

# FEBRİL NÖTROPENİDE BAKTERİYEL VE FUNGAL İNFEKSİYONLARIN LABORATUVAR TANISI

Dr. Gökhan Metan

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı, Kayseri

# Sunum planı

- Epidemiyoloji
- Bakteriyel infeksiyonların tanısında klasik yöntemler
- Bakteriyemi tanısında moleküler yöntemler
- Mantar infeksiyonlarında tanı yöntemleri
- Galaktomannan ve (1,3)- $\beta$ -D-glukan
- Mannan/Antimannan
- PZR
- Yeni yöntemler

# Febril nütropenide infeksiyöz etiyoloji

- Solid tümör hastalarının %10-50'sinde, hematolojik maligniteli hastaların >%80'inde kemoterapi sırasında en az bir kez febril nütropeni
- Febril epizotların %20-30'unda klinik olarak gösterilebilen infeksiyon

# Etkenler

## Bakteri

- Gram pozitif
  - *Staphylococcus aureus*
  - Koagülaz negatif stafilokok
  - *Enterococcus faecalis*
  - *Enterococcus faecium*
  - *Corynebacterium jeikeum*, ...
- Gram negatif
  - *Escherichia coli*
  - *Klebsiella pneumoniae*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Acinetobacter baumannii*
  - *Stenotrophomonas maltophilia*
  - ...

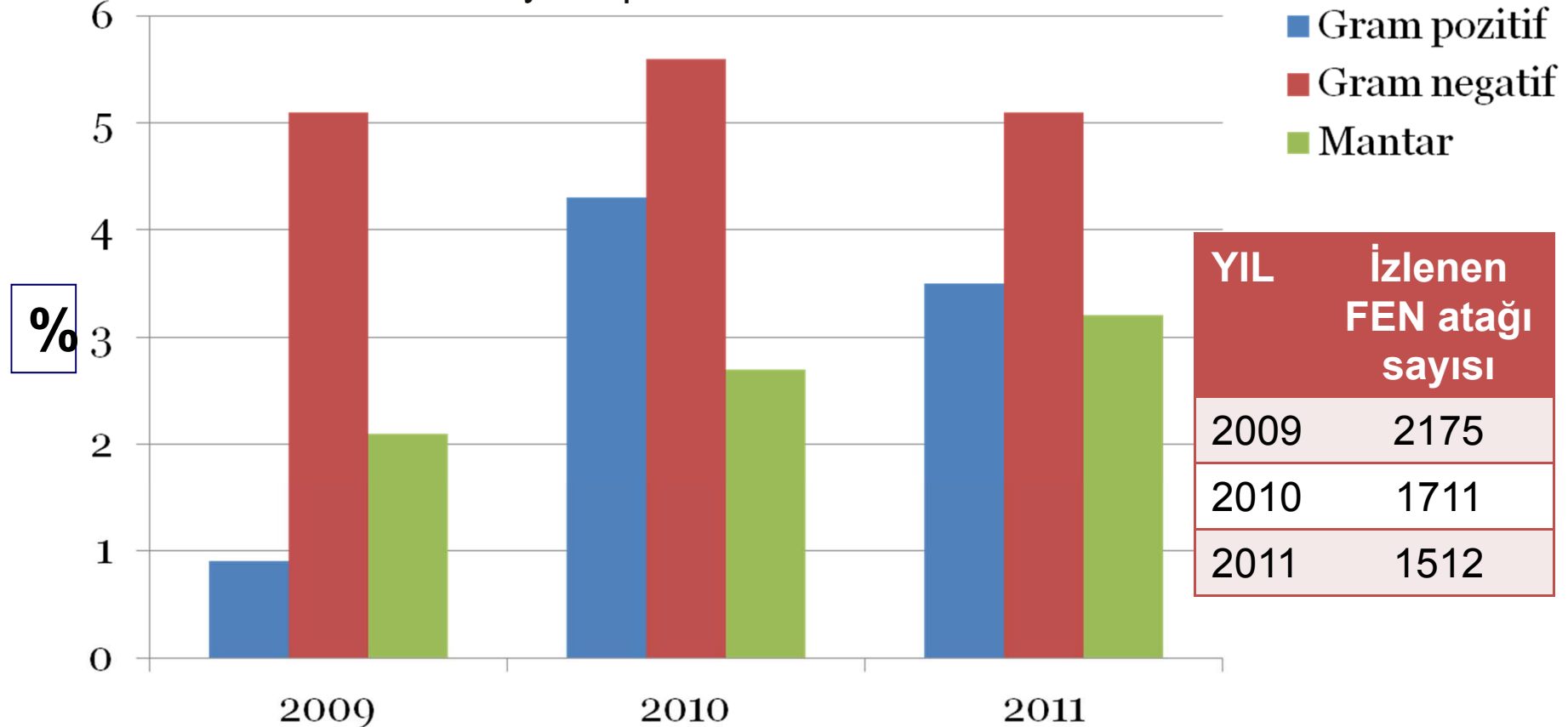
## Mantar

- Maya mantarları
  - *Candida* türleri
  - *Trichosporon* türleri
  - *Rhodotorula* türleri
  - *Geotrichum* türleri
  - ...
- Küf mantarları
  - *Aspergillus* türleri
  - Zygomycetes
  - *Fusarium* türleri
  - *Scedosporium* türleri
  - ...

21.04.2012

# Erciyes ÜTF Hematoloji Klinikleri ve Kök Hücre Nakli Merkezi'nde durum?

➤ CDC ve EORTC- MSG kriterleri kullanılarak Ocak 2009-Aralık 2011 arasında 941 enfeksiyon epizodu



*EÜTF Enfeksiyon Kontrol Kurulu verileri*

# Erciyes ÜTF Hematoloji ve Kök Hücre Nakli Merkezi'nde durum?

➤ EORTC-MSG kriterleri kullanılarak Eylül 2008-Aralık 2011

➤ ≥7 gün hastanede yatan hastalar

- *Aspergillus fumigatus* 8 hasta
- *Aspergillus flavus* 1 hasta
- *Aspergillus niger* 1 hasta
- *Rhizopus* spp. 1 hasta

## Fungemi;

- *Candida parapsilosis* 2 hasta
- *Candida krusei* 4 hasta
- *Candida tropicalis* 1 hasta
- *Trichosporon* spp 1 hasta

YIL	Kanıtlanmış İA (n)	Yüksek olasılıklı İA (n)	Muhtemel İA (n)	Fungemi (n)
2008	0	9	17	1
2009	1	15	26	2
2010	1	20	24	2
2011	1	20	24	4

İA; invaziv aspergillozis

*EÜTF Enfeksiyon Kontrol Kurulu verileri*

- Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan veya kök hücre nakli yapılan 71 hastada 83 bakteriyemi atağı
- Eş zamanlı mantar enfeksiyonu görülme oranı %18.3

	İPA*	Hepatosplenik kandidiyazis	Fungemi
<i>Escherichia coli</i> (n=33)	4	1	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=16)	1	0	1**
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=2)	1	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=2)	1	0	0
<i>Enterococcus faecium</i> (n=6)	1	0	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=4)	2	0	0
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=1)	1	0	0

\*İPA;Yüksek olasılıklı invaziv pulmoner aspergillozis

\*\* Trichosporon türleri

Metan G, et al. *Rev Iberoam Micol.* 2011, Epub

# Bakteriyemi tanısında kan kültürü

- Kan kültürleri febril nütropenik hastaların %20-50 oranında pozitif
- Kan kültürü sürekli monitörizasyon sisteminde CO<sub>2</sub> salınımı ölçer
  - BACTEC 9240 (Beckton Dickson) Florasan
  - BacT/Alert (bioMerieux, Fransa) Kolorimetrik
  - VersaTREK (TREK Diagnostic Systems) Şişe basıncı
- Pozitif sinyal ortalama 24-48 saat sonra, 24-36 saat içinde tanımlama ve antibiyogram



# Klasik yöntemlerde sorunlar ?

- Yavaş
- Yalancı negatiflik
  - Yetersiz miktarda kan alınması
  - Önceki antibiyotik tedavileri
  - Sisteme geç yükleme
- Kontaminasyon



# Pozitif kan kültüründen tür belirleme

Ürün	DNA belirleme yöntemi	Tanıyabildiği bakteri veya genler, mantar	Test süresi
PNA-FISH	Florasan bazlı hibridizasyon	Farklı kitler mevcut	3 saat
Hyplex Blood Screen	Multipleks PZR sonrasında ELISA plağında hibridizasyon	10 farklı bakteri türü, <i>mec A</i> ,	3 saat
Prove-it sepsis	Multipleks PZR ve 'microarray'de hibridizasyon	10 farklı bakteri türü, <i>mec A</i>	3 saat

Mancini ,et al *Clin Microbiol Rev* 2010;235-251.

Ticari kitlerle PZR veya lateks agglülinasyon ile MRSA belirlenmesi  
VRE ile kolonize hastaların belirlenmesinde PZR

Metan G, et al. *J Hosp Infect* 2005; 61:93-6.

# Bakteriyemi tanısında direk kandan tanıda kullanılan moleküler yöntemler

Ürün	Gerekli kan miktarı (mL)	DNA belirleme yöntemi	Tanıyabildiği bakteri veya genler, mantar	Test süresi
Septi Test Molzym	5	PZR, sekans	>300 <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i>	8-12 saat
Vyoo SIRS Lab	5	Multipleks PZR (jel elektroforez)	40, <i>mec A</i> , <i>van A</i> , <i>van B</i> , <i>van C</i> , <i>bla<sub>SHV</sub></i> genleri <i>Candida</i> <i>Aspergillus</i>	8 saat
Light Cycler SeptiFast Test, Roche	1.5	Multipleks real-time PZR	19 <i>Candida</i> türleri (5) <i>A. fumigatus</i>	6 saat

## Antibiyotik kullanmayan hastalarda FEN      Antibiyotik kullanan hastalarda FEN

Hasta sayısı	Kan Kültürü (+)	SeptiFast (+)	HS	KK (+)	SF (+)
119	%36	%24	?	%3	%15
141	%31	%33	52	%8	%37

Von Lilienfeld M, et al *J Clin Microbiol* 2009;47:2405-10.  
Lamoth F, et al. *J Clin Microbiol* 2010;48:3510-6.

### Avantajlar

- Hızlı
- Antibiyotik kullanan hastalarda duyarlılık kültürden yüksek
- Fungal infeksiyonları da gösterir

Mancini ,et al *Clin Microbiol Rev* 2010;235-251.  
Chen&Kontoyiannis. *Curr Opin Infect Dis.*  
2010;23:567-77.  
Bille J, ESCMID Conference, Istanbul, 2011.

### Dezavantajlar

- Spektruma dahil olmayan patojenlerde yalancı negatif
- Yalancı pozitiflikler (?)
- Kontaminasyon
- Antibiyogram sonucu veremez
- DNA ekstraksiyonu otomatize değil
- İleri teknoloji
- Pahalı
- Kan kültürünün yerine geçmez

# Mantar enfeksiyonlarında tanı

© Original Artist

Reproduction rights obtainable from  
www.CartoonStock.com



search ID: photo05

***“Bazı testler yapmamız gerekiyor, fakat kesinlikle mantar enfeksiyonundan şüpheleniyorum”***

# Tanı yöntemleri

## İnvaziv

- Direk mikroskopi
- Histopatoloji
- Kültür
  - Steril doku örnekleri dışında kolonizasyon enfeksiyon ayırımı yapmaz
  - Derin doku örneği almak güç
  - Küf enfeksiyonlarında duyarlılık düşük
    - Kan kültürü en yüksek duyarlılık kandida (%50-70)
    - *Aspergillus, Zygomycetes* kan kültüründe üremez
  - Yavaş

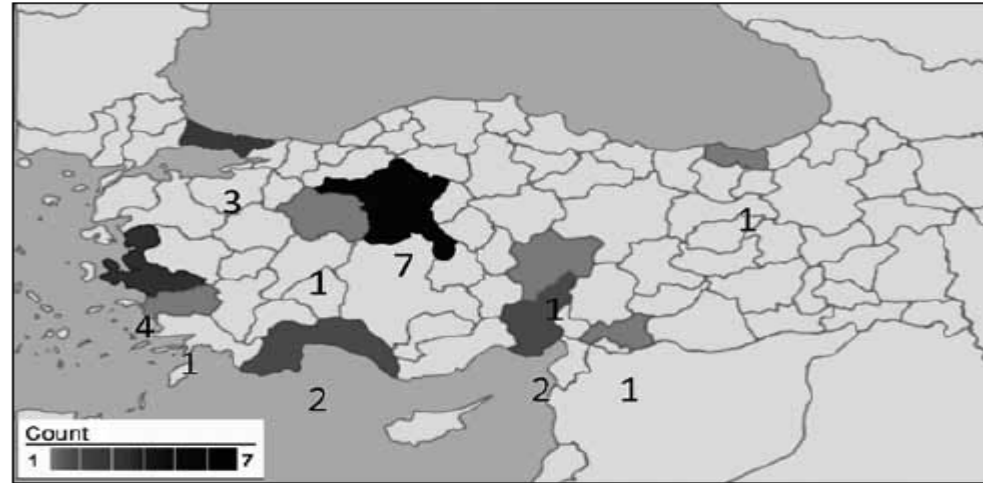
Tür düzeyinde tanımlama ve duyarlılık !!!

## İnvaziv olmayan

- Kandida enfeksiyonu
  - Kolonizasyon indeksi
  - Kandida skoru
  - Mannan-antimannan
  - D-arabinitiol
  - Polimeraz Zincir Reaksiyonu
  - (1,3)- $\beta$ -D-glukan
- Aspergillus enfeksiyonu
  - Galaktomannan
  - (1,3)- $\beta$ -D-glukan
  - Polimeraz Zincir Reaksiyonu
- *Pneumocystis jiroveci*
  - (1,3)- $\beta$ -D-glukan
  - Polimeraz Zincir Reaksiyonu

# Türkiye’de transplant merkezleri hangi yöntemleri kullanıyor?

- 23 transplant merkezi ile anket
  - Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi 21/23
  - Galaktomannan 20/23
  - Beta-Glukan 5/23
  - PZR 1/23



	Galaktomanan	(1,3)- $\beta$ -D-glukan
<b>Tanı kapsamı</b>	Aspergillus <sup>a</sup>	Panfunga <sup>b</sup>
<b>Yöntem</b>	'Sandwich' ELISA Lateks agglütinasyon	Kalorimetrik
<b>Ticari kit</b>	Bio-rad (Fransa) Pastorex Aspergillus	Fungitell (ABD) Fungitec-G MK (Japonya) Wako (Japonya) Maruha (Japonya)
<b>Sınır değeri</b>	0.5-1.5	Fungitell 80 pg/mL Diğerleri 11-20 pg/mL
<b>Erken tanı</b>	5-8 gün	3-10 gün
<b>Serum, plazma</b>		
• Duyarlılık (D)	%29-100	%47-98
• Özgüllük (Ö)	%20-100	%86-98
<b>BAL (D,Ö)</b>	%56-100, %76-100	?
<b>Uygulama süresi</b>	Aynı gün	Aynı gün
<b>Tedavi izleminde kullanılabilirlik</b>	+	Ø
<b>Maliyet</b>	+	++

<sup>a</sup>*Penicillium*, *Histoplasma* ve *Fusarium*'a bağlı pozitif sonuçlara dikkat

<sup>b</sup>Zygomycetes ve *C. neoformans* hariç



## Clinical viability of Fungitell, a new (1→3)- $\beta$ -D-glucan measurement kit, for diagnosis of invasive fungal infection, and comparison with other kits available in Japan

İnvaziv mantar enfeksiyonu (İME) sınıflandırması	Hasta sayısı
Kanıtlanmış İME	13
Yüksek olasılıklı İME	3
Muhtemel İME	8
Mantar enfeksiyonu olmayan kontrol	97

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Fungitell	83.3% (10/12)	92.6% (88/95)	58.8% (10/17)	97.8% (88/90)
G-MK	75.0% (9/12)	91.6% (87/95)	52.9% (9/17)	96.7% (87/90)
Wako	41.7% (5/12)	98.9% (94/95)	83.3% (5/6)	93.1% (94/101)
Maruha	41.7% (5/12)	96.8% (92/95)	62.5% (5/8)	92.9% (92/99)

	Galaktomanan	(1,3)- $\beta$ -D-glukan
<b>Tanı kapsamı</b>	Aspergillus <sup>a</sup>	Panfungal <sup>b</sup>
<b>Yöntem</b>	'Sandwich' ELISA Lateks agglütinasyon	Kalorimetrik
<b>Ticari kit</b>	Bio-rad (Fransa) Pastorex Aspergillus	Fungitell (ABD) Fungitec-G MK (Japonya) Wako (Japonya) Maruha (Japonya)
<b>Sınır değeri</b>	0.5-1.5	Fungitell 80 pg/mL Diğerleri 11-20 pg/mL
<b>Erken tanı</b>	5-8 gün	3-10 gün
<b>Serum, plazma</b>		
• Duyarlılık (D)	%29-100	%47-98
• Özgüllük (Ö)	%20-100	%86-98
<b>BAL (D,Ö)</b>	%56-100, %76-100	?
<b>Uygulama süresi</b>	Aynı gün	Aynı gün
<b>Tedavi izleminde kullanılabilme</b>	+	Ø
<b>Maliyet</b>	+	++

<sup>a</sup>*Penicillium, Histoplasma ve Fusarium*'a bağlı pozitif sonuçlara dikkat

<sup>b</sup>Zygomycetes ve *C. neoformans* hariç

# Hangi sınır değeri kullanalım?

## Erciyes ÜTF, Ocak 2008-Nisan 2011

- 129 hematolojik malignite ve kök hücre nakil hastası
- Olgulardan 2'si kanıtlanmış, 9'u yüksek olasılıklı, 40 muhtemel İA

GM İndeksi	>0.5	>0.7	>1	>1.5
Duyarlılık % (%95 CI)	56.8 (42.2- 70.7)	43.1 (29.3-57.8)	37.2 (24.1 – 51.9)	27.4 (15.9 – 41.7)
Özgüllük % (%95 CI)	84.6 (74.7 -91.8)	92.1 (84.0 -97.1)	94.8 (87.4 – 98.6)	98.7 (93.1 – 100)

Metan G, et al. *Mycoses* 2011;54 (Suppl 2): 80-81.

**ECİL ÖNERİSİ: TEK DEĞER 0.7'NİN ÜZERİ VEYA İKİ SEFER 0.5.'İN ÜZERİ (AYNI SERUMDA)**

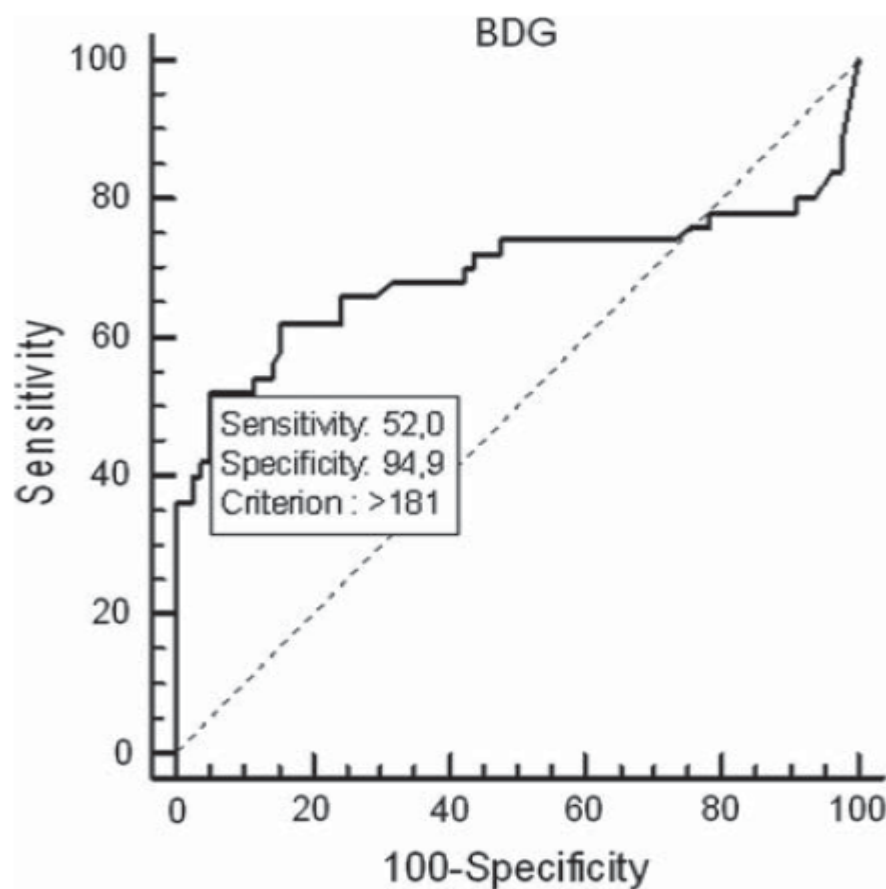
## What should be the optimal cut-off of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan for the detection of invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological malignancies?

- Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi alan veya kök hücre nakli yapılan 128 hastadan (2 kanıtlanmış, 48 yüksek olasılıklı İPA) 812 BDG ve Galaktomannan testi

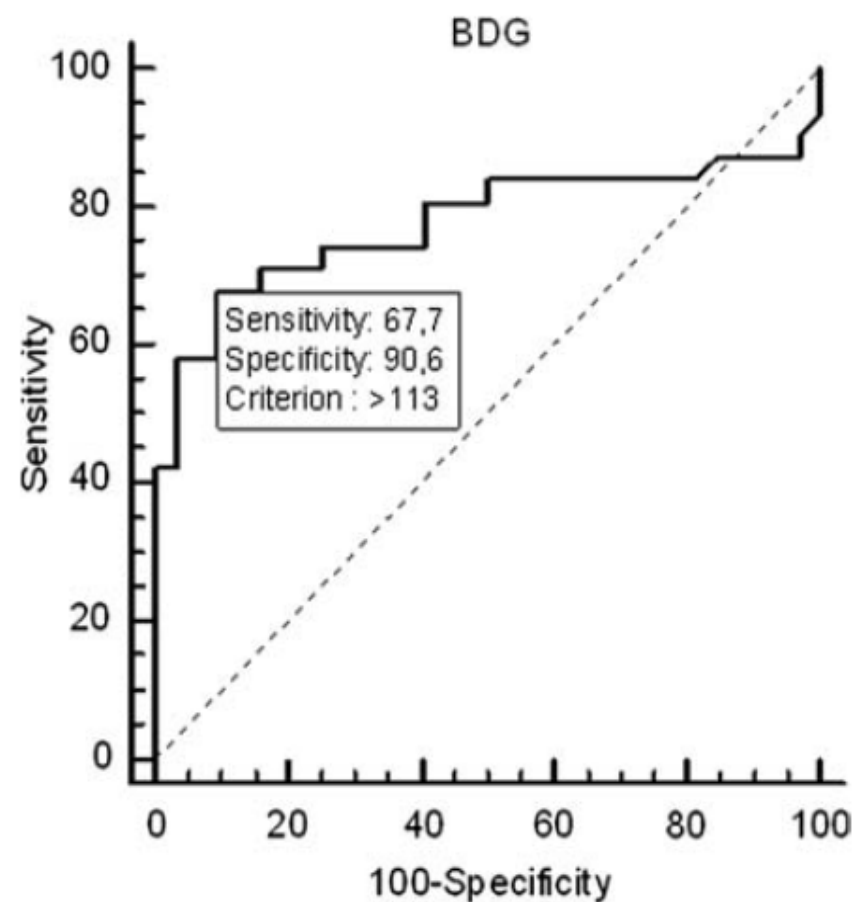
BDG sınır değeri (pg/mL)	Duyarlılık %	Özgüllük %	İPA hasta sayısı (n=50)	Yalancı pozitif hasta sayısı
>60	68.0	65.4	34	27
>80	66.0	75.6	33	19
>120	58.0	84.6	29	12
>150	52.0	91.1	26	7
>181	52.0	94.9	26	4

14.04.2012

**What should be the optimal cut-off of serum 1,3- $\beta$ -D-glucan for the detection of invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological malignancies?**



Tüm hastalar



AML ve AKİT hastaları

Metan G, et al. *Scand J Infect Dis* 2011, Epub

	Galaktomanan	(1,3)- $\beta$ -D-glukan
<b>Tanı kapsamı</b>	Aspergillus <sup>a</sup>	Panfungal <sup>b</sup>
<b>Yöntem</b>	'Sandwich' ELISA Lateks agglütinasyon	Kalorimetrik
<b>Ticari kit</b>	Bio-rad (Fransa) Pastorex Aspergillus	Fungitell (ABD) Fungitec-G MK (Japonya) Wako (Japonya) Maruha (Japonya)
<b>Sınır değeri</b>	0.5-1.5	Fungitell 80 pg/mL Diğerleri 11-20 pg/mL
<b>Erken tanı</b>	5-8 gün	3-10 gün
<b>Serum, plazma</b>		
• Duyarlılık (D)	%29-100	%47-98
• Özgüllük (Ö)	%20-100	%86-98
<b>BAL (D,Ö)</b>	%56-100, %76-100	?
<b>Uygulama süresi</b>	Aynı gün	Aynı gün
<b>Tedavi izleminde kullanılabilme</b>	+	Ø
<b>Maliyet</b>	+	++

<sup>a</sup>*Penicillium*, *Histoplasma* ve *Fusarium*'a bağlı pozitif sonuçlara dikkat

<sup>b</sup>Zygomycetes ve *C. neoformans* hariç

# Test duyarlılığını etkileyen faktörler

- Testin uygulandığı hasta grubu
- Testi uygulanma sıklığı
- Test öncesi antifungal kullanımı
- İnvaziv mantar infeksiyonu insidansı
- Kullanılan sınır değer
- Galaktomannan testinde nötrofil sayısı  
(Nötrofil > 100/mm<sup>3</sup> duyarlılık düşüyor)
- Etken
  - *A. fumigatus* (?) diğer *Aspergillus* türleri (?)
  - *Candida* türleri
  - *P. jiroveci*
- Laboratuvarın teknik alt yapısı ve tecrübesi

## Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromized patients (Review)

30 çalışma, ortanca İA prevalansı %7.7

Sınır değer	Çalışma sayısı	Hasta sayısı	Duyarlılık %	CI %95	Özgüllük %	CI %95
0.5	7	901	78	61-89	81	72-88
1	12	1744	75	59-86	91	84-95
1.5	17	2600	64	50-77	95	91-97



Leeflang, et al. *The Cochrane Library Issue 4, 2008*



# BDG için meta-analizler

Kaynak, yıl	Çalışma sayısı	Etken türü	Duyarlılık %	Özgüllük %
JCM, 2012	19	İK	81	81
JCM, 2012	17	İA	77	83
JCM, 2012	12	PCP	96	84
Int Med, 2011	15	İFİ	76	85
Int Med, 2011	11	İA	76.8	Hesaplanamamış
Int Med, 2011	8	İK	77.9	Hesaplanamamış
CID, 2011	16	İFİ	76.8	85.3

İA; İnvaziv aspergilloz, İK; İnvaziv kandidiyazis, İFİ, İnvaziv fungal infeksiyon, PCP;  
*Pneumocystis jiroveci* pnönomisi

Onishi A, et al. *J Clin Microbiol* 2012; 50:7-15.

Lu Y, et al. *Intern Med* 2011;50 :2783-91.

Karageorgopoulos D, et al. *Clin Infect Dis* 2011; 52:750-70.

# ECIL-3 (1,3)- $\beta$ -D-glukan meta-analizi

- Hematoloji/onkoloji hastalarında yapılmış 1771 hastayı içeren 6 kohort çalışma

No. of Patients					
Total	Any IFI	Proven or Probable IFI	Invasive Candidiasis	Invasive Aspergillosis	Other IFI
283	53	20	11	3	6 <sup>a</sup>
80	38	26	12	14	0
871	209 <sup>d</sup>	112	41	32	39 <sup>e</sup>
215	30	16	0	16	0
149	24	11	0	11	0
173	60	30	16	14	0

215'i kanıtlanmış/yüksek olasılıklı 414 İME

- Sınır değeri: ardışık iki örnekte pozitiflik

Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD
%49.6 (%95% CI, 34.0–65.3)	%98.9 (%95 CI, 97.4–99.5)	%85.3	%94.6

What is the role of the (1 → 3)- $\beta$ -D-glucan assay in the screening of patients undergoing autologous haematopoietic stem-cell transplantation?



- Nisan 2009 / Aralık 2011 arasında OKİT yapılan 79 hastadan (3 hastada İA) 354 serum örneği
  - Duyarlılık %27.2% [%95 “confidence interval” (CI); 7.3–60.6]
  - Özgüllük %94.4 (95% CI; 91.3–96.5)
  - Pozitif prediktif değer %6.2
  - Negatif prediktif değer %93.7
- Düşük riskli hastalarda tarama testi olarak maliyet çok yüksek

	Galaktomanan	(1,3)- $\beta$ -D-glukan
<b>Tanı kapsamı</b>	Aspergillus <sup>a</sup>	Panfungal <sup>b</sup>
<b>Yöntem</b>	'Sandwich' ELISA Lateks agglütinasyon	Kalorimetrik
<b>Ticari kit</b>	Bio-rad (Fransa) Pastorex Aspergillus	Fungitell (ABD) Fungitec-G MK (Japonya) Wako (Japonya) Maruha (Japonya)
<b>Sınır değeri</b>	0.5-1.5	Fungitell 80 pg/mL Diğerleri 11-20 pg/mL
<b>Erken tanı</b>	5-8 gün	3-10 gün
<b>Serum, plazma</b>		
• Duyarlılık (D)	%29-100	%47-98
• Özgüllük (Ö)	%20-100	%86-98
<b>BAL (D,Ö)</b>	%56-100, %76-100	?
<b>Uygulama süresi</b>	Aynı gün	Aynı gün
<b>Maliyet</b>	+	++
<b>Tedavi izleminde kullanılabilirlik</b>	+	Ø

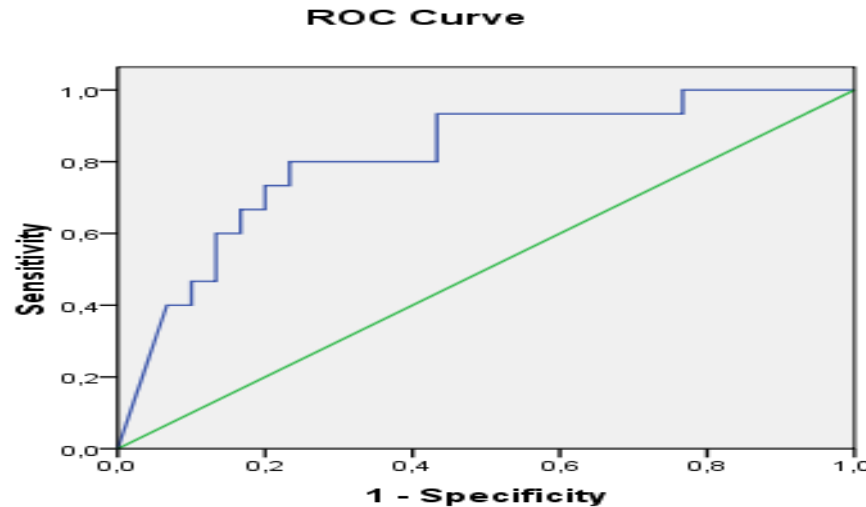
<sup>a</sup>*Penicillium*, *Histoplasma* ve *Fusarium*'a bağlı pozitif sonuçlara dikkat

<sup>b</sup>Zygomycetes ve *C. neoformans* hariç

# Bronkoalveolar lavajda BDG

Sınır değeri (pg/mL)	Duyarlılık % (%95 CI)	Özgüllük % (%95 CI)	PPD	NPD
80	93.3 (66-99.6)	53 (34.6-71.2)	50	80
150*	80 (51.9-95.4)	76.7 (57.7-90)	63.2	88.5

\*Optimum sınır değeri belirlemek için 'ROC' eğrisi analizi ile elde edilen sonuç



- Erciyes ÜTF İA şüpheli 45 olgu
- Hastaların 15'inde 'probable' İA
- Olguların 10'unda BAL GM>1
- *A. fumigatus* BAL'da iki olguda

Eğrinin altındaki alan  
0.81 (%95 CI, 0.66-0.91)

*Yayına hazırlanıyor*

14.04.2012

	<b>Galaktomanan</b>	<b>(1,3)-<math>\beta</math>-D-glukan</b>
<b>Tanı kapsamı</b>	Aspergillus <sup>a</sup>	Panfungal <sup>b</sup>
<b>Yöntem</b>	'Sandwich' ELISA Lateks agglütinasyon	Kalorimetrik
<b>Ticari kit</b>	Bio-rad (Fransa) Pastorex Aspergillus	Fungitell (ABD) Fungitec-G MK (Japonya) Wako (Japonya) Maruha (Japonya)
<b>Sınır değeri</b>	0.5-1.5	Fungitell 80 pg/mL Diğerleri 11-20 pg/mL
<b>Erken tanı</b>	5-8 gün	3-10 gün
<b>Serum, plazma</b>		
• Duyarlılık (D)	%29-100	%47-98
• Özgüllük (Ö)	%20-100	%86-98
<b>BAL (D,Ö)</b>	%90-94	?
<b>Uygulama süresi</b>	Aynı gün	Aynı gün
<b>EORTC-MSG kriterleri</b>	+	+
<b>Maliyet</b>	+	++
<b>Tedavi izleminde kullanılabilirlik</b>	+	Ø

# Tedavi izleminde galaktomannan

## Prognostic Features of Galactomannan Antigenemia in Galactomannan-Positive Invasive Aspergillosis<sup>∇</sup>

Sophia Koo,<sup>1,2,3\*</sup> Julie M. Bryar,<sup>1,4</sup> Lindsey R. Baden,<sup>1,2,3</sup> and Francisco M. Marty<sup>1,2,3</sup>

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Apr. 2010, p. 1255–1260

## Galactomannan Serves as a Surrogate Endpoint for Outcome of Pulmonary Invasive Aspergillosis in Neutropenic Hematology Patients

Johan Maertens, MD<sup>1</sup>, Kristel Buvé, MD<sup>1</sup>, Koen Theunissen, MD<sup>2</sup>, Wouter Meersseman, MD<sup>3</sup>, Eric Verbeken, MD PhD<sup>4</sup>, Gregor Verhoef, MD PhD<sup>1</sup>, Johan Van Eldere, MD PhD<sup>5</sup>, and Katrien Lagrou, PharmD PhD<sup>5</sup>

Cancer January 15, 2009

**Tedavi başlangıcında pozitif olan GM indeksinin tedavi sırasında negatifleşmesi iyi prognostik kriter**

## Tedavi izleminde (1,3)- $\beta$ -glukan

- Başlangıç BDG pozitif olan 69 invaziv aspergilloz (İA), 40 invaziv kandidiyazis (İK) ve 18 PCP olgusu

	Başlangıç BDG (pg/mL) (ortanca) (IQR;interquartile range)	Bir hafta sonra BDG (pg/mL) azalma (ortanca) (IQR)
İA	>500 (IQR; 168,>500)	0 (IQR; 0-53)
İK	136 (IQR; 88, >500)	0 (IQR;-65, 12)
PCP	>500 (IQR; 235, >500)	17 (IQR; 0, 82)

**BDG değerlerinin seyri tedavi yanıtıyla, 6 ve 12 haftalık sağ kalım oranlarıyla ilişkili değil**



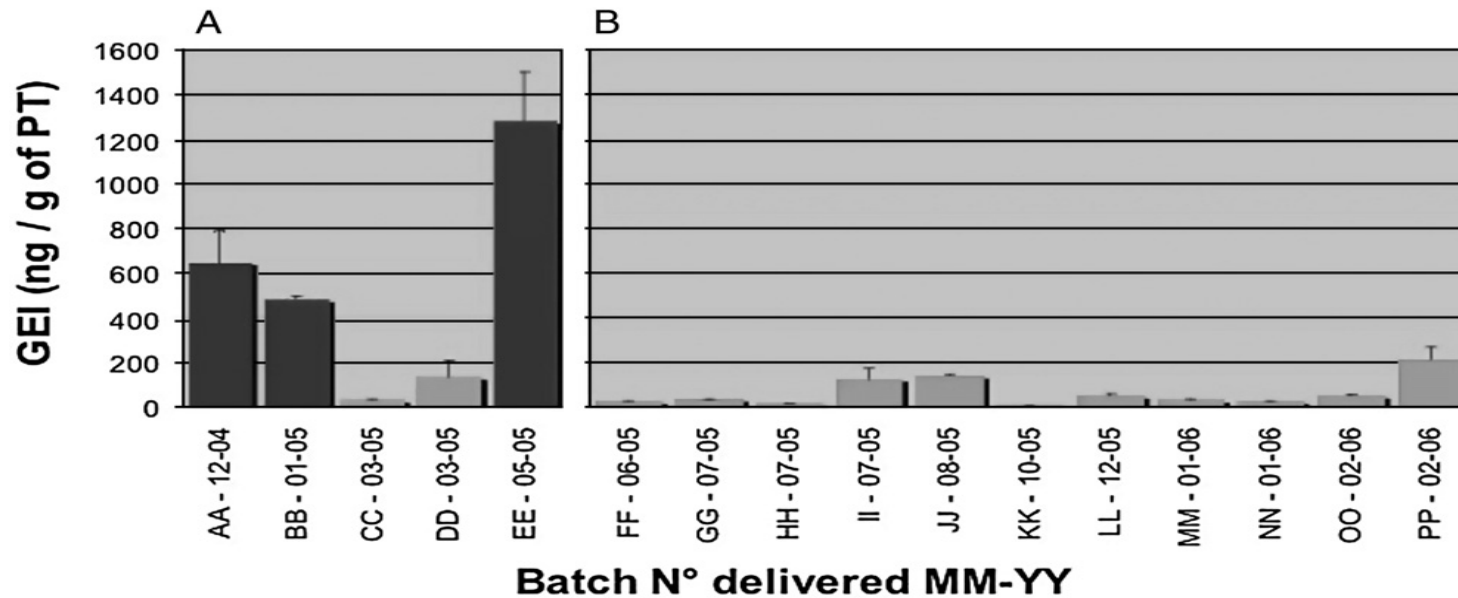
# GM antijen testinde yalancı pozitiflik

- Pamukla veya karton mikrosantrifüj tüpleri ile kontaminasyon
- Soya ile beslenme
- *Bifidobacterium* gastrointestinal kolonizasyonu (çocuklar)
- 'Plasmalyte' infüzyonu
- Siklofosfamid kullanımı
- Aspirasyon pnömonisi
- Multipl myeloma (IgG myeloma)
- Amoksisilin/klavulanik asit
- ...

Wheat&Walsh. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:245–251.  
Metan G, et al. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2548.  
Tortorano AM, et al. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1051-3.  
Mori Y, et al, *Am J Hematol* 85:449-51.  
Metan G, et al. *Mycoses* 2011, Epub

# Galaktomannan ve Pip/tazo ???

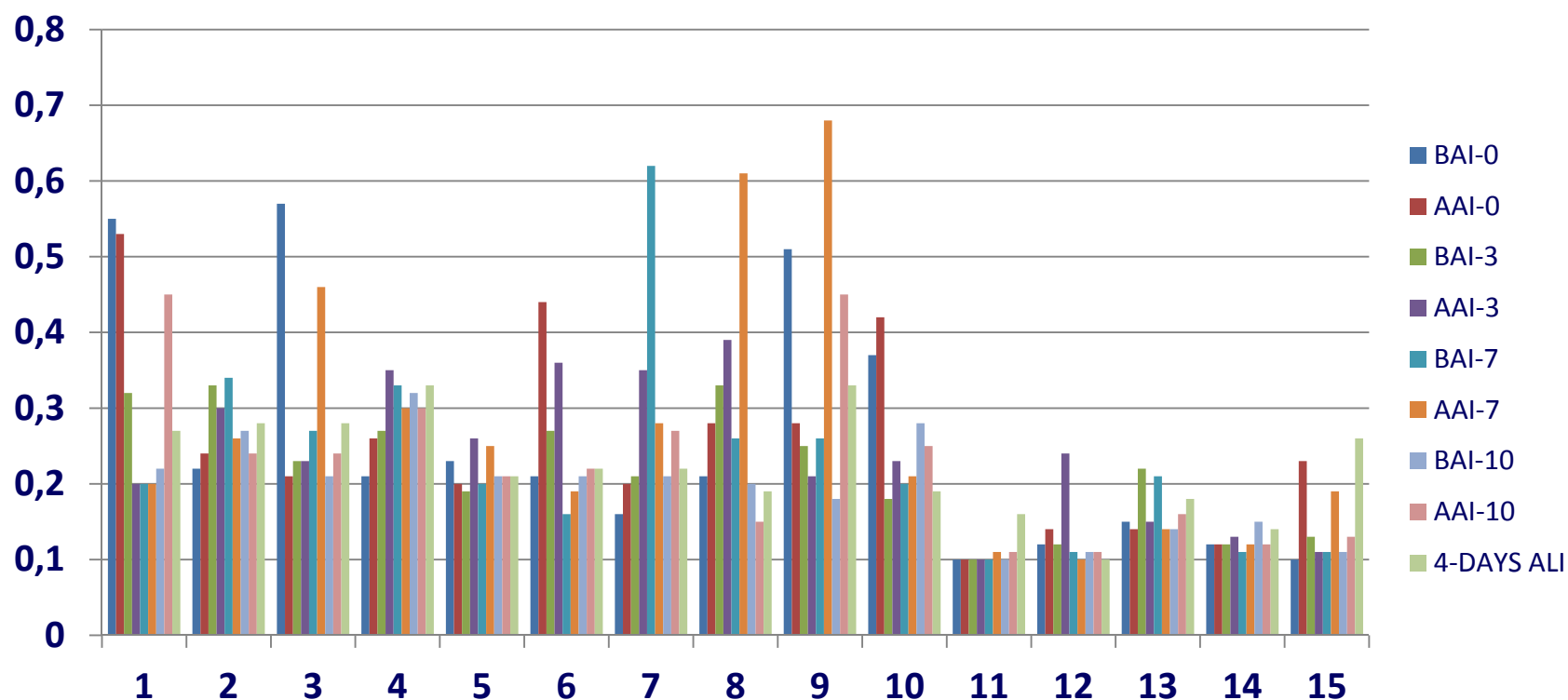
- Çalışmaların önemli bir bölümü 2005'den önce
- 2004'den 2006'ya GM içeriği azalmış



14.04.2012

## The interaction between piperacillin/tazobactam and assays for *Aspergillus galactomannan* and 1,3-beta-D-glucan in patients without risk factors for invasive fungal infections

Piperasilin/tazobaktam (Wyeth Pharmaceuticals) kullanan ve invaziv mantar infeksiyonu için yüksek risk içermeyen 15 hastadan 135 ardışık serum örneği



## Diğer çalışmalarda durum?

- Fransa (Ocak 2009 / Aralık 2010), hematolojik maligniteli hastalar, üç farklı piptaz
- Brezilya, beş farklı piptaz
- Türkiye, tek piptaz
- Orijinal piperasilin/tazobaktam ile GM arasında etkileşim saptanmamış

**Üretim aşamasında değişiklik !!!**

- Yerel ürünler yanlış pozitifliğe yol açabiliyor

**Hepsi değil !!!**

Gerlinger MP, et al. *Med Mal Infect.* 2012;42:10-4.

Xavier MO, et al. *Braz J Infect Dis.* 2009;13:353-5.

Yucesoy M, Ergon MC. *Mikrobiyol Bul.* 2007;41:565–70.

# BDG yalancı pozitiflik nedenleri

- Sellüloz yapıdaki hemodiyaliz kateteri
- İmmünoglobülin infüzyonu
- Albümin infüzyonu
- Cerrahi sargılar
- Çevresel kontaminasyon
- Kan ürünleri transfüzyonu
- Lökosit filtreleri
- Bakteriyel enfeksiyonlar
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Streptococcus pneumoniae*
- Kandida/Aspergillus kolonizasyonu
  - ...

Marty&Koo. *Med Mycol* 2009;47 Suppl 1:S233-40.

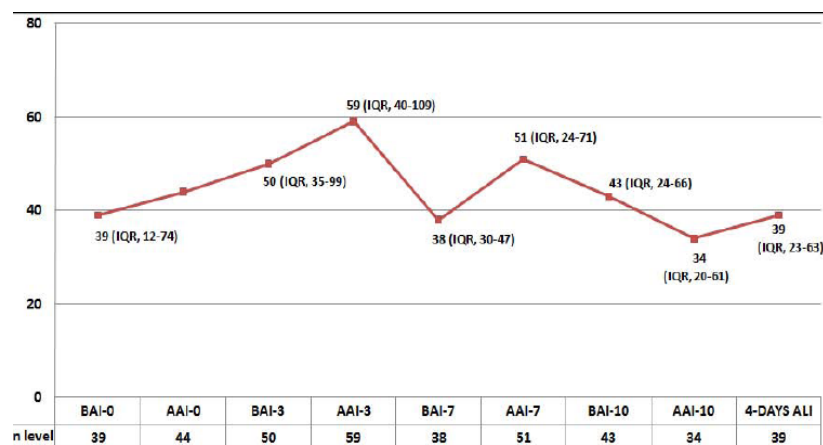
## BDG ve antibiyotik etkileşimi

- Amoksisilin/klavulanik asit kullanan 6 hastada ve antibiyotik şişelerinde yalancı pozitiflik  
*Mennink-Kersten MA , et al. N Engl J Med. 2006 ;354:2834-5.*
- Kırk dört antibiyotik serum düzeylerinde hazırlandığında pozitif sonuç yok  
*Marty FM, et al. Antimicrob Agent Chemother 2006; 3450-3.*
- Sefepim kullanan 9 hastada ve antibiyotik şişelerinde yalancı pozitiflik  
*Zdenek R, et al. J Med Microbiol 2010: 59, 1016–1022.*

# BDG / Pip-tazo ve Amp-sulbaktam

## Piperasilin-tazobaktam

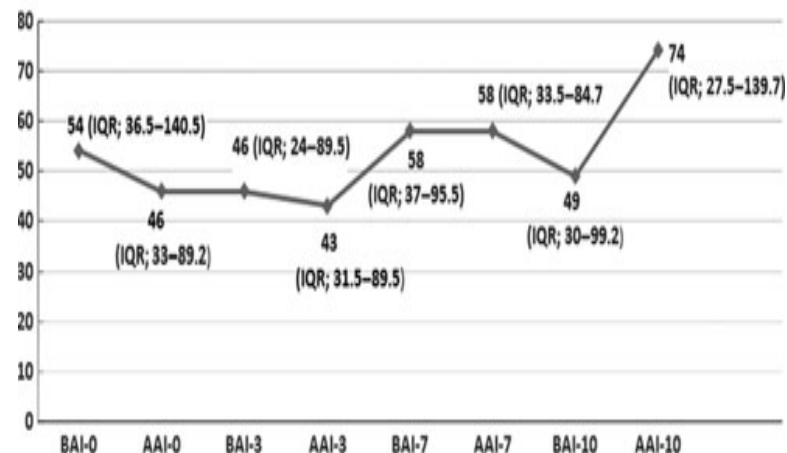
- 15 hastadan 135 serum örneği
- Test edilen antibiyotik şişeleri negatif
- 24/135 yalancı pozitif
- Antibiyotik infüzyonu ile BDG pozitifliği arasında ilişki yok (p=0.41)



Metan G, et al. *Infection* 2010; 38:217–221.

## Ampisilin-sulbaktam

- 15 hastadan 117 serum örneği
- Test edilen antibiyotik şişeleri negatif
- 37/117 yalancı pozitif
- Antibiyotik infüzyonu ile BDG pozitifliği arasında ilişki yok (p=0.47)



Metan G, et al. *Mycoses* 2011, Epub



## The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia

- Retrospektif 13, prospektif 1 çalışma; 453 hasta 767 kontrol
- Çalışmaların 7'si kanser hastaları, diğer 7 çalışma YBÜ ve cerrahi klinikler
- Kandidemisi olan 45 hastanın %73'ünde kültürden önce pozitif (ortalama 6-7 gün önce)
- Hepatosplenik kandidiyazis gelişen 21 hastada ortalama 16 gün önce pozitif
- En yüksek duyarlılık *C. albicans*'ta

	Mannan	Antimannan	Mannan/ Antimannan
Duyarlılık	%58 (%95CI, 53-62)	%59 (%95 CI, 54-65)	<b>%83 (%95 CI, 79-87)</b>
Özgüllük	%93 (%95% CI, 91-94)	%83 (%95 CI, 79-97)	<b>%86 (%95 CI, 82-90)</b>



# İnvaziv Kandidiyazis Tanısında Polimeraz Zincir Reaksiyonu

REVIEW ARTICLE

- 2005-2009 arasında 18 prospektif çalışma
- Yaş grubu
  - Erişkin, 6 çalışma
  - Erişkin ve çocuk, 3 çalışma
  - Çocuk, 2 çalışma
  - Belirtilmemiş, 7 çalışma
- Kullanılan PZR türleri
  - “Multiplex” PZR, 3
  - “Realtime” PZR, 9
  - “In house” PZR, 2
  - “Nested” PZR, 1
  - PZR sonra DNA sekans, 2
  - PZR-ELISA, 1
- Hasta popülasyonları
  - Hematolojik malignite, 9
  - YBÜ, 2
  - Karışık, 7
- Yöntem
  - Tarama, 5
  - Tanısal, 13
- Kullanılan kan miktarı 0.4-10 mL

**Duyarlılık; %33-100****Özgüllük; %75-100****Pozitif prediktif değer; %17.6-87.5****Negatif prediktif değer; %91-100**

## Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis

Carlo Mengoli, Mario Cruciani, Rosemary A Barnes, Juergen Loeffler, J Peter Donnelly

- 16 çalışma
- İnvaziv aspergilloz açısından yüksek risk altında 1618 hastadan 10000 kan, serum veya plazma örneği

	Duyarlılık (%95 CI)	Özgüllük (%95 CI)	Tanısal "Odds ratio" (%95 CI)
Tek pozitif örnek	88 (75-94)	75 (63-84)	22.11 (7.77-62.92)
Ardışık iki pozitif örnek	75 (54-88)	87 (78-93)	24.33 (6.86-466.3)

Tek negatif örnek İA ekarte etmek için yeterli, tanı için iki pozitif sonuç gerekli !!!

**Standart yöntem ve primer yok  
EORTC-MSG kriterlerine dahil değil**

Mengoli C, et al. *Lancet Infect Dis* 2009; 9:89-96.

# Diğer yöntemler

A sensitive sandwich ELISA to measure (1→3)- $\beta$ -D-glucan levels in blood

Akito Yoneda\*, Tsutomu Kurokawa\*

Journal of Immunological Methods 365 (2011) 158–165



Comparison of Lateral Flow Technology and Galactomannan and (1→3)- $\beta$ -D-Glucan Assays for Detection of Invasive Pulmonary Aspergillosis<sup>∇</sup>

CLINICAL AND VACCINE IMMUNOLOGY, Dec. 2009, p. 1844–1846



# TEŞEKKÜRLER