuçları GM ile doğrulanmalı

CAPA ve İAPA



İAPA (influenza ilişkili PA) daha agresif ve serum GM saptanma insidansı daha yüksek (İAPA $>\%50$)

Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü/ Mantar Çalışma Grubu, YBÜ
EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal
Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit
Working Group
2021

Matteo Bassetti,^{1,2,9} Elie Azoulay,^{3,4} Bart-Jan Kullberg,⁵ Markus Ruhnke,⁶ Shmuel Shoham,⁷ Jose Vazquez,⁸ Daniele Roberto Giacobbe,¹ and
Thierry Calandra⁹

❖ Yüksek olası İA YBÜ

- En az birini içermeli

1. Plazma/serumda **GM >0.5** ve/veya BAL'da **GM >0.8**,

2. Alt solunum yolu örneğinde *Aspergillus spp.* varlığını gösteren sitoloji, direkt mikroskopi ve/veya kültür

❖ klinik/radyolojik ve konak faktörü kriterlerinin karşılanması koşuluyla

❖ Kesin İA YBÜ

- 1)İğne aspirasyonu veya biyopsi materyalinin histopatolojik, sitolojik veya direkt mikroskopik incelemesinin *Aspergillus* hif+ (bu örneğin kültürünün üremesi veya PZR + olması)
- 2)Klinik veya radyolojik olarak infeksiyon düşünülen ve normalde steril olan ve steril olarak elde edilen kültürden *Aspergillus* üremesi

YBÜ ; Asp GM ve AspPZR ; serumda duyarlılık ve özgüllüğü düşük, BAL daha iyi

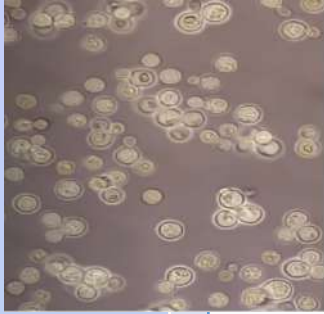
YBÜ ; Asp LAT; performansı ile ilgili ileri verilere ihtiyaç var,

BAL duyarlılık ve özgüllükleri iyi (%64-94, %81-85);

GM ulaşılamayan veya hızla sonuç alınması gereken durumlarda iyi

Kriptokokkoz- tanı

C. neoformans
C. gatii



Çini mürekkebi

Standart tanı yöntemleri

Kriptokok antijeni
(CrAg)

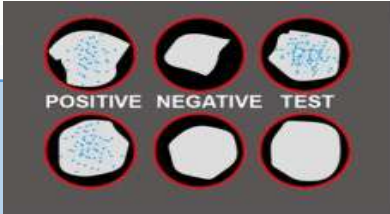
Kültür



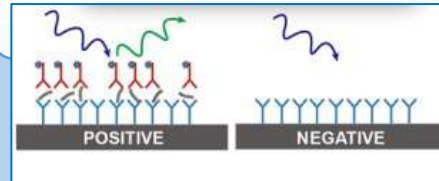
C. gatii (left-hand tube) on CCB agar.

BDG negatif
Multiplex PZR

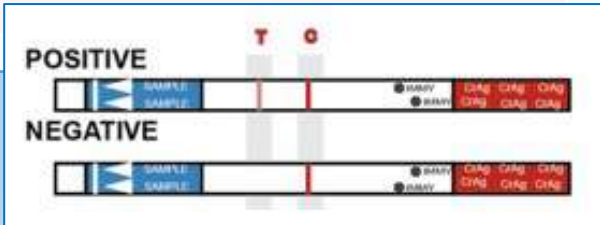
Lateks aglütinasyon



Enzim immünessey
(EIA)



Lateral akım testleri



LA ve EIA 35 yıldır var ve %93-100 duyarlı, %93-98 özgül, BOS ve serum aseptomatik HIV+ hasta erken tanısında

Yalancı pozitiflik <%1(teknik sebepler, nadiren *Trichosporon spp.*)

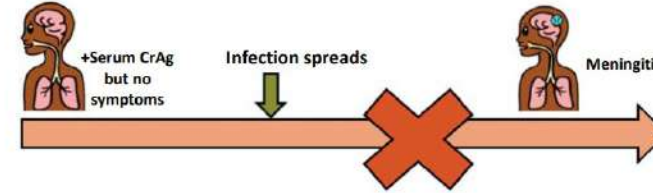
>%95 duyarlı ve özgül; BOS ve serum aseptomatik HIV+ hasta erken tanısında

Santrifüj edilen BOS'da; ml'de
1000 cfu kriptokok varsa
Duyarlılık; kriptokok menenjitli
HIV+ hastada %60-80 iken HIV
olmayanda %50

Kriptokok antijeni (CrAg)

- BOS, serum; kapsül polisakkarit (tespit edilen antijen), CrAg testi çok değerli, mikroskopi ve kültürden daha duyarlı, ancak tür düzeyinde ayırım yok

- CrAg testi (serum) menenjit gelişmeden ortalama yaklaşık 22 gün önce pozitif saptanabilir. Bu nedenle pozitif bulunan hastada kriptokok menenjiti düşünülmeli

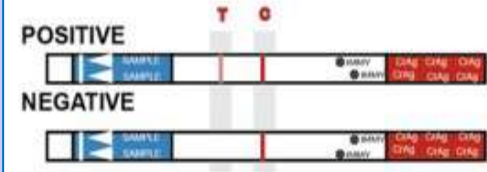


- CrAg titresi fungal yük, prognoz kriteri (yüksek titre kötü prognoz)
- CrAg titresi menenjit ve ölümün habercisi, Immy CrAg tarafından 1:80 Plazma CrAg titrelerinin menenjit olasılığı son derece düşüktür. Serum veya plazma CrAg titreleri 1:160'tan 1:320'ye ve 1:640'a yükseldikçe, CSF tutulum olasılığı artar.

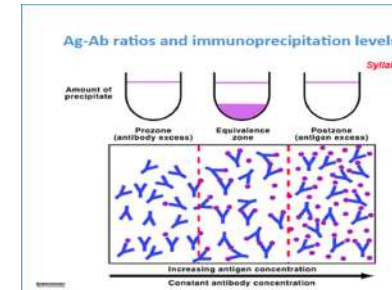
Biosynex CrAg LFA, hem düşük hem de yüksek titreli test çizgileriyle bir yarı kantifikasyon sağlar. Yüksek CrAg titre bandı, yaklaşık 1:1.024 Immy CrAg LFA titresine eşittir

- Kriptokok antijen titresi BOS tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılıyor ancak serumda yavaş düştüğünden titre takibi önerilmiyor

Kriptokok antijeni (CrAg)-Lateral akım testi



- CrAg testi çok değerli, mikroskopi ve kültürden daha duyarlı (En hassas olan CrAg lateral akım testi)
- CrAg lateral akım testi, konjuge anti-kriptokokal monoklonal antikorlar kullanarak kriptokokal polisakkarit kapsülü hızla saptayan hasta başı test
- BOS, serum, plazma ve tam kanda >%95 duyarlılık ve özgüllük ile kullanılmakta
- 2011 yılında FDA tarafından onay
- HIV+ hastada menenjitte; serum veya plazmadan CrAg LAT >%99.9 duyarlı (ancak negatif kalırsa ve SSS infeksiyonu düşünülüyorsa BOS değerlendirilmeli)
- DSÖ; ART başlamadan önce CD4 sayısı <100 olan HIV ile yaşayan asemptomatik hastalarda rutin tarama (kanda) önerilmektedir.
- Hızlı (10 dk) ve kolay, ucuz, laboratuvar alt yapısına ihtiyaç yok, tarama için uygun, kaynakların sınırlı olduğu ortamlarda kriptokok menenjit tanısında devrim
- Yalancı negatiflik; fazla kriptokok antijen yükü (prozon) nedeniyle, seyreltilerek çalışılmalı



Thompson et al. OFID, 2022

Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) 1230 -1241

Curr Trop Med Rep. 2015 Jun 1; 2(2): 90–99.

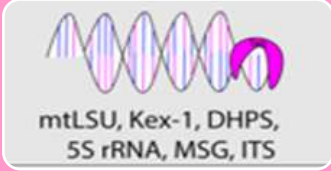
Clinical Infectious Diseases® 2021;72(7):1268–78

J Clin Microbiol 57:e01238-18

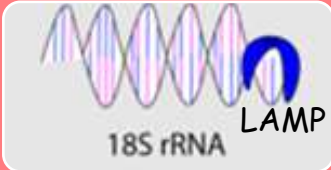
P. jirovecii-tanı



Kolay, kısa süreli, konvansiyonel boyalardan (GMS...) daha duyarlı
duyarlılık %48-100 ve özgüllük %82-100,
pahalı aletlere ihtiyaç, tecrübe ..parlak yeşil elma



PZR en duyarlı (HIV+ /HIV-) ; 1990 yıllardan beri kullanımda
Duyarlılık; %97-98 Özgüllük; %91-94, İnfeksiyon ve kolonizasyon ayırımı yok,
NPD yüksek, Standart tanı yöntemi
FDA onay yok, CE onaylı,
sınır değerler standardize değil; >1450, >1900 patojen/ml alınır ise PPD %98-100



İzotermal test, duyarlılık%87-95 özgüllük%>90
PZR ile karşılaştırıldığında hızlıdır.
amplifikasyon yoluyla DNA kopyaları üretmek için 30dk'lık bekleme süresi gerekli
PCR'daki bir dizi değişken sıcaklık döngüsü yerine LAMP' te sabit bir sıcaklık yaklaşık 60-65 kullanır.
LAMP, yüksek saflıkta DNA izolatlarına ihtiyaç duymaz.
bu yöntemde zamandan ve maliyetten tasarruf sağlanır.



Bağışık yanıtı etkilenir



BDG; Duyarlılık; %91-96 özgüllük; % 75, panfungal, duyarlılık yüksek, özgüllük düşük
NPD yüksek
ECIL rehberi serum BDG negatif ise ekarte eder
LDH; duyarlılık; %66-91, özgüllük; %36-52; çok değerli değil

- kültürünün yapılması zor, klinik, radyoloji, floresan boyama (örnek kalitesi, türü, tecrübe..)
- Moleküler tanı testleri, mikroskopik yöntemlerden daha duyarlı
- ✓ Klinik bulgusu olan kanser hastaları; BAL PJP PCR+ BDG>200 pg/ ml ise %100 duyarlı ve özgül

P. jirovecii- örnek yeri

Types of Samples

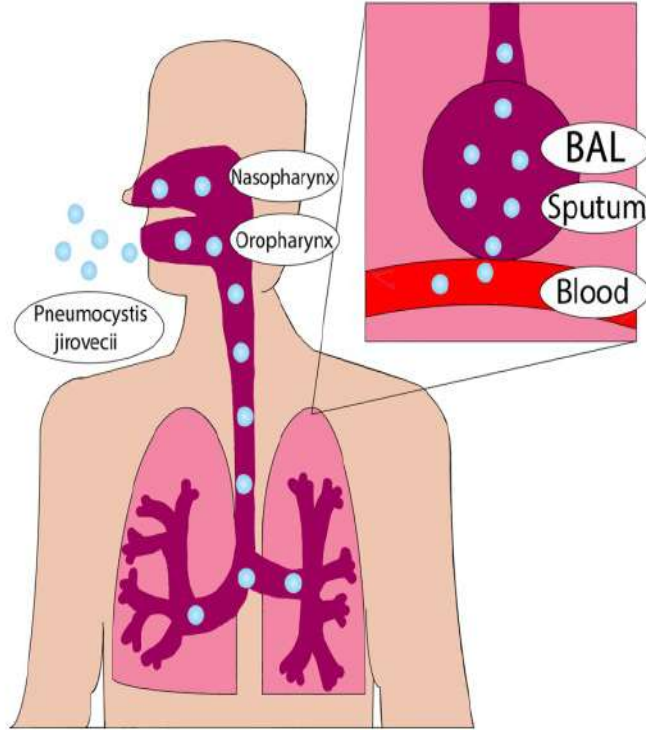


Figure 1. Illustration of the current samples used for potential diagnosis of *Pneumocystis pneumonia*.

- **BAL**; en değerli örnek (standart bir örnek alma tekniği yok, test performansı etkilenir), PJP için NPD yüksek
- **Balgam**; meta-analize; indüklenmiş balgam örneğinde immüno Floresan boyama performansının düşük prevalansta (<%10 prevalans) >%95 NPD sahip, yüksek prevalanslı bölgelerde ve yüksek PJP şüphesi olanlarda ise negatif saptandığında BAL yapılmalı, balgamda PZR %85-100 duyarlı (BAL ile benzer)
- **Nazotrakeal aspirat**; Çocuklarda; BAL ve balgam gibi alt solunum yolu örneklerinin çocuklarda elde edilmesi zor, %86 duyarlılık, %95 özgüllük,
- **Kan**; ileri evrede kanda, HIV+ PJP tanısı için %100 duyarlılık, %99 NPD sahip,

P. jirovecii- ECIL rehberi tanı

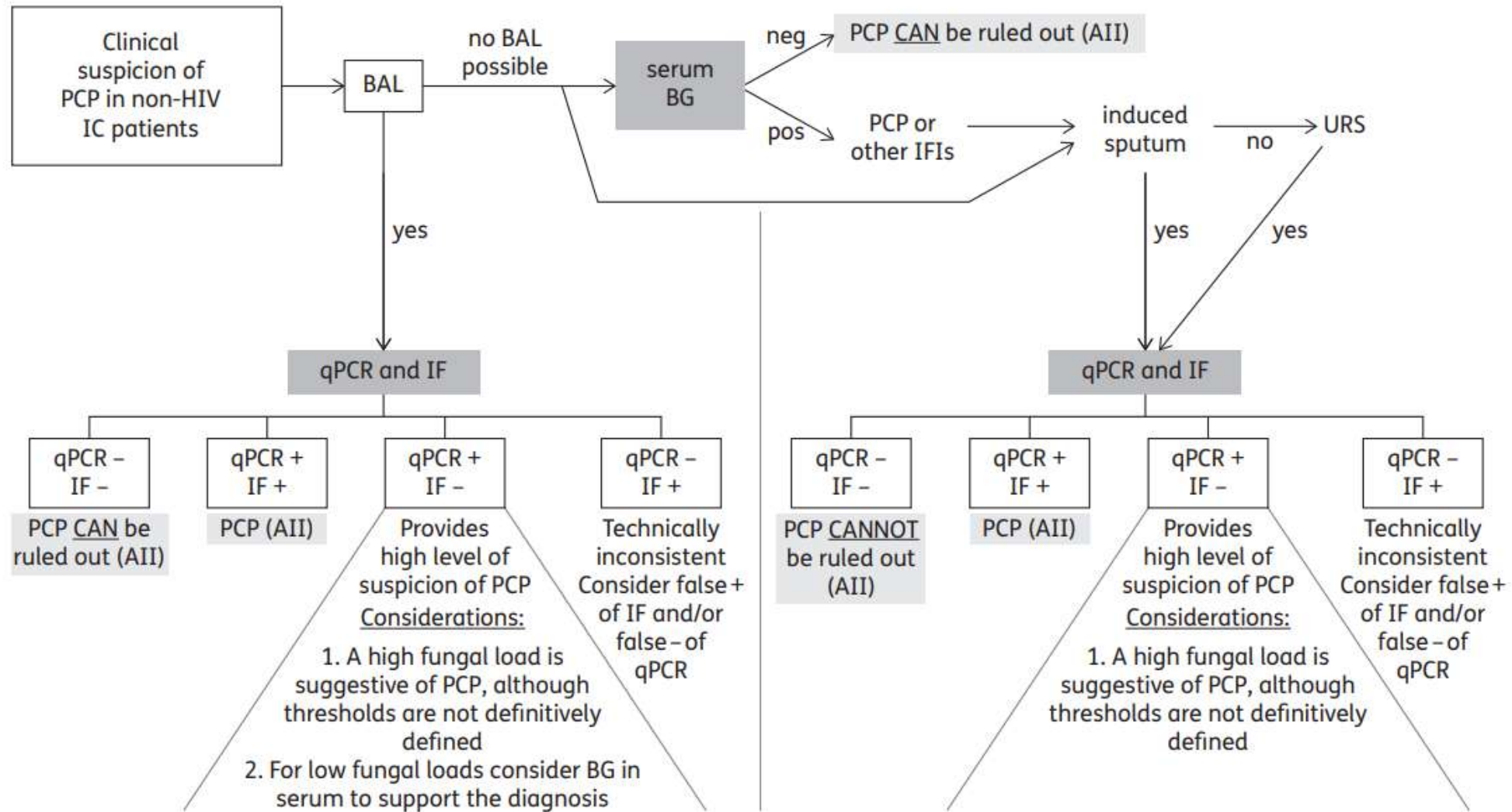


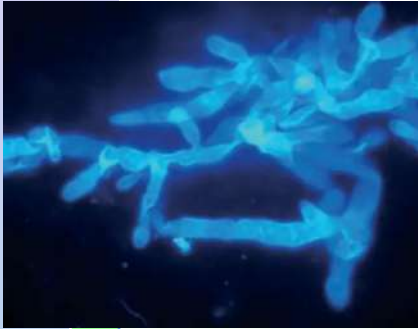
Figure 1. Flow chart for the diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in non-HIV immunocompromised (IC) patients. Biological tests are highlighted in dark grey and recommendations in light grey. BG, β -D-glucan; A-II, level of recommendation; IFI, invasive fungal infection.

Mukormikoz-tanı

Klinik, histopatoloji ve radyoloji

GM: Negatif
BDG: Negatif

Mikolojik tanı

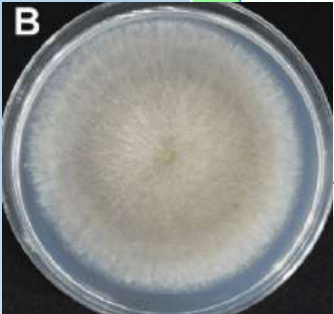


Direkt mikroskopi

(floresan boyama; septumsuz, dik açıyla dallanan, şerit benzeri, kurdela gibi görünen düzensiz kalın hifler) duyarlılık; %90

Kültür

25-37°C, 24-48 saatte, yünümsü, pamuk şeker yapı, duyarlılık; %50



Aspergillus; Düzgün, bölmeli, dar açı ile dallanan hifler
→ Diğer hiyalen küflerden ayrılamaz !

PZR

Standardize değil,
erken tanıya yardımcı,
BAL, doku ve serum

Mukormikoz-moleküler tanı ticari kitler

	MucorGenius® Real-Time PCR	MycoGENIE® Aspergillus Species—Mucorales Species	Fungiplex® Mucorales RUO PCR Kit
Diagnostic specimens	Bronchoalveolar lavage Biopsy samples, paraffin embedded Serum	Serum Biopsies Lower respiratory tract samples	Not specified
Species detected	<i>Rhizopus</i> spp. <i>Mucor</i> spp. <i>Lichtheimia</i> spp. <i>Cunninghamella</i> spp. <i>Rhizomucor</i> spp.	<i>Rh. Pusillus</i> <i>M. indicus</i> <i>M.circinelloides</i> <i>M.plombeus</i> <i>R. arrhizus</i> <i>R. stolonifera</i> <i>L. corymbifera</i> <i>L. glauca</i> <i>C. bertholletiae</i> <i>Mycotypha</i> sp.	<i>Rhizopus</i> spp. <i>Lichtheimia</i> spp. <i>Cunninghamella</i> spp. <i>Rhizomucor</i> spp. <i>Mucor</i> spp. <i>Actinomucor</i> spp. <i>Apophysomyces</i> spp. <i>Saksenaea</i> spp. <i>Syncephalastrum</i> spp.
Manufacturer	PathoNostics	Ademtech	Bruker

Son iki-üç yılda mukormikozda PZR yöntemleri gelişti
Duyarlılık ve özgüllükleri yüksek

> Clin Infect Dis. 2022 Sep 14;75(5):777-785. doi: 10.1093/cid/ciab1066.

Evaluation of Serum Mucorales Polymerase Chain Reaction (PCR) for the Diagnosis of Mucormycoses: The MODIMUCOR Prospective Trial

- Prospektif çok merkezli çalışma, mukormikoz tanısı için serum **Mucorales** kantitatif **PZR**'nin iyi performansını (**duyarlılık %85, özgüllük %89**) doğrulamakta ve mukormikoz yönetimini iyileştirmek için bu yöntemin klinik pratiğe ve **EORTC/MSGERC** (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Derneği/Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu) **konsensüs tanımlarına eklenmesini (Aspergillus PZR gibi) öneriyor**



MİÇG

KLİMİK DERNEĞİ MANTAR
İNFEKSİYONLARI ÇALIŞMA GRUBU

2023-2025 DÖNEMİ

Başkan: Zehra Çağla KARAKOÇ
E-posta: ckarakoc@gmail.com

Sekreter: Recep TEKİN

Üyeler: Servet ALAN
Özlem DOĞAN
Oğuz EVLİCE
Özlem GÜLER
İlkay KARAOĞLAN
Esra KAZAK
Süheyla SERİN-SENGER
Yasemin TEZER-TEKÇE