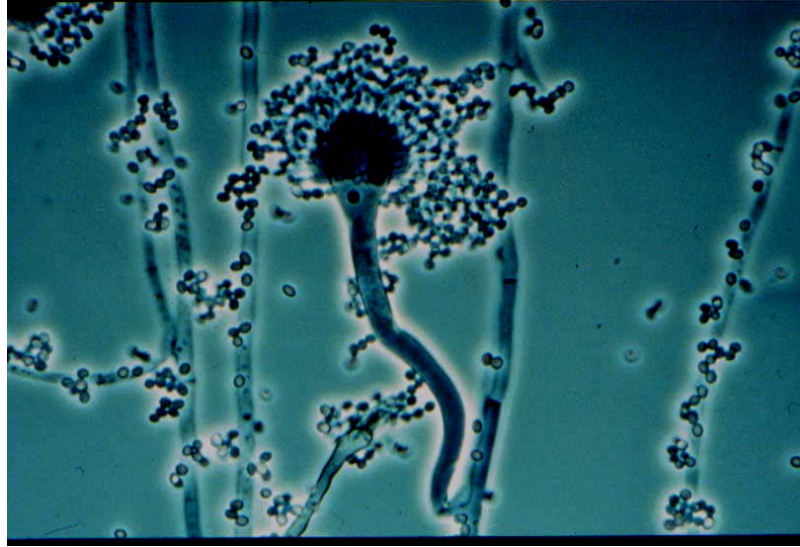


Pediyatrik Hastada İnvazif Fungal Enfeksiyonların Tedavisi ve Erken Tanı Yaklaşımları



Doç. Dr. İlgen Şaşmaz
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediyatrik Hematoloji Bilim Dalı

TANI

• **Erken tanı** için klinik şüphe, deneyim gereklidir:

- Kanıtlanmış, olası veya muhtemel patojenler
- İnvaziv fungal infeksiyona ait bilgi birikiminin genişliği (İFİ prezentasyonları, klinik progresyon, cerrahi yaklaşım ve zamanlama)
- Hastanın immunitesi ve infeksiyon arasındaki ilişki
- Kemoterapi veya HSCT sonrası infeksiyonun ortaya çıkış zamanı
- İnfeksiyonun doğası
- Tanısal zorluklar nedeniyle doğru sonucun ilk basamağını örnek alımının doğru yapılması

Örnek Alımında Dikkat Edilecek Noktalar

- Örnek alınan bölge uygun olmalıdır.
- İnfeksiyon etkenlerini yansıtacak yerden alınmalıdır.
- Örnek alım yöntemine dikkat edilmeli, flora kontaminasyonu olmamalıdır.
- Örnek yeterli miktarda (hacim ve sayı) olmalıdır.
- Tercihan tedaviden önce alınmalı ve daha önemlisi örneğe antifungal ajan karışmamalıdır.
- Uygun transport ortamında bir an önce laboratuvara ulaştırılmalıdır.

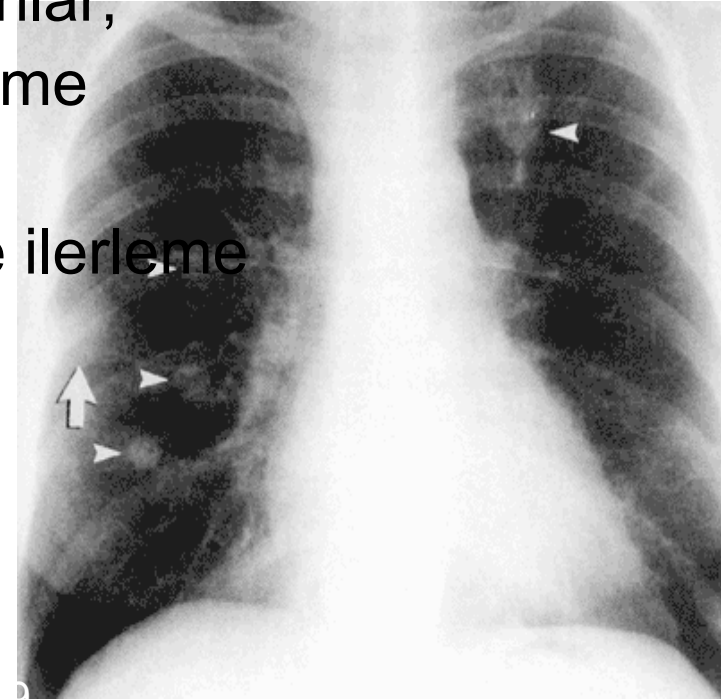
Tanı: Klinik Deęerlendirme

- Bilinen risk faktörleri üzerinde odaklanma
- Fizik Muayene:
 - Deri
 - Retina
 - Nasal pasaj
 - Akciğer
 - Nörolojik bulgular



Radyoloji: Akciğer grafisi

- İmmünsuprese hastada düşük tanısal değeri vardır;
 - İnvazif aspergillozis:
 - Yama tarzında periferal infiltrasyonlar; yoğun konsolidasyon şeklinde ilerleme
 - Soliter veya multiple nodüller; kavitasyona giden nodüller şeklinde ilerleme
 - Kama (wedge) şeklinde lezyonlar, plevra tabanlı lezyonlar



Radyoloji: Yüksek-Rezoluzyonlu CT (HRCT)

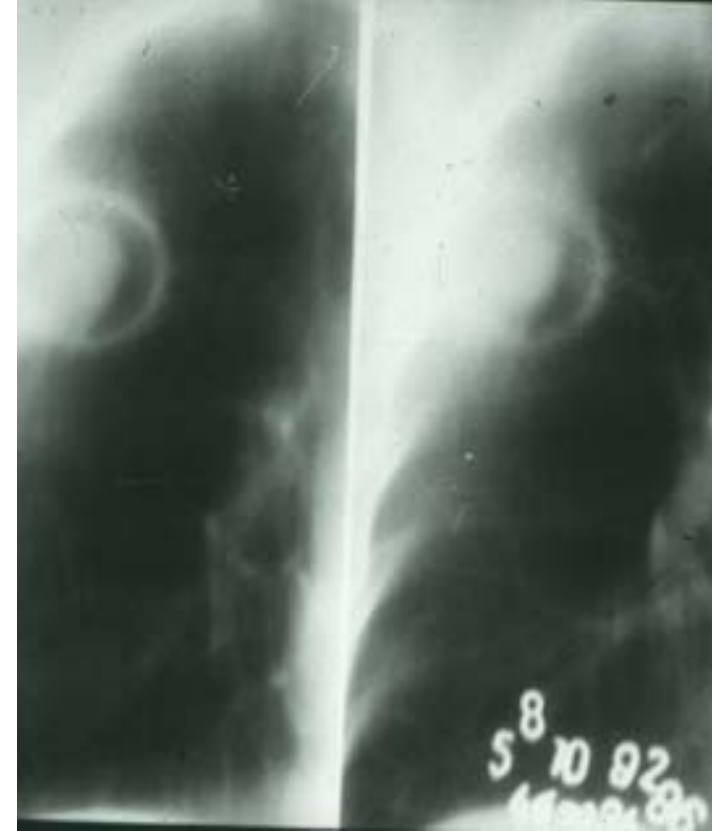
- Direkt grafilardan daha erken ve daha iyi şekilde lezyonları gösterir
- **İnvasif aspergillozis**
 - Halo işareti:
 - Nötropenik dönemde bile erken bir bulgu
 - Nodülü çevreleyen parlak bir çerçeve olarak görünür
 - Pulmoner infarktı çevreleyen kanamanın çerçevesinin karşılığı olabilir



Radyoloji: Yüksek-Rezoluzyonlu CT (HRCT)

• İnvazif aspergillozis

- Air crescent formasyonu (Hilal bulgusu)
 - Geç dönemde oluştuğu için tanısal yararı sınırlıdır
 - Nötropeni düzeldiğinde, halo işaretinden 1 ila 3 hafta sonra ortaya çıkar
 - Nötrofillerin ortaya çıkışıyla kavitasyonun oluşumunun karşılığı olarak görülür



Radyolojik Tanı: CT (Hepatosplenik Candidiazis)

- Nötropenik hastalarda lezyonlar saptanamaz
- MRI ve CT, USG'den daha sensitif: ~90% karşı ~70%
- USG ucuz, radyasyon yok ve tedavinin etkinliğini izlemede yararlı



Radyoloji: MRI

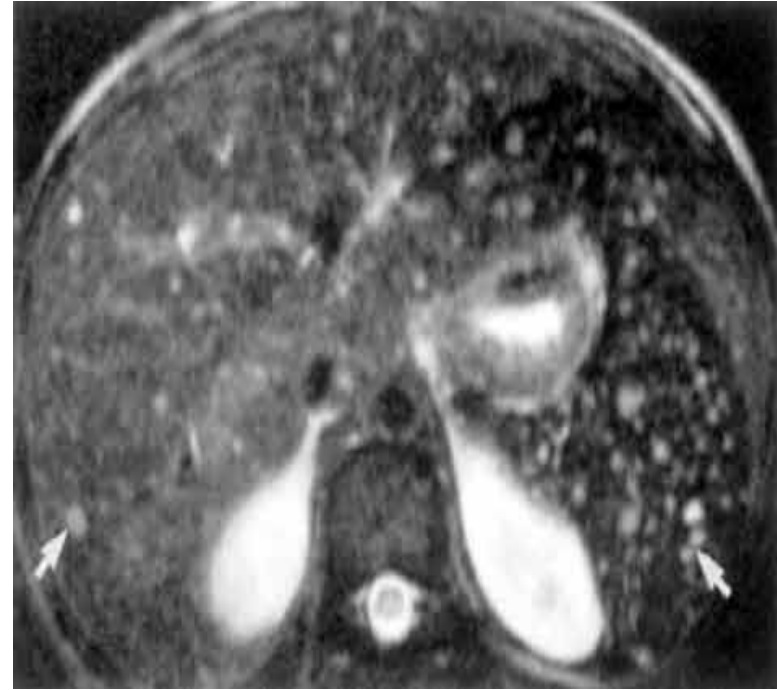
- **İnvasif aspergillozis**

- Torasik MRI:

- Geç dönem aspergillozis takibinde değerlidir
- Nodüler lezyon – merkezde düşük sinyal, çevresindeki alanda yüksek sinyaller

- **Serebral MRI:**

- Aspergillozis tanısındaki en önemli yöntem
- Sıklıkla multiple basal ganglia lezyonları
- Lezyonlar akut serebral infarktleri andırır

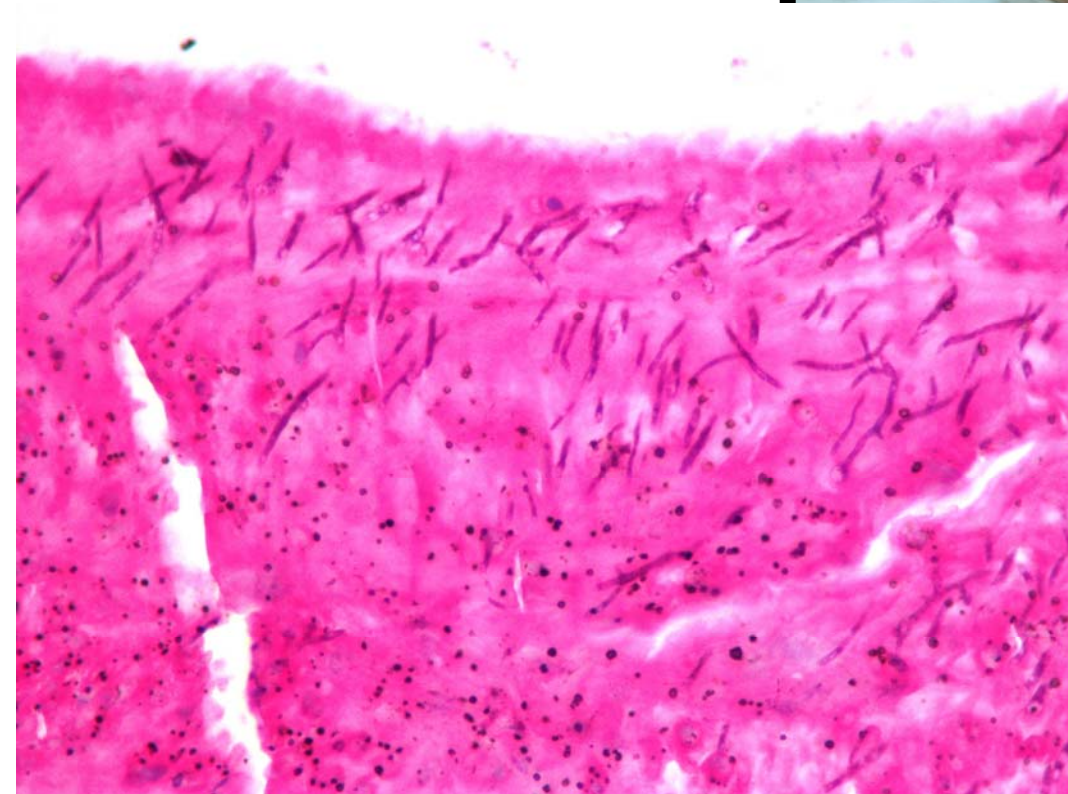


Fungal Enfeksiyonların Tanısı

Mikroskopi/Histopatoloji

- Hızlı
- Organizmaların ayırt ettirici görünüşleri
- Histopatolojik identifikasyon gerekenler
 - *Cryptococcus*
 - *Blastomyces*
 - *Histoplasma*
 - *Coccidioides*
- Örnekleme zorluğu

Aspergillozis



H. D. Aplastik anemi,
16 yaş

Fungal Enfeksiyonların Tanısı

Kültür metodları

- Geleneksel fungus kültürleri
 - Ucuz
 - *Cryptococcus* ve *Aspergillus* için yararlı (dokuda)
 - İzolasyon ve identifikasyon; Kültür süresi uzun!
 - Sensitivite kötü; *Candida* ve *Aspergillus* (kan kültürlerinde)
- Otomatize metodlar; (BacT/Alert BACTEC)
 - Erken tanı
 - *Cryptococcus*, *Histoplasma* için yararlı,
 - *Candida* ve *Aspergillus* kan kültürleri sorunlu

Fungal Patojenlerde Kültür

- Bütün biopsi ve aspirasyonlardan mutlaka kültür alınmalıdır
- Fungal patojenlerin çoğunluğu in-vitro ortamda yavaş büyüdükleri için erken tanıdaki kullanımları sınırlı
- Kan ve BAL sıvısı kültürleri yanlış negatif sonuç verebilir (Ağır İFE de %50)
- Pozitif sonuçlar kolonizasyonu veya kontaminasyonu yansıtabilir
- Pozitif solunum yolu sekresyonları ancak yüksek riskli hastalarda infeksiyonu gösterir.

Fungal Enfeksiyonların Tanısı

Kültür dışı yöntemler

- Antijen
 - Sensitif/spesifik; *Cryptococcus*, *Histoplasma*
 - Potansiyel kullanım; galaktomannan, *aspergillosis* tanısında
- Antikor
 - Endemikler için orta derecede sensitif/spesifik
- Metabolitler
 - Halen rutin değil – potansiyel kullanım; *Candida*
- PCR
 - Potansiyel kullanım; *Candida*, *Aspergillus*

Yeni Tanısal Testler

- **Candidiazis**

- Kanda *Candida* markerları:

- Enolaz ve mannan antijenleri
 - Metabolitler β -D glucan ve D-arabinitol

- PCR: *Candida* DNA'sının tespiti

- **Aspergillozis**

- Kan, idrar, BAL sıvısı ve BOS'ta galaktomannan tayini (sensitivitesi değişken ancak spesifitesi yüksek)

- PCR: *Aspergillus* DNA'sının tespiti

Tanısal Zorluklar: Candidiazis

- Altın standart bir yaklaşım yok
- Pozitif kan kültürü; hastaların sadece %50'si
- Kültür dışı yöntemler halen geliştirilmekte:
 - Enolaz ve enolaz antikoru
 - Mannoproteinler ve beta-glukan
 - Metabolik ürünler: D-arabinitol
 - PCR

Tanısal Zorluklar: Aspergillozis

- Güvenilir teknikler henüz yoktur
- Balgam, BAL sıvısı kültürleri (<%80)
- Doku biopsilerinde spesifik ve sensitif; (vakaların sadece %25–%50)
- Antikor tayini hastaların çoğunda yararlı değil
- Galaktomannan, oldukça yararlı
- PCR !
- Görüntüleme: direkt grafiler, CT çok yararlı olabilir

Galaktomannan testi

- *Aspergillus* için spesifiktir
- GM mantarın hücre duvarı yapısında bulunur.
- GM antijeni saptanması erken tanı
- GM takibi tedavi izlemini kolaylaştırır.
- RIA,LA,Sandwich EIA*(Platelia,standardize)
- 2003 yılında FDA tarafından erişkin nütropenik ve/veya KİT hastalarında aspergilloz tanısı için onay almış
- Serum ve BAL

Maertens J, et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:1242-50; Marr KA, et al. *J Infect Dis* 2004;190:641-9; Herbrecht R, et al. *J Clin Oncol* 2002;20:1898-1906; Viscoli C, et al. *Clin Infect Dis* 2004;38:913-6

Galaktomannan testi

797 atakta(48 pediatrik hasta dahil edilmiş)

Yanlış pozitiflik:

- Yetişkinlerde (%0.9) Çocuklarda (%44.0) ($p < 0.0001$)

Spesifisite

- Yetişkinlerde (98.2%) Çocuklarda (47.6%) ($p < 0.0001$).

Pozitif prediktif değer:

- Yetişkin nonallogeneikHSCT alıcıları(92.1%)
- Yetişkin allogeneikHSCT hastalarda (42.9%)
- Çocuklarda(15.4%) ($p < 0.0001$)

Herbrecht R, et al. *J Clin Oncol* 2002;20:1898-1906.

Galaktomannan : Yalancı pozitiflik

- Mısır gevreği
- Ekmek
- Makarna
- Pirinç
- Kek
- Hindi
- Sosis
- Cips
- Krem karamel
- Piperasilin-tazobaktam
- Ampisilin-sulbaktam
- Amoksisilin-klavulanat kombinasyonlarının eşzamanlı kullanımı

Galaktomannan :Yalancı negatiflik

- Sınırlı anjioinvazyon, yüksek antikor titresisi
- Düşük fungal yük
- Mantarın düşük galaktomannan açığa çıkarması
- Mantarın büyüme fazı
- Mikro çevre
- Konakçı immun durumu,
- Anti-aspergillus antikor varlığı

İnvaziv Fungal İnfeksiyonlarda β -Glucan Tayini

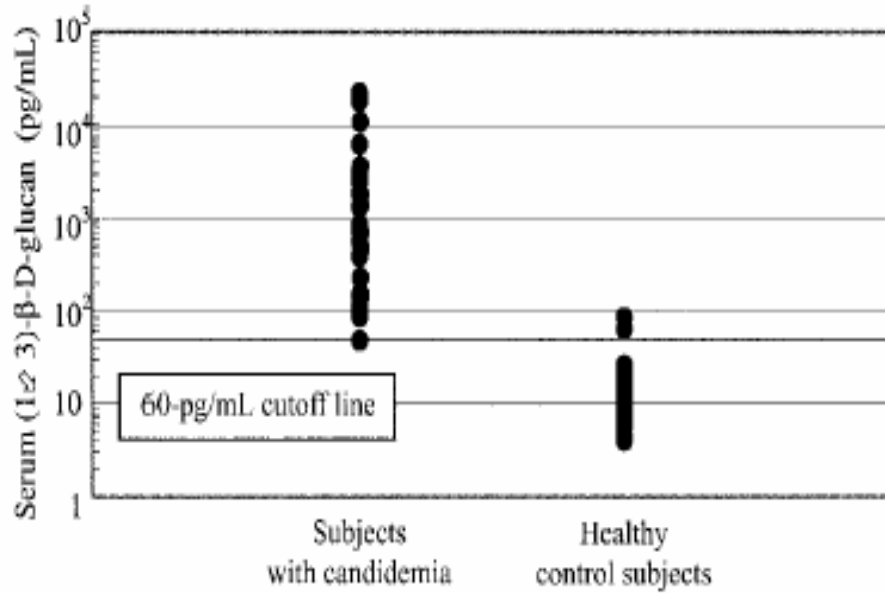


Figure 1. Serum glucan levels in 30 subjects with candidemia and 30 healthy control subjects.

IFI=invasiv fungal infeksiyon

Obadasi Z et al. *Clin Infect Dis* 2004;39:199-205;

Ostrosky-Zeichner L et al. *Clin Infect Dis* 2005;41:654-9

- 30 Kandidemik hasta/30 kontrol
 - Cut-off >60 pg/ml
- 283 hasta AML/MDS (haftada 2 örnekleme)
 - Sensitivite: 20/20 IFI hastalarında en azından 1 kez pozitif
 - Spesifite: %90
 - Saptanan organizmalar: *Candida*, *Aspergillus*, *Trichosporon*, *Fusarium*
- 163 hastada IFI/170 kontrol (tek örneklemede)
 - Sensitivite: %70
 - Spesifite: %87

β -(1-3)-D glukon testi

- Hemodiyaliz
- Hiperlipidemi
- Hiperbilürubinemi
- İmmünoglobülin ve albümin gibi kan ürünlerinin kullanımı
- Bakteriyemi ve örneklerin gazlı bezle temas etmesi teste dair yorumlarda karışıklık yaratabilir

PCR: İnvaziv Aspergillozis

Design	Sens (%)	Spec (%)	Ref
Pan-fungal	100		JCM 1997;35:1353-60
Pan-fungal			2001;113:180-4
Asp. sp.			1997;17:13-9
Asp. sp.			1993;428-35
Asp. sp.			2001;50:100-112
Asp. sp.			2004;125:196-202
Asp. sp.	92	9	CID 2001;42:479-82

PCR in henüz tanı kriterleri netleşmemiştir

- Değişken sensitivite / spesifite
- Sınırlı pozitivite (Her testte)
- Teknik olarak yanlış pozitiflik/negatiflik
- Standardize reagentlerin yokluğu
- Eksternal validasyonu yok

Ö.FO.

- 13 yaşında halsizlik ve solukluk yakınması ile geldi.
- Kemik iliği incelemesi ALL-L2
- TRALL-BFM 2000 protokolü başlandı.
- 8. gün değerlendirmesi MRG ye dahil edildi.
- Protokol II Faz I tedavisi sırasında FEN, akciğer enfeksiyonu, mukozit gelişti.
- Meropenem ve flukanazol tedavisi ile 14 günde düzeldi.

Ö.FÖ.

- İdame tedavisininin 6. ayında relaps gelişti.
- BFM relaps ALL protokolü başlandı.
- HLA doku grupları aileden çalışıldı.
- Uygun donörü olan hasta kök hücre transplant konseyine çıkarıldı ve kök hücre nakil kararı alındı.

Ö.FÖ.

- Remisyona girmeyen hastaya FLAG-İDA protokolü başlandı.
- FLAG-İDA tedavisi sonrasında hastada derin nötropeni gelişti.

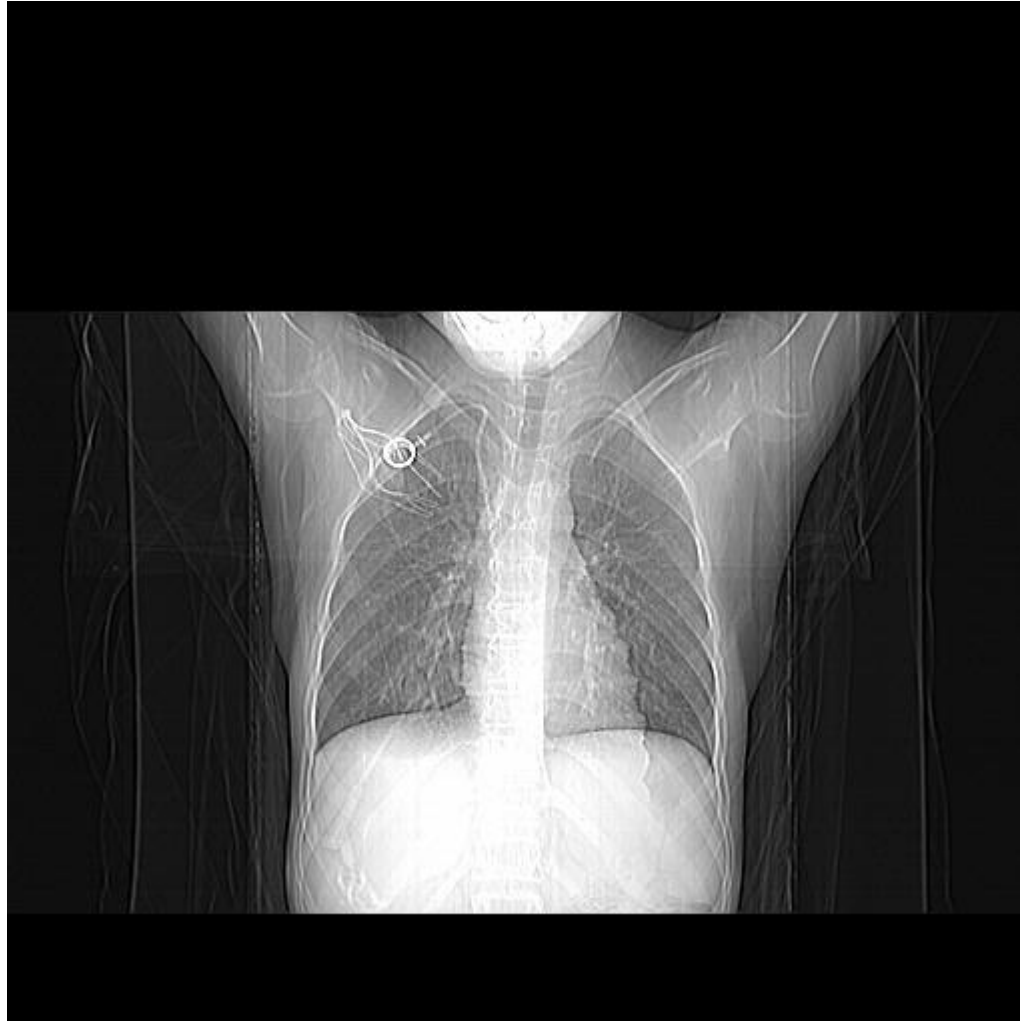
Ö.FÖ.

- Ateş ve ağır mukoziti olan hastanın;
- BK:320/mm³
- CRP:17,7 mg/dl
- PCT:0,394 ng/ml
- Kan kültürleri alındı.
- Hastaya meropenem ve vankomisin tedavisi başlandı.
- Kan kültürlerinde üreme olmadı.
- Boğaz kültürü:NF

Ö.FÖ.

- Takiplerinde ateşi devam eden hastaya ampirik olarak vorikonazol ilave edildi.
- BK 40/mm³'e kadar düşen hastaya granülosit transfüzyonları yapıldı.
- Takipleri sırasında BK 40-700 /mm³ seyretti
- Öksürük ve göğüs ağrısı gelişti.

Ö.FO.



Ö.FO.

O FARUK OKTAY
M A755818
Acc:
25.03.2011

HRCT
512x512
C

Mag: 1.15x

R

A

L

H



P



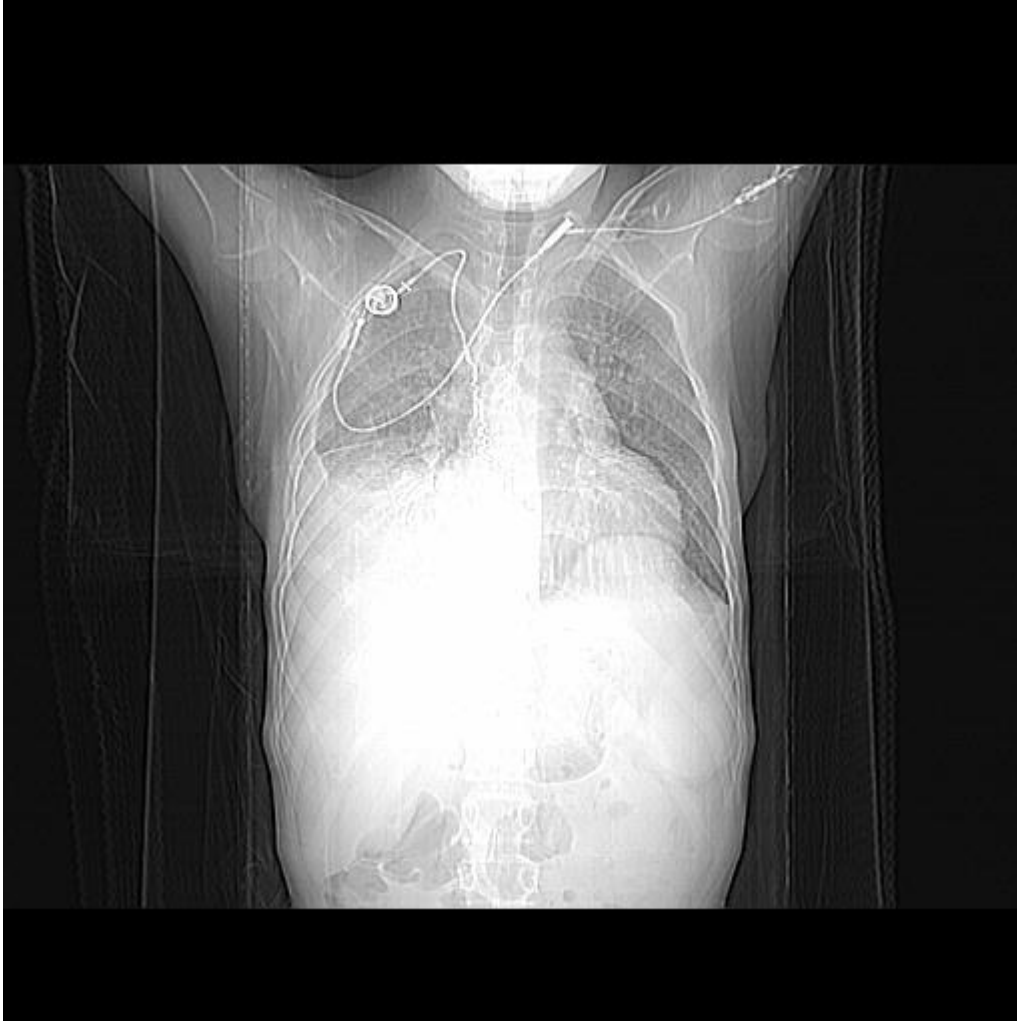
@MC
AE_CT1
ProSpeed
CU BALCALI RADYODIAGNOSTIK



Galaktomannan düzeyleri

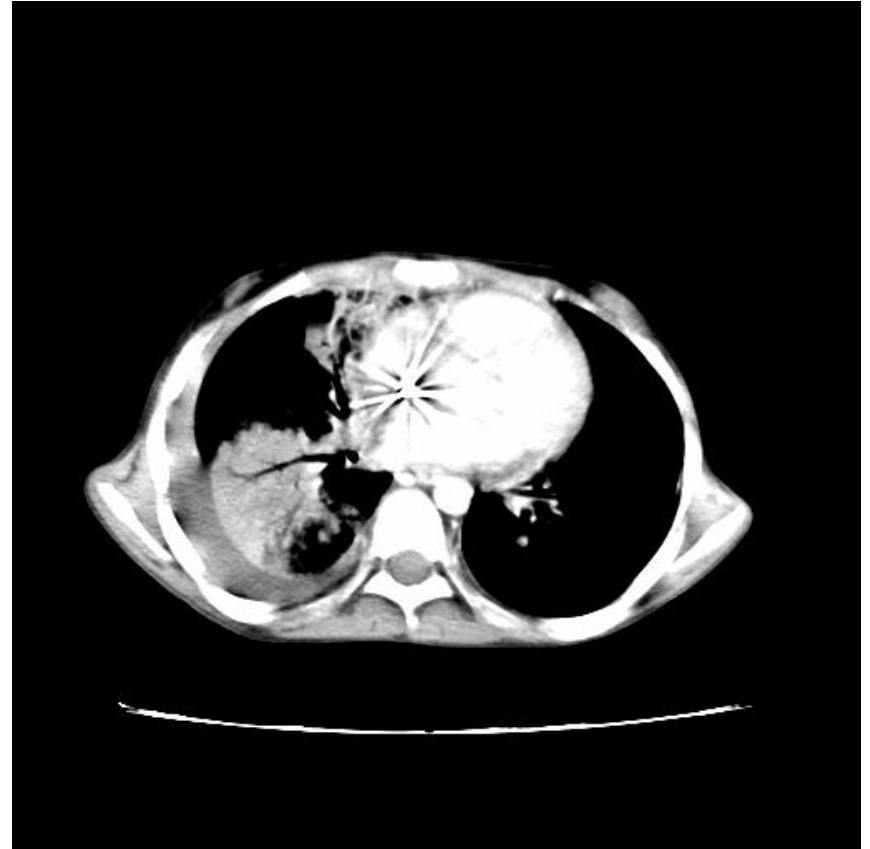
- 4,901
- 3,00
- 2,552
- 0,408 (negatif) (3. hafta)

Ö.FO.

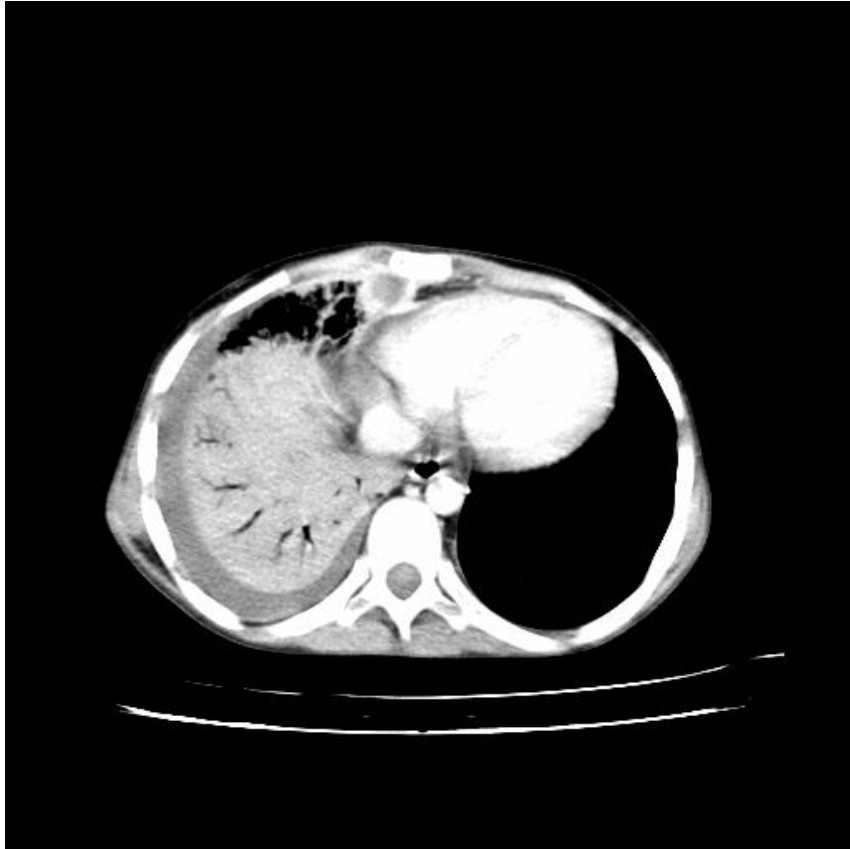


- Genel durumu bozulan, dispnesi artan, sırt ağrısı gelişti (5. hafta)

Ö.FO.



Ö.FO.



Ö.FO.

- Hastanın solunum sıkıntısı giderek arttı ve respiratör desteği gereksinimi doğdu.
- Kardiyak arrest sonucu hasta kaybedildi.

İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar

- Sıklığı giderek artmaktadır.
- Hastanede yatış süresini uzatmaktadır.
- Mortalite oldukça yüksektir.
 - Aspergilloz %80-100
 - Kandidiazis % 50

ÇÜTF Pediatrik Hematoloji Kliniği

Vorikonazol kullanımları (16 ay)

- 43 hasta ve 48 FEN atağı
- 2 aplastik anemi
- 1 NHL
- 3 AML
- 36 ALL (4 Relaps ALL)

TEŞEKKÜRLER

