

**BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTALARDA
FUNGAL AKCİĞER İNFEKSİYONLARI:
KLİNİK VE TANI**

DR ALPAY AZAP
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ AD

BAĞIŞIKLIĞI BASKILANMIŞ HASTA ?

Bağışıklığı Baskılanmış Hastalarda IFI gelişme riski:

Düşük Risk	Orta Risk	Yüksek Risk
Otolog KHN	ALL	AML (1. indüksiyon)
Hodgkin Lenfoma	KLL	Allojenik KHN
Kronik myeloproliferatif Hastalıklar	Non-Hodgkin Lenfoma	Kalp Nakli
Solid kanserler	KOAH	Akciğer Nakli
Multiple Myeloma	HIV	Karaciğer Nakli
Böbrek Nakli	Myelodisplastik sendrom	
SLE, kronik immunolojik hst.		

Hematolojik Malignitelere Fungal İnfeksiyon Sıklığı

Malignite	IFD sıklığı (%)	Küf (%)	Maya (%)
AML	12.3	7.9	4.4
ALL	6.5	4.3	2.2
KML	2.5	2.3	0.2
KLL	0.5	0.4	0.1
NonHODGKİN	1.6	0.9	0.7
HODGKİN	0.7	0.35	0.35
MM	0.5	0.3	0.2

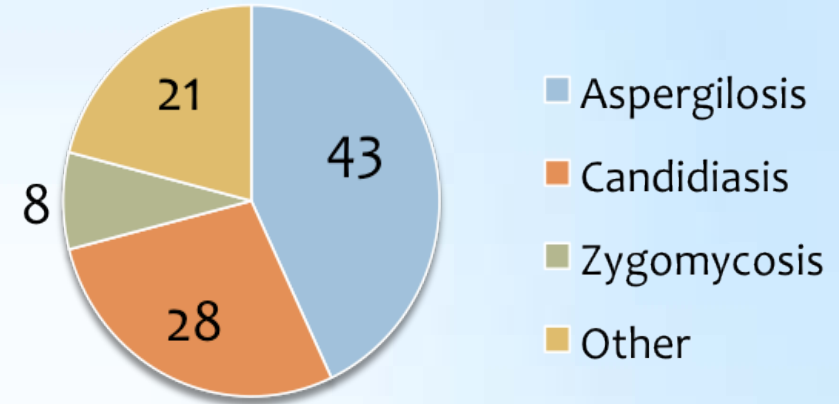
Küf: %90 *Aspergillus spp*, %4 *Zygomycetes*, %4 *Fusarium*

Maya: *Candida spp* %90, *Cryptococcus spp* %4, *Trichosporon* %4

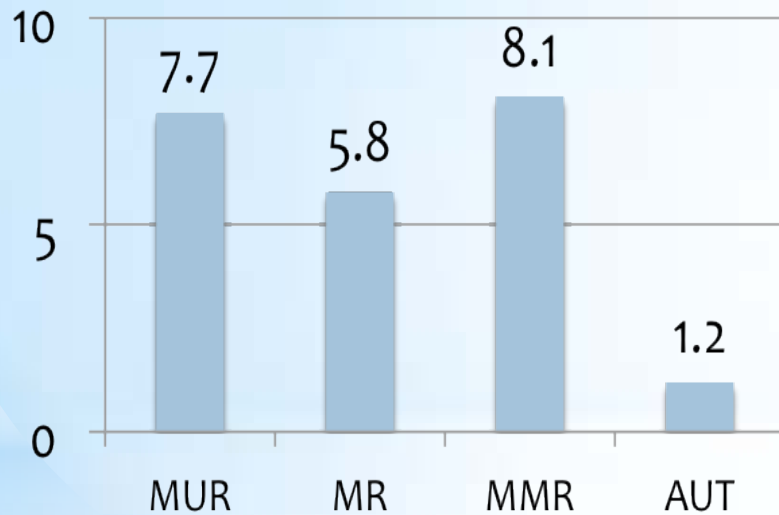
N = 11.802

* Invasive Fungal Infections in USA
 Transnet Data - 875 HSCT
 CID 2010

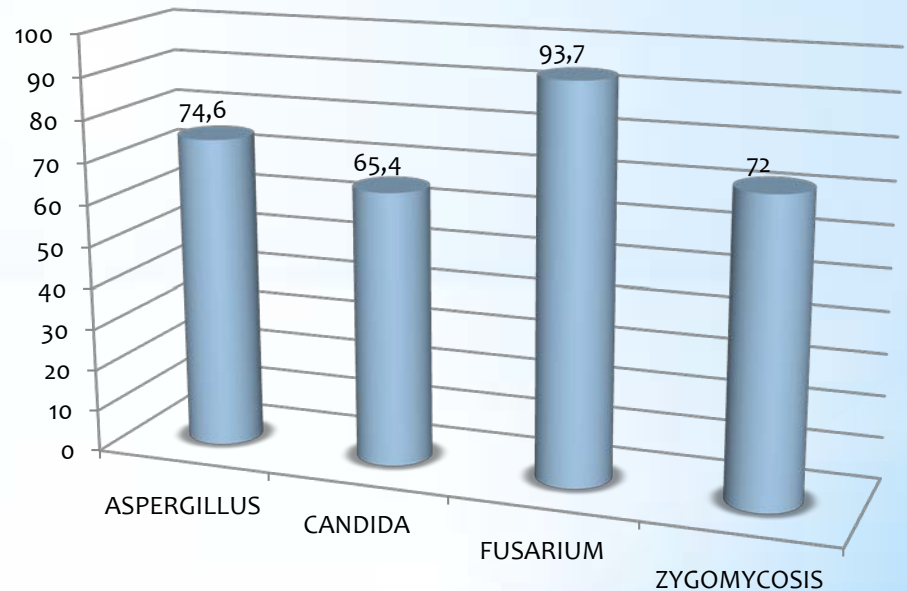
Rate

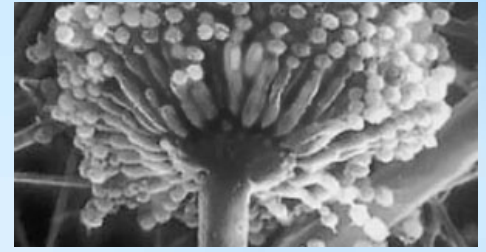
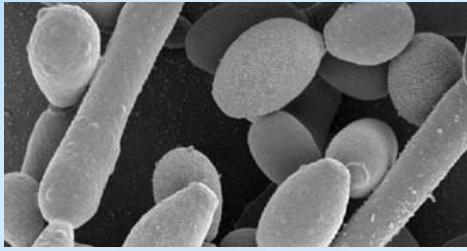


IFI Incidence



Mortality





INSIDANS (%)	Aspergillus	Candida
Allogeneik KHN	2.8	0.9
Otolog KHN	0.4	0.8

* (MDS, aplastik anemi ve HSCT hariç)

Pagano L, Haematologica 2006; 91(8):1068-73

Pagano L, CID 2007;45 (1):1161-1170

MORTALITE (%)	Aspergillus	Candida
Allogeneik KHN	77.2	57.1
Otolog KHN	40	43.8

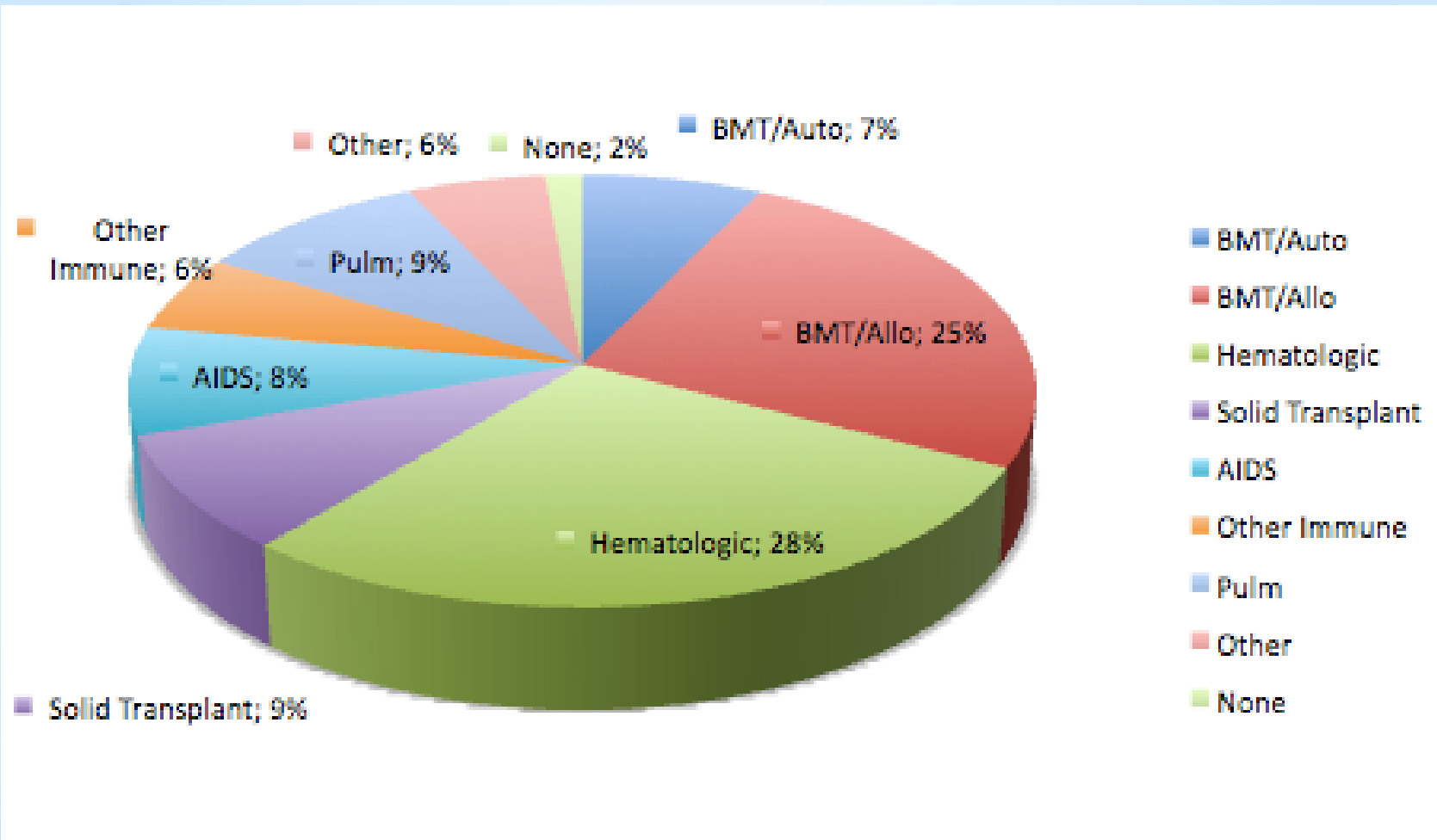
IFI etkenlerinin altta yatan duruma göre dağılımı

Clinical Epidemiology 2011;3:175-91

	IA	Zigomikoz	IC	Diğer
KHN	%43	%8	%28	%15
SOT	%18.8	%2.3	%53	%19
Hematolojik Kanser	%33-69	-	%14-44	-
YBÜ	%11	-	%79	%10

Invazif Aspergilloz'da alta yatan hastalık

595 hasta



YENİ SORUNLAR

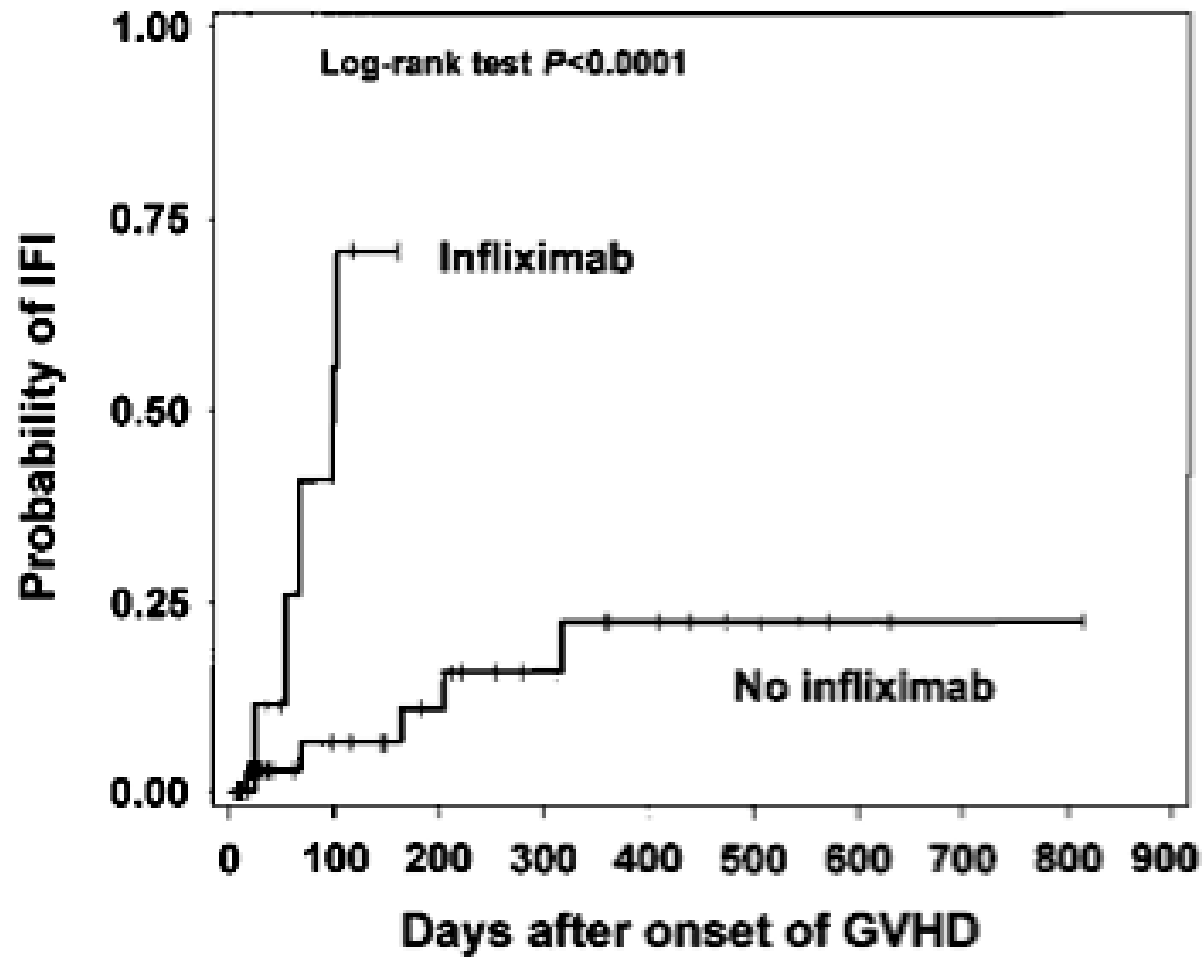
KHN sonrası GvHD gelişen,

53 hastanın 11'nin tedavisinde infliximab kullanılmış

53 hastanın 10'unda kandida dışı IFI

5/11 (% 45) vs 5/42 (%11)

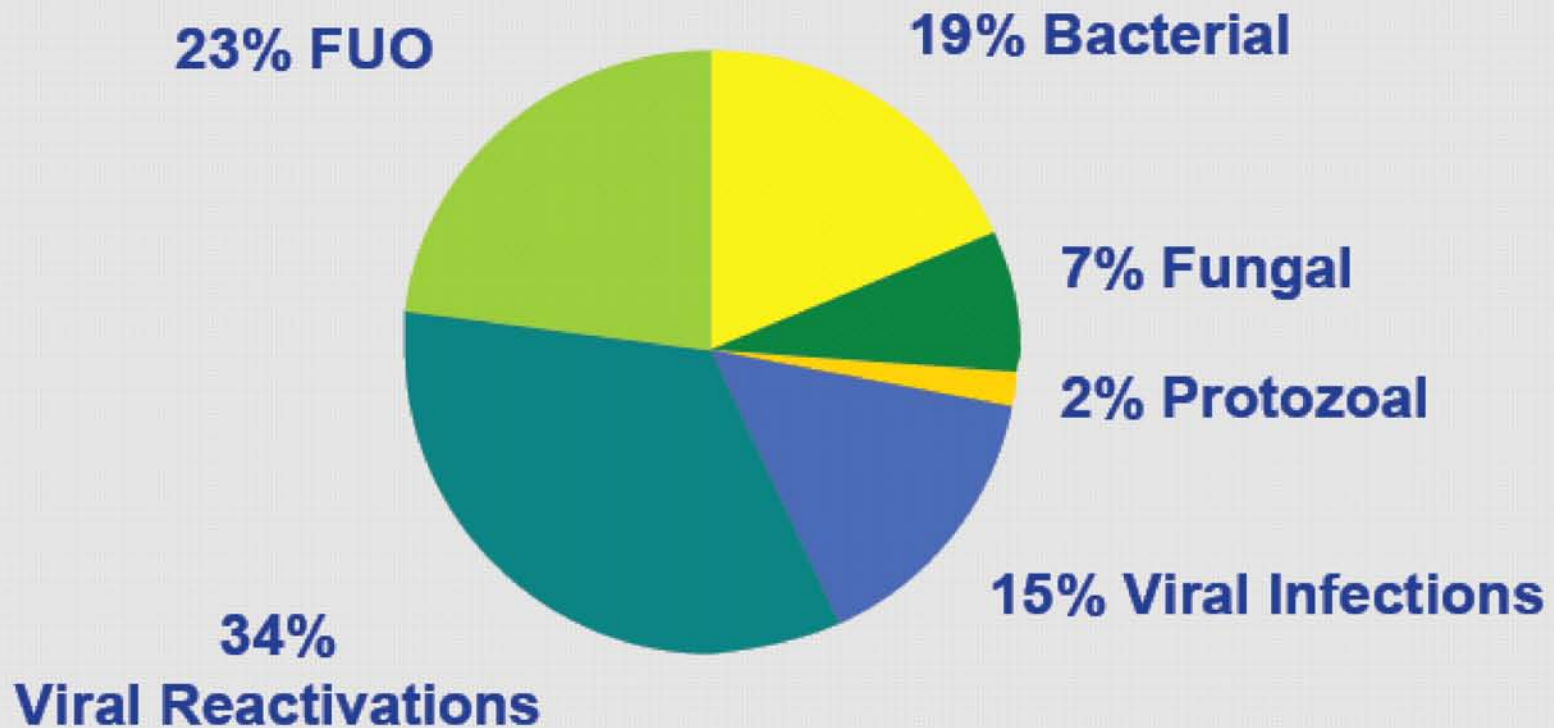
Hazard Ratio: 13.6 (P =.004; 95% CI, 2.29-80.2)



Couriel et al. Blood.
2004;104:649-654

Relative Frequency of OI in MoAb Patients

N = 1310



KLİNİK:

✓ ATEŞ ?!!!

Ateş \neq IFI

Uzamış ateşi olan hastaların %60'ında başka neden var

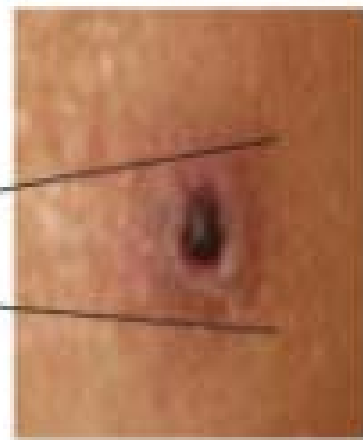
Ateş YOK \neq IFI YOK

Ateşi olmayan hastaların %7'sinde IFI var

Ateşi baskılayan tedaviler

KLİNİK :

- ✓ Öksürük
- ✓ Plöretik ağrı
- ✓ Hemoptizi
- ✓ Cilt döküntüsü



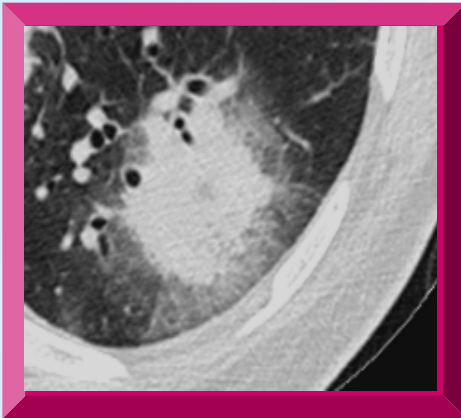
LABORATUVAR

- ✓ Görüntüleme
- ✓ Serolojik Testler
- ✓ PCR
- ✓ Kültür
- ✓ Histopatoloji

HRCT Bulguları

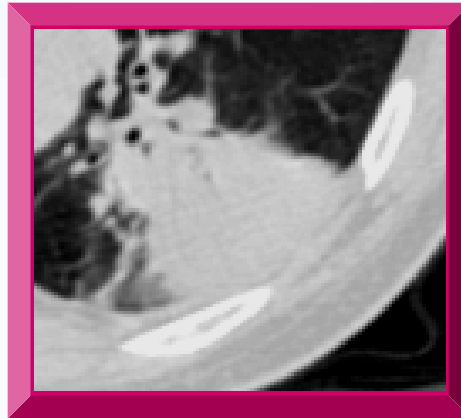
Halo

0 – 5 g



Konsolidasyon

5 – 10 g

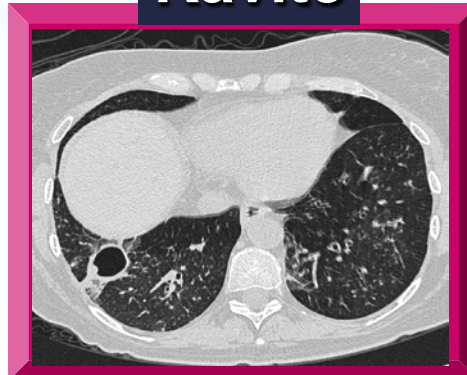


Hava-hilal

10 – 20 g



Kavite



HALO Belirtisi



Aspergilloz ???

Zygomycetes

Fusarium

Scedosporium

P. aeruginosa

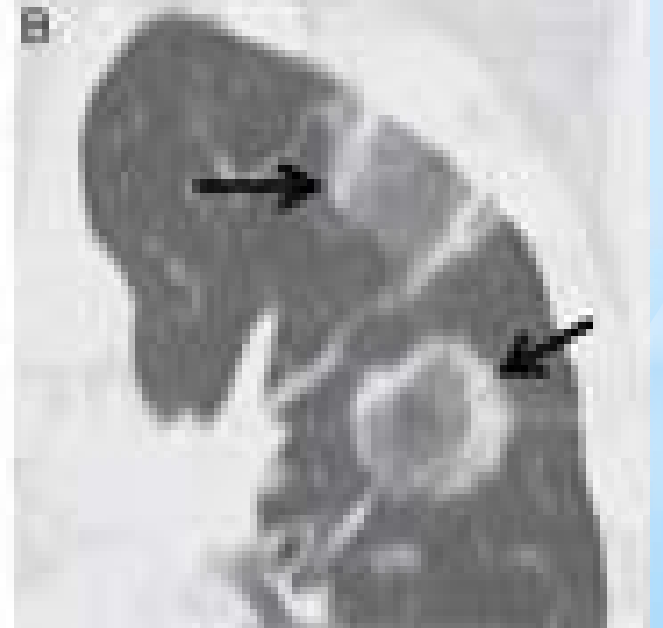
Nocardia

Solid tümör

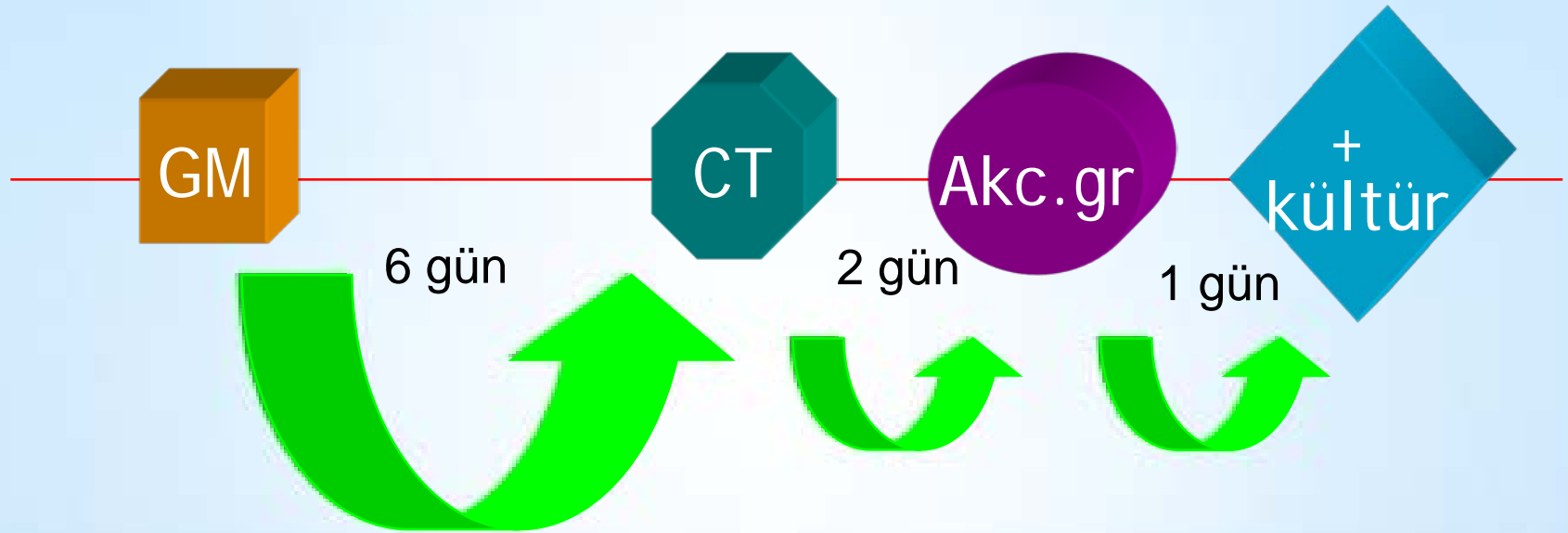
HALO

Zigomikoz > Aspergilloz

- ✓ Vorikonazol profilaksisi
- ✓ Eşlik eden sinüzit
- ✓ Çok sayıda (≥ 10) nodül
- ✓ Plevral efüzyon
- ✓ Ters halo



Antijenemi ile diğer tanısal testler arasındaki zaman ilişkisi



GALAKTOMANNAN

ECIL-3 ÖNERİLERİ:

Erişkin lösemi ve Allo-KHN alıcılarında hastaneye yatışla birlikte 3-4 günde bir bakılmalı (AII)

Tek örnekte ≥ 0.7 ODI veya ardışık iki örnekte ≥ 0.5 ODI pozitif!
ileri testler yapılmalı (AII)

BAL'da ölçüm tanıyı desteklemek için nötropenik olan/olmayan Hastalarda kullanılabilir (≥ 1 ODI) (BIII)

BOS ta ölçüm SSS infeksiyonunu destekler (≥ 0.5 ODI) (BIII)
İdrar ve plevral sıvıda ölçümü ile ilgili veri yok.

Tedavi sırasında düşmüyorsa tedavi gözden geçirilmeli (BII)

Yalancı Pozitiflik

- ✓ Antibiyotikler (Pip-Tazo, Amok-klav, ampisilin)
- ✓ Ağır mukozit
- ✓ Çocuk hastalarda soya veya süt içeren mamalar
- ✓ Kan transfüzyonu veya IG tedavileri
- ✓ Siklofosfamid kullanımı
- ✓ Aspergillus dışı mantarlarla infeksiyon

Penicillium marneffe

Histoplasma capsulatum

Cryptococcus neoformans

Trichosporon spp

Yalancı Negatiflik:

- ✓ Nötropenik olmayan hastalar
- ✓ Önceden antifungal kullanımı
- ✓ Cut-off çok yüksek
- ✓ Az örnekleme
- ✓ Düşük hacimli örnekleme
- ✓ Uzun süre depolama

Beta-D GLUKAN

Galaktomannandan daha önce pozitifleşir (≈ 7 gün)

Panfungaldır

Dört ticari kit, farklı eşik değerler, farklı PPV, NPV, Se, Sp

Karşılaştırmalı çalışmalar az

Farklı gruplarda sonuçlar?

SOT, çocuklar, ICU, KHN, non-nötropenik hasta, vb

Profilaksinin etkisi?

IFI yerleşim yerine göre eşik değer farklı?

Ne sıklıkta takip edileceği?

BAL ve diğer sıvılarda ölçümü?

Yalancı Pozitiflik

- ✓ Antibiyotikler (beta-laktamlar)
- ✓ Bakteremi
- ✓ Koagülasyon faktörü, albümin veya IG tedavileri
- ✓ Selülöz membranlarla hemodiyaliz
- ✓ Hemolizli kan örneğinde çalışma
- ✓ Gazlı bez ile (hasta başında) kontaminasyon
- ✓ Toz ve organik atıklarla (lab da) kontaminasyon

Yalancı Negatiflik:

- ✓ Zigomikoz, kriptokokkoz
- ✓ Önceden antifungal kullanımı

ECIL III Önerileri:

Yüksek riskli hematolojik hastalarda haftada iki kez plazma Beta D-Glukan ölçülmesi önerilir (BII)

Ne sıklıkta bakılması gerektiği ve en doğru eşik değerlerin belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Beta D-Glukan ve GM testlerinin NPV YÜKSEKTİR!!!

Polimeraz Zincir Reaksiyonu:

ECIL III Önerileri:

İnvaziv aspergilloz tanısında PCR kullanılmasıyla ilgili öneri yapmak için yeterli kanıt YOK!!!

Kültür

- ✓ Kesin tanı için altın standart
- ✓ Cins ve tür düzeyinde tanımlama
- ✓ Olası direnç tahmini
- ✓ In vitro duyarlılık testi şansı

Uygun Örnek?

Doku > BAL > DTA > Balgam (ardışık ≥ 2 örnek)

Balgam/BAL/DTA kültüründe üreme olursa???

ABD'de 24 merkez

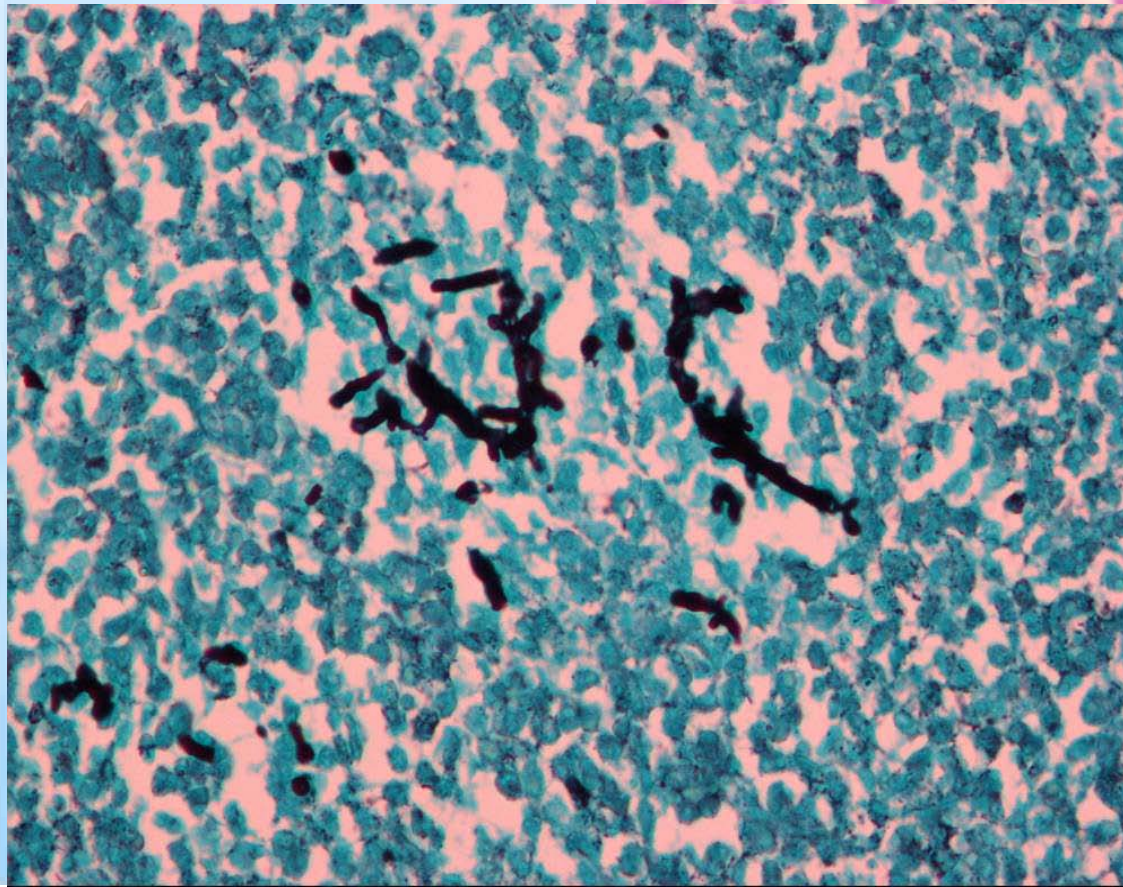
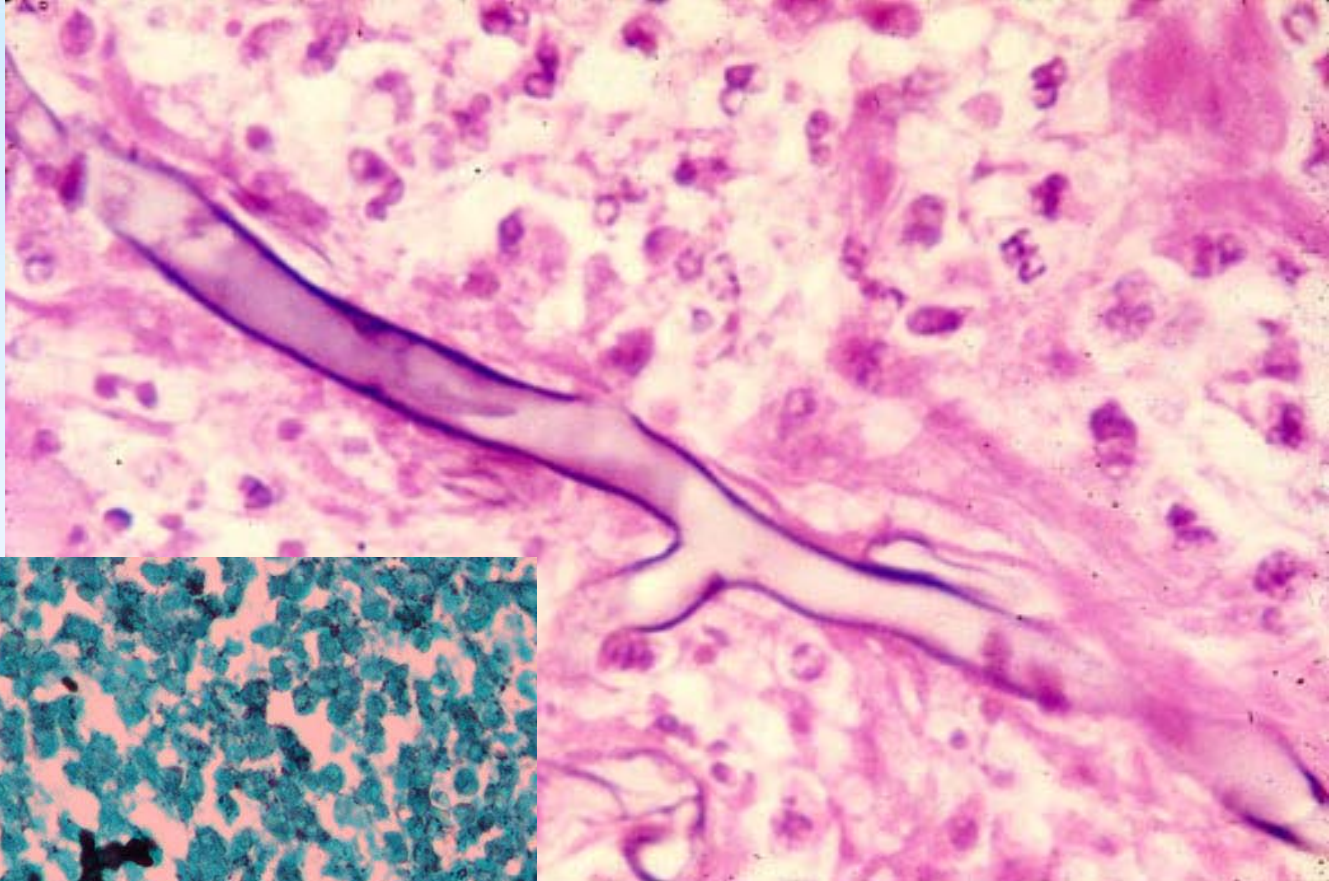
1209 olguda 1477 örnekte üreme (+)

1209 olgunun 245'inde (%20.5) klinik hastalık var.

Yüksek riskli hastalarda kültürde aspergillus üremesi

%50-65 IFI ile uyumlu

Histopatoloji





Teşekkürler...