

Bölüm 2

COVID-19 İLE İLİŞKİLİ PULMONER ASPERGİLLOZ

Deniz TURAN¹

GİRİŞ

Doğada yaygın olarak bulunan *Aspergillus* türleri, konağın özelliklerine bağlı olarak çok farklı hastalık tabloları oluşturabilir. Özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda mortalitesi yüksek invaziv enfeksiyonların (İA) yanısıra bağışıklık sistemi normal veya hipersensitivite reaksiyonlarına eğilimli kişilerde kronik enfeksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara neden olabilen fırsatçı patojenlerdir (1).

İnvaziv pulmoner aspergilloz (İPA), genellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve özellikle şiddetli ve uzun süreli nötropeni, hematolojik maligniteler, kemik iliği ve solid organ transplantasyonu uygulanan hastalarda tanımlanır. Bununla birlikte son yıllarda altta yatan risk faktörleri (ileri yaş, KOAH, sistemik kortikosteroid kullanımı, yapısal akciğer hasarı, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, kalp hastalığı) varlığında ve yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'nde bulunan hasta gruplarında görülme sıklığı artmıştır (2,3).

Geçtiğimiz yıllarda şiddetli akut solunum sendromu (SARS), 2009 H1N1 influenza pandemisi ve yakın zamanda SARS-CoV-2'nin neden olduğu 2019 koronavirus hastalığı (COVID-19) pandemisi sırasında yetişkinlerde gelişen pnömoninin önemli bir nedeni olarak solunum yolu virüsleri oldukça önem kazanmıştır. Bunlar arasında da özellikle influenza ve SARS-CoV-2 nedeniyle viral pnömonive şiddetli akut respiratuar distres sendromu (ARDS) gelişen kritik hastalarda gözlenen sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonların artışı dikkati çekmektedir (4,5).

COVID-19 pandemisinin başlamasından kısa bir süre sonra gerek klinik çalışmaların sonuçlarına, gerek otopsi bulgularına dayanılarak COVID-19'u komplike hale getiren şüpheli COVID 19 ile ilişkili pulmoner aspergilloz (CAPA) vakaları bildirilmeye başlanmıştır. Geçtiğimiz yıllarda buna benzer bir şekilde mevsimsel influenza nedeniyle solunum sıkıntısı gelişen ve YBÜ'de yatan hastaların yaklaşık %19'unda da influenza ile ilişkili pulmoner aspergilloz (İAPA) vakaları bildirilmiş, yine bu hasta grubunda mortalite oranları İAPA'sı olmayan hastalarla

¹ Dr., Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,

karşılaştırıldığında daha yüksek oranlarda saptandığı belirtilmiştir (%45-61). Yapılan çalışmalarda CAPA insidansıda yaklaşık %4-35 arasında değişmekte ve mortalite %44-71 olarak bildirilmektedir (4-6). Bununla birlikte farklı viral etkenler sonrası gelişen CAPA ve İAPA, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu ve Mikoz Çalışma Kurumu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyomu (EORTC/MSGERC) tarafından tanımlanan klasik risk faktörlerinin bulunmaması, ARDS, lenfopeni, sistemik proinflamatuvar sitokin yanıtları ve çoklu organ yetmezliği ile sonuçlanan sepsise neden olmaları gibi belirli klinik özellikleri paylaşırsa da, konak faktörlerinin farklılığı, viral litik etkiler ve doku tropizmi, konak immün yanıtı, tipik radyografik özelliklerin olmaması ve *Aspergillus* tanısında kullanılan testlerin performansları da dahil olmak üzere belirgin farklılıklar içermektedir. İAPA, YBÜ yatış sırasında erken dönemde gelişme eğiliminde iken (YBÜ yatış sonrası ortalama üç gün sonra), CAPA ise YBÜ kabulü veya entübasyon sonrası ortalama 4-8 gün sonra gelişmektedir (4,6,7).

CAPA PREVALANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ

Şiddetli COVID-19 hastalığı nedeniyle YBÜ'de tedavi gören hastalarda CAPA giderek daha fazla bildirilmektedir. Vaka sayılarındaki bu artış beraberinde cevaplanması gereken bazı soruları akla getirmektedir. Buna göre CAPA vaka tanımı nedir, hastalığın prevalansı ne kadardır, konak ve risk faktörleri nelerdir, CAPA düşünülen hastalarda antifungal tedavi başlanılmalı mı veya YBÜ hastalarında COVID tedavisine yönelik kullanılan immünomodülatör ilaçların CAPA gelişimine etkileri nelerdir gibi sorular gündeme gelmiştir (6).

CAPA'nın gerçek prevalansı hala bir tartışma konusudur ve yapılan çalışmalarda bildirilen insidans oranlarındaki bu değişkenliğin, çalışma tasarımının farklılığı, konağın özellikleri, vaka tanımlarındaki farklılıklar, sosyo-ekonomik faktörler (örneğin bir nüfusun genel sağlık durumu; sağlık kurumlarına erişim), yerel epidemiyoloji ve/veya *Aspergillus* sporlarının yayılmasındaki mevsimsel değişiklikler dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden kaynaklanabileceği belirtilmiştir (8,9).

Genel olarak Avrupa, Asya, Avustralya ve Amerika'daki birçok ülkeden yüzlerce CAPA olgusu bildirilmiştir. İAPA'da olduğu gibi, insidanslar büyük değişkenlik göstermekte olup, bazı çalışmalar YBÜ vakalarının %1'i kadar düşük CAPA insidansı bildirirken, diğer çalışmalarda özellikle Avrupadaki YBÜ ortamlarında %35'e varan aşırı yüksek insidanslar bildirmektedir. Hollanda'dan bir vaka serisinde, İPA belirtileri olmayan şiddetli COVID-19'lu hastalarda %32'ye kıyasla, CAPA'lı hastalar arasındaki ölüm oranı %67 olarak verilmiştir. Daha da önemlisi,

Almanya'da yakın zamanda yapılan bir prospektif çalışmada, COVID-19 bağımsız olarak İPA ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğunda CAPA'yı belirlemek ve tanımlamak için belirli tanımlar ve standartlaştırılmış tanı algoritmaları kullanılmamıştır (3,10).

İnsidans oranlarında gözlenen bu farklılığın sebepleri olarak çeşitli görüşler belirtilmiştir. CAPA'nın klinik tablosu ve radyolojik bulgularının şiddetli COVID-19 ile ilişkili ARDS'ye benzemesi nedeniyle CAPA'nın teşhis edilmesi zordur. Ayrıca nötropenik olmayan hastalarda *Aspergillus*'un öncelikle hava yolu invazyonu ile büyümesi nedeniyle tanıda kullanılacak en iyi örnek bronkoalveolar lavaj (BAL) örneğidir. Ancak aerosol oluşturma ve kontaminasyon riski nedeniyle bronkoskopi işlemleri yapılamamaktadır. Bunun yerine tarama ve tanı amacı ile serum örneklerinde araştırılan galaktomannan (GM) ve (1-3)- β -D-glukan (BDG) gibi biyobelirteçlerin duyarlılıkları da düşüktür (11). Sonuç olarak çalışmalarda bildirilen oranların bazıları YBÜ'ye yatış gerektiren COVID-19 hastalarında İPA'nın gerçek yükünün olduğundan az tahmin edilmesine veya üst solunum yollarında *Aspergillus* kolonizasyonunun hatalı olarak enfeksiyon lehine yorumlanması nedeniyle olduğundan fazla saptanmasına neden olabilmektedir (2).

CAPA gelişiminden sorumlu risk faktörleri incelendiğinde; COVID-19 tedavisinde uygulanan kortikosteroid kullanımının CAPA gelişimi için risk faktörü olup olmadığı belirsizdir (5).

Bazı çalışmalarda uzun süreli steroid tedavisinin (en az 15 gün süreyle 16 mg/gün prednizon dozundan daha yüksek veya eşdeğer dozlarda) CAPA'lı hastalarda, CAPA'sı olmayanlara göre anlamlı derecede daha sık olduğu bulunmuştur (6). Başka bir çalışmada da yüksek doz kortikosteroidlerin kullanımı (doz tanımlanmamıştır) ve kronik akciğer hastalığının varlığının, *Aspergillus*'a yönelik testlerin pozitiflik oranını arttırdığı belirtilmiştir (6). Diğer çalışmalarda da üç hafta veya daha uzun süre kortikosteroid kullanımının İFE için bir risk faktörü olduğunu ve CAPA'lı hastalarda kabul sırasında hidrokortizon alan hastaların oranının CAPA'sı olmayan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte başka bir çalışmada ise yüksek doz kortikosteroid tedavisi ile CAPA riski arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını ancak CAPA hastalarında gözlenen kümülatif dozun ≥ 100 mg olduğu belirtilmiştir (12-15).

Diğer önemli risk faktörleri arasında COVID-19 seyri sırasında ciddi akciğer hasarı, YBÜ'de geniş spektrumlu antibiyotiklerin yaygın kullanımı, yapısal akciğer kusurları gibi komorbiditelerin varlığı yer almaktadır (2). Ayrıca COVID-19

hastalığı seyri sırasında viral antijenler tarafından aktive edilen sitokin fırtınası, ilaçların oluşturduğu toksisite, yüksek hava yolu basıncı ve mekanik ventilasyona ikincil hipoksiye bağlı akut akciğer hasarı nedeniyle pulmoner fibrozisin gelişebileceği bildirilmektedir. İnterstisyel pulmoner fibrozis kendi başına İPA gelişimine yatkınlık oluşturmazken, viral enfeksiyonun akut fazından yıllar sonra onları CAPA'ya yatkın hale getirebilecek uzun süreli kortikosteroid tedavisi gerektirebilir (2).

Altta yatan bazı hastalıklar CAPA gelişimine neden olabilirler. Yapılan çalışmalarda CAPA gelişen hastalarda hipertansiyon, diyabetes mellitus, obesite, KOAH, kalp hastalıkları, hiperkolesterolemi ve astım en sık rastlanan komorbideteler arasında saptanmıştır (2). Bu konak faktörlerinin yanı sıra çevresel faktörlerin (solunan *Aspergillus* konidyumlarının miktarı, yeni hastanelerin veya birimlerin inşası) ve kirlenmiş solunum ekipmanlarının (nemlendiriciler, nebülizörler, oksijen kapları) kullanılması da potansiyel mantar kaynakları olarak araştırılmıştır (9).

CAPA'da en sık etken olarak *Aspergillus fumigatus* bildirilmiştir (%66), bunu *Aspergillus niger* (%7), *Aspergillus flavus* (%5), *Aspergillus terreus* (%3) gibi diğer türler ve primer azol tedavisine dirençli olabilen kriptik türler takip etmiştir (9).

İMMÜNOPATOGENEZ

CAPA'nın patogenezi tam olarak anlaşılacak kadarla beraber viral etken, *Aspergillus*'un kendi özellikleri ve konağın immün yanıtının neden olduğu birçok faktörü içerir. SARS-COV-2, hücre tropizmi ve viral replikatif özellikler açısından influenza virüslerinden farklıdır (5,10).

SARS-CoV-2, bağlanmasını ve girişini kolaylaştıran anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) ve transmembran proteaz serin 2'yi (TMPRSS2) eksprese eden tip 2 pnömositler, vasküler endotelial hücreler ve alveolar makrofajlar gibi hücreleri hedefler (2,4).

Konak hücre bağlanma özgülüğündeki farklılıklara rağmen, hem influenza hem de SARS-CoV-2, genellikle epitelyal bağlantıların ve siliyer klirensin bozulması ve antimikrobiyal proteinlerin salınımı gibi hücre fonksiyonlarının kaybı ile karakterize alveolar epitel hasarına neden olurlar. Akciğerlerde virüsle enfekte olmuş hücrelerden hasarla ilişkili moleküler patenlerin (DAMP) salınımı, komşu epitel ve endotel hücreleri, alveolar makrofajları etkileyerek interlökin (IL)-6, interferon (IFN)- γ , IL-1 β ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α ve çeşitli kemokinlerde dahil çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin aktivasyonuna neden olur (4,5). IL-6 çok fonksiyonlu bir sitokindir ve *Aspergillus*'a karşı koruyucu bağışıklıkta önemli bir

rol oynayabilir ve *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonundan sonra IL-6'da önemli bir artış vardır (3).

Bu proteinler enfeksiyon bölgesine makrofaj ve nötrofil akışını tetikleyerek lokal inflamatuvar yanıtı daha da kötüleştirir. Dolaşımda yüksek konsantrasyonlarda inflamatuvar sitokinler, akut faz reaktantları ve ferritin varlığı ve hemafagositoz ile karakterize hiperinflamasyon, hem influenza hem de COVID-19'un ortak özelliğidir (4,5). Patogeneze rol oynayan diğer mekanizma COVID-19 hastalarında *Aspergillus*'a karşı doğal bağışıklığın kritik bir düzenleyicisi olan tip I ve III IFN yanıtının azalmasıdır ancak azalmış tip I IFN yanıtının *Aspergillus* enfeksiyonuna karşı artan duyarlılıkla ilişkili olup olmadığı henüz bilinmemektedir (9). Bütün bu faktörlere ek olarak azalan CD4+ ve CD8+ lenfositlere sıklıkla bozulmuş T hücre aracılı yanıtlar eşlik eder ve özellikle hematolojik maligniteli veya risk faktörü bulunan hastalarda İPA gelişimi için zemin hazırlanmış olur (4,5,11).

SARS-CoV-2'ye bağlı ölümlerin başlıca nedenleri arasında yukarıda sayılan nedenler sonucunda ARDS, sitokin fırtınası sendromu, hiperinflamasyon ve çoklu organ yetmezliği bulunmaktadır (3). COVID-19 tedavisinde hiperinflamasyon ve gelişen sitokin fırtınası sendromunu azaltmak amacıyla kullanılan immünoterapi, kortikosteroidler, IL-6 ve janus kinaz (JAK) inhibitörleri dahil olmak üzere çeşitli ilaçlar İPA riskini arttırabilirler (2,9).

TANI

İPA'nın patogenezi nötropenik veya COVID-19 hastalarında dahil olmak üzere nötropenik olmayan hastalar arasında farklılık gösterir. Bu durum her iki hasta grubunda da klinik, radyolojik bulgular ve mikoloji laboratuvarındaki tanısal performans etkiler (2).

CAPA gelişme olasılığı bulunan hastalarda erken vaka serileri tanı aşamasında sıkıntılar olabileceğini göstermektedir. İFE gelişen hastaları teşhis etmek ve sınıflandırmak amacıyla konak faktörleri, klinik faktörler (radyoloji dahil) ve mikolojik kanıtların kullanımı CAPA'lı hastalarda tipik özelliklerin bulunmaması nedeniyle sorunludur (5,22).

Radyolojik görüntüleme yöntemleri

Bilgisayarlı tomografi (BT), COVID-19 hastalarında önemli görüntüleme aracı olmakla birlikte CAPA tanısında sınırlı bir değere sahiptir. COVID-19 hastalarının erken veya geç dönemlerinde saptanan BT görüntüleri CAPA'yı taklit edebilir veya bunun terside olabilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda İPA'yı teşhis etmek için daha önceden yeterince spesifik olduğu gösterilen radyolojik bulgular

olan halo işareti, hilal işareti, kaviter akciğer lezyonları ve iyi tanımlanmış nodüler yapılar olup hastalığın spesifik evreleri ile ilişkilidir. Ancak diğer hasta gruplarında veya CAPA'lı hastalarda radyolojik bulgular nonspesifiktir. Bununla birlikte şiddetli COVID-19 hastalarında kavitasyon veya halo işareti veya nodüler lezyonların varlığının ne derecede CAPA'ya ait olabileceğini desteklemek için postmortem histopatolojik incelemelerin yapılması ve verilerin paylaşılması önerilmektedir (6,16). Bir çalışmada İPA'nın temel özelliklerinden olan halo görünümünün şiddetli COVID-19 hastalarının %17.6'sında görülmesine rağmen bunların varlığının İPA için karakteristik olup olmadığı doğrulanamamıştır (7).

Mikrobiyolojik tanı

CAPA, muhtemelen sürekli bir solunum kolonizasyonu, doku invazyonu ve anjiyoinvazyon içeren karmaşık bir hastalıktır. CAPA tanısında kültür ve histopatolojik inceleme altın standarttır. Ancak COVID-19'lu hastalarda altta yatan risk faktörlerinin varlığı nedeniyle biyopsi yapılamamaktadır. Bu nedenle solunum yolları kolonizasyonu ile invaziv CAPA hastalığı arasında ayırım yapabilecek kültür dışında biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu belirteçlerin pozitif sonuçları CAPA'nın takibinde önemli olup anjiyoinvazyon ve yüksek mortalite olasılığını gösterebilir. Bu amaçla tanıda en sık kullanılan biyobelirteç *Aspergillus* spesifik galaktomannan (GM) antijeninin saptanmasıdır (5,17).

Galaktomannan

Galaktomannan (GM), *Aspergillus* cinsi küf mantarlarına spesifik hücre duvarı bileşeni olup, mantarın gelişmesi sırasında hücre dışına salgılanabilen polisakkarit yapıda bir ekzoantijendir. GM'nin suda çözünebilir özelliğine sahip olması bu antijenin serum, BOS, idrar, plevra ve BAL sıvısı gibi vücut sıvılarında saptanabilmesine olanak sağlar. Günümüzde GM'yi saptamak amacıyla Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) tabanlı testler ((Platelia® *Aspergillus*; Bio-Rad Laboratories, Marnes-la-Coquette, France);(Euroimmun™ GM-EIA (Euroimmun Medizinische Labordiagnostika AG);Immy-GM-EIA)) kullanılmaktadır (18).

CAPA tanısında kullanılacak mikolojik kanıtların elde edilmesinde en çok tercih edilen örnek grubu solunum yolu örnekleridir. Ancak COVID-19 hastalarında yüksek viral bulaşma ve aerosol maruziyeti riski nedeniyle tanısal amaçlı bronkoskopi uygulaması oldukça azalmıştır. Bununla birlikte bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj (BAL), İPA tanısı yanısıra *Aspergillus* için en iyi valide edilmiş örnek olması nedeniyle CAPA tanısının temel taşı olmaya devam etmektedir. COVID-19' lu hastalarda sekonder İPA yı saptamak amacıyla BAL'da GM

bakılması temel tanı yöntemi olmakla beraber anjiyoinvazyonun derecesine göre duyarlılığı değişkenlik göstermektedir. İAPA'lı hastalarda yüksek anjiyoinvazyon nedeniyle GM pozitifliği %65-90 olarak saptanırken, bu oran CAPA'lı hastalarda daha düşük (%0-50 arasında) saptanmaktadır. Ayrıca testin pozitifliği doku invazyonunu göstermez (5,6,19).

BAL sıvısında GM antijeninin aranmasının, serum GM ile karşılaştırıldığında daha iyi tanısal performansa ve daha yüksek özgüllük oranlarına sahip olduğu belirlenmiştir (20). Sandviç ELISA test sonuçları optik dansite indeksi (ODİ) olarak rapor edilmekte olup, yüksek doğruluk oranları ve pozitif sonuç için ardışık iki serum örneğinde ODİ>0.5 veya tek başına ODİ>0.7 olarak, BAL'da ise ODİ>1.0 olarak kabul edilmesi önerilmektedir(21).

Ancak COVID-19' lu hastalarda bronkoskopi uygulamasının kısıtlılığı nedeniyle tanıda, balgam, bronşiyal aspirat (BA) ve trakeal aspirat (TA) ve bronkoskopik olmayan lavaj (N-BL) dahil olmak üzere alternatif örnek türleri ve prosedürler kullanılmaktadır. Bu örneklerin önemli dezavantajları, alt solunum yolu yerine üst solunum yolu (BA/TA) örnekleme, bu örnekler için *Aspergillus* biyobelirteçlerinin geçerliliğinin olmaması veya validasyonun sağlanamaması ve *Aspergillus* trakeobronşitinin teşhisi için hava yollarının görüntülenememesidir (6).

LFA VE LFD

CAPA'nın tanısında immünokromotografik temelli diğer iki yöntem serum ve BAL'da GM antijenini saptamaya yönelik *Lateral flow assay* (LFA)(Immy TM, Oklahoma, USA) ve *Aspergillus* tarafından aktif büyüme dönemi sırasında dış ortama salınan ekstrasellüler mannoproteini saptayabilen *Lateral flow device* (LFD) OlmTM (Diagnostics, Newcastle Upon Tyne, UK)'dir. Bu yöntemlerin uygulaması kolay ve yaklaşık 15-30 dakika içinde sonuçlanabilmesi, kalitatif ve semikantitatif (okuyucuyla) olarak değerlendirme yapabilmeleri avantajlı yönlerini oluştursa da henüz her iki testin de validasyon çalışmaları devam etmektedir. Ayrıca hasta popülasyonu ve örnek çeşidine göre de (serum/BAL) özgüllük ve duyarlılık sonuçları değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda İPA tanısında BAL LFA ile güvenilir sonuçlar elde edilse de CAPA tanısında bu testlerin kullanımına yönelik veri azdır ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır. Özgüllük oranlarındaki tutarsızlıklar nedeniyle genel taramadan ziyade klinik olarak İPA şüphesi olan hastalarda hedefe yönelik bu testlerin kullanımı daha yararlı olabilir (5,23).

Yapılan çalışmalarda LFA'nın performansının diğer yöntemlerle karşılaştırılabileceğini ve ELİSA GM yapılamadığı durumlarda İPA teşhisi için uygun bir seçenek olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca LFA sonuçlarının değerlendirilmesinde standartlaştırılmış bir otomatik okuyucunun kullanılması merkezler arasında uyumlu sonuçlar elde edilmesini sağlayabileceği bildirilmektedir (24).

BETA D GLUKAN

İPA tanısında tarama amacıyla kullanılacak diğer bir biyobelirteç (1-3)- β -D-glukandır. Glukozun (1,3)- β -D bağlı polimeri olan glukon (BDG), *Zygomycetes*, *Blastomyces dermatitidis* (maya formu) ve *Cryptococcus neoformans* dışındaki mantarların hücre duvarında bulunan polisakkarit yapıda bir moleküldür. BDG panfungal bir test olup *Aspergillus* ve *Candida* dışında, diğer mantar etkenleri ile gelişen mikozlarda da pozitif olarak saptanabilir. Serum (1-3)- β -D-glukan için ardışık iki pozitif sonuç aspergilloz için spesifik olmasa da invaziv aspergilloz şüphesini arttırabilir. EORTC/MSG rehberinde, İFE'nin tanı ve takibi için yüksek risk grubunda bulunan hematolojik maligniteli ya da nötropeni dönemindeki hastalarda haftada iki kez tarama amacıyla PCR ve GM ile birlikte kombine kullanımı ve pozitif sonuçların konak faktörü ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (5,16). Başka tanı kriteri olmayan CAPA'lı hastalarda da pozitif sonuçlar dikkatli yorumlanmalı ve CAPA tanısını doğrulamak için diğer tanısal *Aspergillus* testleri birlikte kullanılmalıdır (17).

PCR

İFE'nin tanısında tam kan, serum ve BAL örneklerinde fungal DNA saptanmasına yönelik moleküler testlerin kullanımı hızlı tanıyı desteklemektedir. Kullanılan yöntemlerin çeşitliliği yanında standardizasyon çalışmaları devam etmektedir. Son on yılda, çeşitli numune türleri için standartlaştırılmış ekstraksiyon, amplifikasyon ve saptama protokollerinin geliştirilmesiyle *Aspergillus* Avrupa PCR girişimi tarafından dikkatli değerlendirme ve doğrulama, klinik faydanın araştırılması için fırsat sağlamıştır (5,25,26).

EORTC/MSGERC tarafından İFE'nin tanı ve tedavisine yönelik önerilerin yer aldığı rehberlerinde yüksek olasılıklı İPA tanısında mikolojik kriterler arasında; plazma, serum veya tam kan örneklerinde iki veya daha fazla ardışık PCR pozitifliği veya BAL örneklerinde iki veya daha fazla ardışık PCR pozitifliği veya bir kez plazma, serum veya tam kan örneklerinde pozitifliğiniyanısıra bir kez BAL PCR pozitifliği yer almaktadır. Özellikle yüksek riskli hastalarda *Aspergillus* enfeksiyonunun takibi ve taramasında PCR testinin kullanımı önerilmektedir (5,16,26).

Bununla birlikte *Aspergillus* PCR testinin CAPA ile ilgili performansı tam olarak bilinmese de diğer hematolojik hastalığı bulunmayan gruba benzer sonuçlar elde edilebileceği tahmin edilmektedir. Bu hasta grubunda BAL örnekleri kullanılarak testin uygulanması önerilir ama artan duyarlılık nedeniyle *Aspergillus* spp. nin etken, kolonizasyon veya kontaminasyon olup olmadığının ayırımı tam olarak yapılamamaktadır. *Aspergillus* BAL PCR testinin özgülüğü GM testinin özgülüğüne benzemektedir. *Aspergillus* BAL PCR ve GM'nin birlikte kullanımı özgülük ve duyarlılığı arttıracaktır. Ayrıca bronkoskopi yapılamayan hastalardan alınan N-BL örneklerinde enfeksiyon kanıtı azdır (5,26). *Aspergillus* PCR testlerinin standardizasyonu ve ticarileştirilmesi, laboratuvarlar arasındaki sonuçların doğrudan karşılaştırılmasını sağlamıştır ve aynı zamanda yaygın azol direnci mutasyonlarının eşzamanlı olarak tespitini sunmaktadır. Bazı kitler aynı anda hem *Aspergillus* DNA'sını hem de *A. fumigatus*'ta azol direncinden sorumlu en yaygın *CYP51A* gen mutasyonlarını tespit eder ve vahşi tip olan suşları dirençli suşlardan ayırır (26).

CAPA tanısında kullanılan mikolojik tanı testlerinin genel değerlendirilmesi bazı soruları akla getirmektedir. Üst solunum yolundan alınan örneklerde (kolonizasyon-enfeksiyon) *Aspergillus* türlerinin kültür izolasyonunun pozitif prediktif değeri nedir? Serum GM duyarlılığının düşük olması nedeniyle, CAPA tanısı için alternatif kan testleri var mıdır? *Aspergillus* PCR, BDG ve *Aspergillus*'a özgü LFA ve LFD testinin performansı nedir? gibi cevaplanması gereken soruları içermektedir (19).

CAPA'nın tanısında tek bir yöntemin tek başına kullanımının hatalı sonuçlar içerebileceği bu nedenle tanıda birden fazla testin (mikroskopi/kültür/GM-ELİSA/*Aspergillus* PCR) kombine kullanımı önerilmektedir. Düşük duyarlılık potansiyeli nedeniyle serum GM ve BDG'nin tarama amacıyla kullanımı önerilmemekte, ancak duyarlılığı yüksek BAL sıvısının tarama amacıyla uzun süreli kullanımı mümkün olmamaktadır. ECMM/ISHAM uzlaşma raporlarında BAL sıvısının tanıda kullanılabilecek en uygun örnek türü olduğu belirtilmekle birlikte, N-BL gibi daha kolay sağlanan alternatif solunum yolu örnek türlerinin de kullanımını içeren sınıflamalar yapmışlardır. COVID-19'lu hastaların tanısında kullanılan örneklerin ve yöntemlerin avantaj ve dezavantajlarını içeren veriler Tablo 1'de gösterilmiştir (5,27). Biyopsi örneklerinin yanı sıra, şu anda solunum yolu kolonizasyonu ile doku invazyonu arasında ayırım yapmamızı sağlayan bir biyobelirteç yoktur (17).

KLİNİK ÇALIŞMALAR İÇİN CAPA'NIN TANIMI

CAPA teşhisi ve yönetimi zordur. Günümüzde CAPA hakkında artan sayıda makale bildirilmektedir. Ancak CAPA hastalarında en büyük sorunlardan biri genel bir vaka tanımının yapılamaması olmuştur (5,6). Bu sorunu çözmek amacı ile bildirilen vaka serilerinde, konakçı faktörler, klinik, radyolojik ve mikolojik kriterlere dayanan Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Kurumu (EORTC)/Mikoz Çalışma Grubu Eğitim ve Araştırma Konsorsiyumu'nun (MSGERC) özellikle immünsüprese hematolojik malignitesi bulunan hastalarda gelişen İPA'yı sınıflandırmak için kullandığı vaka tanımları (16), modifiye Asp ICU (28), modifiye İAPA (29,30) kriterleri kullanılmış ancak bu rehberlerde CAPA için tipik konak faktörlerinin bulunmaması nedeniyle yeterli değerlendirme yapılamamıştır. Bunun üzerine Aralık 2020'de Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (ECMM) ve Uluslararası İnsan ve Hayvan Mikolojisi Derneği (ISHAM) tarafından klinik çalışmalar için yukarıdaki rehberlerden faydalanarak CAPA vaka tanımına yönelik bir uzlaşma raporu (ECMM/ISHAM kriterleri) yayınlanmıştır (5,6,30).

Bu uzlaşma raporuna göre CAPA, SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile ilişkili İPA olarak tanımlanır. Özellikle COVID-19 ile uyumlu klinik semptomları olan, pozitif RT-PCR testi ile doğrulanan ve solunum sıkıntısı nedeniyle YBÜ yatışı gerektiren solunum yetmezliği gelişen hastalar, CAPA açısından yüksek risk altında kabul edilmelidirler (5).

Tablo 1: COVID-19 lu hastaların tanısında kullanılan örneklerin ve yöntemlerin avantaj ve dezavantajları(5).

Yöntem	Avantajları	Dezavantajları
Akciğer biyopsisi	Kesin tanı sağlar	Örnekleme hatası olabilir
Bronkoskopik BAL	İAPA ve İPA tanısında Örnek alınması için standart kabul edilen yöntem <i>Aspergillus</i> antijen testleri (ELİSA, LFA) ve PCR için kabul edilen örnek	Sağlık personeline COVID-19 bulaş riskini arttırabilir
Bronkoskopik olmayan lavaj	VAP tanısında geçerliliği kanıtlanmış, kapalı sistem Alt solunum yollarına ait örnek	İPA tanısında geçerliliği belirsiz <i>Aspergillus</i> antijen testleri ve PCR için validasyon henüz sağlanmamıştır

Tablo 1: Devamı		
Yöntem	Avantajları	Dezavantajları
Akciğer biyopsisi	Kesin tanı sağlar	Örnekleme hatası olabilir
Trakeal aspirat	Entübe edilmiş hastalarda örnek alımı kolaylığı	Alt solunum yollarını temsil gücü bilinmiyor Kolonizasyon-enfeksiyon ayırımı yapılamaz Biyobelirteçlerin saptanması amacıyla kullanımında validasyon henüz sağlanmamıştır
Balgam	Kolay örnek alımı	Nötropeni olmayan hastalarda performansı değişken Üremelerde kolonizasyon-enfeksiyon ayırımı yapılamaz
Serum	İPA tanısında GM, BDG, LFA ve PCR testleri için validasyonu var	Nötropeni olmayan hastalarda performansı değişken Genellikle kanıtlanmış CAPA olgularında dahi negatif saptanabilir

BAL; Bronkoalveoler lavaj İAPA; İnfluenza ile ilişkili pulmoner aspergilloz, İPA; İnvaziv pulmoner aspergilloz, LFA; Lateral flow assay, VAP; Ventülatör ilişkili pnömoni, LFA; Lateral flow assay, GM; Galaktomannan, BDG; beta D glukoz, PCR; polimeraz zincir reaksiyonu

Bu tanımlamadan sonra önerilen giriş kriterleri: Hastaneye kabulü ile YBÜ'ye yatış arasındaki 2 hafta boyunca herhangi bir zamanda pozitif SARS-CoV-2 RT-PCR veya YBÜ yatışından sonraki 72-96 saat içinde RT-PCR testinin pozitif bulunması olarak belirtilmiştir. Yine bu rehberde ilerleyen dönemlerde bu hastalarda CAPA gelişebileceği ve tedavide kullanılan anti-IL-6-reseptör tedavisi ile altta yatan diğer koşullar için kullanılan steroid tedavisinin de süper enfeksiyon riskini arttırabileceği belirtilmiştir (5,30).

CAPA'nın patofizyolojisi hakkında daha ayrıntılı bilgi edinene kadar tanımlamada kanıtlanmış (proven), yüksek olasılıklı (probable) ve düşük olasılıklı (possible) CAPA olmak üzere üç farklı kategori önerilmiştir (5). Vaka tanımları esas olarak konak faktörlerinin varlığına, görüntülemeadaki karakteristik lezyonlara, tanısal örneklerle ve mikolojik testlere göre değişir (6).

Kanıtlanmış (proven) CAPA:Kanıtlanmış CAPA, pulmoner veya trakeobronşiyal enfeksiyon olarak tanımlanır. Akciğer dokusundan biyopsi veya steril bir

aspirasyon ile alınan örneklerde; histopatolojik olarak veya direkt mikroskopik incelemede *Aspergillus* spp.ile uyumlu mantar hücrelerinin görülmesi, kültürde *Aspergillus* spp.üremesi veya doku *Aspergillus* PCR testinin pozitif saptanması ile CAPA tanısı kesinleşmiş olur (5).

Kanıtlanmamış CAPA'lı hastalarda ise sınıflandırma, solunum yolundan alınan örneklerde *Aspergillus* aranmasına yönelik mantar kültürü veya serolojik biyobelirteçlerin saptanmasına dayanır. Ancak bu hastalarda sınıflandırmada yaşanan zorlukların başında solunum yolu kolonizasyonu ile invazivenfeksiyon arasında ayırım yapılamaması, aerosol oluşturma riski yüksek bronkoskopi işlemlerinin tercih edilmemesi, tanıda kullanılacak serolojik biyobelirteçlerin devam eden standardizasyon ve validasyon çalışmaları gibi faktörler gelmektedir (5).

Yüksek olasılıklı (probable) CAPA:İnvaziv*Aspergillus* trakeobronşiti farklı bir tanısal yaklaşım gerektirdiğinden diğer pulmoner belirtilerden ayrı olarak sınıflandırılır (5). Yüksek olasılıklı CAPA trakeobronşitinin teşhisi için bronkoskopik analiz ve mikolojik kanıtlar varlığında tek başına veya kombinasyon halinde trakeobronşiyal ülserasyon, nodül, psödomembran plak veya skar oluşumunun gözlenmesi gerekir. Trakeobronşit ancak trakeanın bronkoskopi ile gözlenmesi ile tanımlanabilir (5).

Yüksek olasılıklı pulmoner CAPA tanısı ise tercihen göğüs BT'si ile saptanan pulmoner infiltrat veya nodül veya mikolojik kanıtlarla birlikte başka bir nedene bağlanamayan kaviteasyon veya her ikisini gerektirir. Mikolojik testler ve eşik değerler için mümkün olduğu kadar diğer İPA vaka tanımlarına uyulmaya çalışılmıştır. Mikolojik kriter olarak aşağıdaki kriterlerden en az biri veya kombinasyonu olacak şekilde BAL direk incelemesinde *Aspergillus* görülmesi, BAL kültüründe *Aspergillus* üremesi, Serum GM ELİSA/LFA indeksi >0,5, BAL GM ELİSA/LFA indeksi >1,0, Plazma/serum PCR/kanda *Aspergillus* 2 kez pozitif,BAL'da *Aspergillus* PCR pozitif ve <36 eşik siklusu, plazma/serum/kanda ve BAL'da *Aspergillus* PCR pozitif saptanmasıdır (5).

Düşük olasılıklı (possible) CAPA:Kanıtlanmış ve yüksek olasılıklı CAPA tanımlarının araştırmalarda güvenilir olduğu gösterilmiş olsa da, İPA'nın bulunma olasılığının düşük olması ve fikir birliğinin olmaması nedeniyle çoğu tanımlamada düşük olasılıklı sınıflandırma kullanılmamaktadır (16). Bununla birlikte COVID-19 ortamında ve CAPA teşhisiyle ilgili zorluklar göz önünde bulundurulduğunda, klinisyenlerin henüz test validasyonu tamamlanmamış örneklerde pozitif saptanan sonuçların değerlendirildiği hastalarda düşük olasılıklı CAPA kategorisi önerilmekte ve ampirik antifungal tedaviye göre bir gelişmeyi temsil etmektedir (5).

Düşük olasılıklı pulmoner CAPA tercihen akciğer BT'si ile saptanan pulmoner infiltrat veya nodüller veya N-BL ile alınan örneklerde mikolojik kanıtlarla (ör; mikroskopi, kültür pozitifliği veya GM, tek başına veya kombinasyon halinde) birlikte kaviter infiltrasyon (başka bir nedene bağlanamayan)varlığını gerektirir (32). N-BL ile elde edilen sıvıda GM saptanması CAPA için kanıt kabul edilebilir ancak önerilen eşik değerlerin belirlenmesinde sonuçlar tek bir çalışmaya dayanmaktadır ve İPA tanısında validasyonun henüz bu örnek türü için sağlanamamış olması nedeniyle diğer çalışmalarla daha fazla doğrulanmaya ihtiyaç vardır (33). Düşük olasılıklı CAPA sınıflandırılması, klinik ortamda antifungal tedaviyi başlatmak için büyük olasılıkla yeterli olsa da hastaların klinik araştırmalara kaydedilmesi önerilmez. İleri çalışmalarla bu kategoriden daha fazla kanıt elde edilince bazı tanı prosedürleri geliştirilebilir (5).

TEDAVİ

CAPA'nın optimal tedavisi antiviral ve antifungal tedavilerin yanı sıra konağın bağışıklık sisteminin düzenlenmesine yönelik tedavilerle desteklenmelidir (4). CAPA'nın histopatolojik kanıtı elde edilene kadar, BAL veya serumda *Aspergillus* spp. kanıtı bulunan ve kritik hastalığı olan COVID-19 hastalarında ulusal ve uluslararası kılavuzlara göre antifungal tedaviye başlanması önerilmektedir (19).

CAPA'nın tüm sınıflamalarının tedavisinde birinci basamak tedavi olarak vorikonazol ve isavukonazol önerilir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında İPA tedavisinin birincil hedefi akciğer enfeksiyonunun yönetimidir. Vorikonazol İA tedavisi için temel ilaçtır. Ancak ciddi COVID-19 hastalarında vorikonazol kullanımının bazı dezavantajları vardır (5). Bozulan böbrek ve karaciğer fonksiyonu, sürekli renal replasman tedavisi veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu ilaç konsantrasyonlarının tahmin edilmesini zorlaştırır ve bu nedenle etkili ve güvenli ilaç kullanımı için terapötik ilaç takibi önerilir (6). Terapötik pencerenin dar olmasının yanısıra ilaç-ilaç etkileşimleri de vorikonazolün YBÜ'de kullanımını kısıtlamaktadır. CYP2C19, CYP2C9 ve CYP3A4 yoluyla metabolize olan vorikonazol ilaç-ilaç etkileşimleri ile en sık ilişkilendirilen ilaçlar arasındadır ve CYP3A4 için bir substrat olan remdesevir gibi COVID-19'a yönelik tedavileri ile etkileşim gösterebilir (5,6,11).

Diğer bir tedavi seçeneği olan isavukonazole dair hematolojik malignite ortamı dışında çok az veri olmasına rağmen vorikonazol ile karşılaştırıldığında olumlu farmokokinetik profil ve daha az toksisiteye sahip olduğu tahmin edilmektedir (5,11). Lipozomal amfoterisin B, YBÜ'de İPA tedavisi için birincil alternatif ilaç

olmakla birlikte nefrotoksik özelliğe sahip olup renal tropizm gösteren ve sıklıkla böbrek hasarına neden olan SARS-CoV-2 ile enfekte olan hastalar için özellikle önemlidir (5,11).

CAPA tedavisinde alternatif ikinci basamak seçenekler posakonazol veya ekinokandinlerdir. Ekinokandinler monoterapi olarak kullanılmamalı, gerekirse kurtarma tedavisi için kullanılmalıdır (5). Geliştirilmekte olan yeni antifungal ilaçlar (fosmanogepix, ibrexafungerp, olorofim ve rezafungin) gelecekteki seçenekler olabilir (5,34).

CAPA'ya yönelik antifungal tedavinin optimal seçimi ve süresi belirli olmakla birlikte birincil tedavi seçenekleri için uluslararası veya ulusal invaziv mikoz rehberlerinin önerilerine müracaat edilebilir (6).

CAPA vakalarının yüksek prevalansı ve bildirilen yüksek mortalite nedeniyle antifungal profilaksi gündeme gelmiş, triazoller dışında bazı yeni antifungal ilaçların profilaktik olarak kullanımı değerlendirilmiş ancak bu amaçla YBÜ'de profilaktik kullanım için *Aspergillus spp'*ye karşı aktiviteye sahip hiçbir antifungal ilaç ruhsatlandırılmamıştır (5,35).

CAPA'nın mortalitesi yaklaşık %50 civarında olup, BAL pozitif hastalarda antifungal tedavi başlanması önerilir, ancak tedavi hastanın klinik durumuna göre değerlendirilmelidir (6).

CAPA'lı hastaların tedavisinde dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta azol direncinin varlığıdır. Yapılan çalışmalarda dört vakada TR 34 /L98H direnç mutasyonu ve bir vakada çevresel direnç seçimi ile ilişkili bir TR 46 /Y121F/T289A mutasyonu bildirilmiştir, ancak mevcut direnç varlığı riskinin diğer yoğun bakım hastalarındakinden farklı olduğuna dair veri yoktur. Azol direncinin %10'dan fazla olduğu bölgelerde birinci basamak tedavi seçenekleri olan vorikonazol veya isavukonazole ekinokandin grubundan bir antifungal eklenmesi veya tedaviye lipozomal amfoterisin B ile başlanması ile direncin önüne geçilebileceği belirtilmiştir (6,11).

CAPA hastalarında esas hastalığın tedavisinde kullanılan kortikosteroid veya IL-6 bloke edici tedavinin kesilmesi önerilmemektedir ancak antifungal tedaviye yanıt vermeyen hastalarda bu tedavilerin kesilmesi veya azaltılması düşünülebilir (6).

COVID-19 TEDAVİSİNDE İMMÜNOMODÜLATÖR İLAÇLARIN KULLANIMININ CAPA GELİŞİMİNE ETKİSİ

Pandemi sırasında COVID 19 hastalarında tedavide steroid kullanımına ilişkin DSÖ tarafından yapılan steroid çalışmalarının bir meta-analizi olan RECOVERY çalışması ve yine YBÜ’de yatan COVID-19 hastalarında kortikosteroidlerin yararını gösteren REMAP-CAP çalışması sonuçlarına göre kortikosteroidler tedavide yerini almıştır (36-38).

RECOVERY çalışmasında özellikle mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda on gün boyunca 6 mg deksametazon uygulamasının 28 günlük mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bildirilirken, kortikosteroidlerin yanısıra diğer immünomodülatör ilaçların kullanılmasıyla ilgili yapılan çalışmada da YBÜ’de yatışını takiben 24 saat içinde IL-6 inhibitörleri olan tokilizumab veya sarilumab kullanımının mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (6,31).

Bu çalışmaların sonuçlarına göre de kortikosteroid ve IL-6 inhibitörlerinin YBÜ’de COVID-19 hastalarının tedavisinde kombine kullanımı temel strateji haline gelmiştir. Ancak immünoterapi alan hastalarda immünoterapi almayanlara kıyasla İPA sıklığının arttığına dair bir kanıt olmamasına rağmen, CAPA tanısının zorluğu ve mantar enfeksiyonu komplikasyonlarının kayıtlarının optimal olmadığı gerçeği göz önünde bulundurulduğunda, bu çalışmalarda CAPA ile ilgili hiçbir tanı stratejisi uygulanmamış olması, immün modülatör ilaçların kullanımının CAPA üzerine etkilerini tam olarak anlamamıza izin vermemektedir (6). Bu nedenle mevcut kanıtlar güçlü bir şekilde desteklemese de, IL-6 blokajının olası bir immünolojik sonucu olarak ikincil enfeksiyonların gelişebileceği akılda tutulmalı ve yapılacak çalışmalar COVID-19 hastalarına uygulanacak immünoterapilerin, CAPA gibi sekonder enfeksiyonların gelişimi üzerine etkilerini de içerecek şekilde planlanmalıdır (4,6). Ayrıca STAT3 aracılığı ile sinyal veren IL-6, T helper (Th) 17 gelişimi için çok önemlidir ve oluşan Th17 yanıtları, koruyucu olarak anti-*Aspergillus* konak yanıtında temel rol oynamaktadır (39-41). Bu nedenle klinisyenlerin bu yeni immünosupresif stratejilerle önemli antifungal konak savunmasının bastırılacağı ve bunun sonucu olarak YBÜ’de COVID-19’un bir komplikasyonu olarak CAPA’nın artabileceğinin farkında olmaları sağlanmalıdır (6).

Bununla birlikte bağışıklık sisteminin bu tedavilerle baskılanması kritik durumdaki COVID-19 hastalarında fayda sağlaması yanısıra daha sonra gelişebilecek epitel, endotel ve dokuya verilen hasarı sınırlayarak İPA riskini azaltabileceği de belirtilmiştir. Bu nedenle, CAPA teşhisi konduğunda, CAPA riski bağlamında deksametazon veya diğer immünomodülatör etkili ilaçların durdurulmasını veya

sürdürülmesini destekleyen veriler henüz yeterince yoktur, ancak bu immünomodülatör tedavilerin, CAPA riski altındaki COVID-19 hastalarında genel mortaliteyi azalttığı da unutulmamalıdır (6).

CAPA'NIN KLİNİK YÖNETİMİNE İLİŞKİN DEĞERLENDİRME

Önerilen tüm tedavi desteği almalarına rağmen 5-14 günden fazla refrakter solunum yetmezliği olan YBÜ'de yatan şiddetli COVID-19 hastalarında aşağıdaki klinik bulgulardan herhangi biri: 3 günden fazla refrakter ateş veya herhangi bir neden olmaksızın uygun antibiyotik tedavisi sırasında 48 saatten daha uzun bir gecikme döneminden sonra gelişen yeni bir ateş; kötüleşen solunum durumu (örn. takipne veya artan oksijen gereksinimleri); hemoptizi; ve plevral frotman veya göğüs ağrısı bulunan hastalarda CAPA açısından tanısız yaklaşımların yapılmasını gerektirebilir (5).

Tanısal araştırmalar özellikle İPA ile uyumlu olabilecek pnömonik sürecin ilerlemesinden kaynaklanıp kaynaklanmadığını gösterecek olan tekrarlayan BT'yi içermelidir (5). Ancak CAPA'yı çürütmek veya teşhis etmek için standart BT görüntüleme önerilmez (6). Bu nedenle akciğer görüntüleme bulguları, enfeksiyon kontrolü için uygun önlemler alınarak alt solunum yolundan örnekleme ile desteklenmelidir (42).

Klinik yanıt vermeyen veya ilerleyici nodüler infiltrasyonu olan hastalarda BT eşliğinde biyopsi veya bronkoskopi düşünülebilir. Ancak ventilasyon uygulanan hastalarda ve CAPA'nın YBÜ'ye kabul sonrası birkaç hafta sonra da çıkabileceği düşünüldüğünde bu prosedürler için uygun zaman tam olarak net değildir (43).

Entübe hastalarda düzenli olarak trakeal aspirat ve N-BL yapılabilir (44). Ancak balgam ve trakeal aspiratta *Aspergillus*'un saptanması, CAPA tanısını desteklemek için yetersiz kanıt olarak kabul edilir, bu nedenle kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı CAPA olgularını teşhis etmek amacıyla BAL incelemesi için bronkoskopi yapılması önerilmektedir (6).

Solunum yollarından alınan bu örneklerde direkt mikroskopik inceleme ve kültürün yanısıra bakteri ve *Aspergillus* spp.'ye özel PCR ile BAL ve N-BL sıvı örneklerinde GM, *Aspergillus* LFA veya *Aspergillus* LFD bakılabilir (5).

Ayrıca hastalığı esas olarak hava yolları ile sınırlı CAPA'lı hastalar da dahil olmak üzere nötropenik olmayan hastalarda duyarlılığın düşük ancak özgüllüğü yüksek olan serum örneklerinde de PCR, GM, LFA veya LFD testi yapılabilir. Ancak burada karşılaşılan bir sorun biyobelirteçlerin genellikle BAL ve serum için doğrulanması, trakeal aspirat ve N-BL sıvısı dahil diğer örneklerde validasyonu-

nun henüz sağlanmamasıdır. Bu numularda serolojik testlerin standardizasyonu yapılamadığı ve eşik değerleri belirlenemediği için daha fazla bilimsel kanıt elde edene kadar sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Bu durumda klinik, radyolojik ve mikolojik kriterlerin birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (5).

Azol direnci olan bölgelerde veya azol tedavisine yanıt vermeyen hastalarda, *Aspergillus* izolatlarındaki azol direnci agar tarama yöntemiyle azol direnci açısından test edilmeli ve gerekirse sıvı mikrodilüsyon, sensiTitre (Thermo Fisher Scientific, ABD) veya antibiyotik gradyent strip testi ile direnç doğrulanmalıdır (45).

SONUÇ VE ÖNERİLER

CAPA riski altındaki COVID-19 hastalarında erken teşhis ve etkili antifungal tedavinin başlanması bu hasta grubunda mortalite hızında azalmaya katkı sağlayacaktır. COVID-19 immünopatolojisinden kaynaklanan epitelyal akciğer hasarı ile birlikte immün yanıtında düzensizliği, İPA gelişimine yatkınlık yaratan olası bir mekanizmadır. Bu nedenle tarama, erken tanı, tedavi ve profilaksi stratejileri, COVID-19 hastalarında bu enfeksiyonların riskini azaltabilir. Gelecekteki çalışmalarda CAPA'nın erken tanısı için güvenilir algoritmalar oluşturmak ve tanıda *Aspergillus*'un solunum yolu kolonizasyonu ile doku invazyonu arasında ayırım yapabilecek biyobelirteçlerin araştırılması yanısıra NBL, BA/TA'da *Aspergillus* tanısında kullanılacak biyobelirteçlerin de validasyonunun sağlanmasına öncelik verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Gülmez D. *Aspergillus fumigatus* Kompleksi: Zorlu bir patojende yeni bir sorun, azol direnci. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*. 2018;48(3): 153-166.
2. Arastehfar A, Carvalho A, Houbraken J, et al. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis: From basic to clinical. *Studies in mycology*. 2021;100:100115. <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2021.100115>
3. Lai CC, Yu WL. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2021;54: 46-53. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.09.004>
4. Dewi MV, Janssen NAF, Rosati D, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with viral pneumonitis. *Current Opinion in Microbiology*. 2021;62: 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2021.04.006>
5. Koehler D, Bassetti M, Chakrabarti A, et al. Defining and managing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis: the 2020 ECMM/ISHAM consensus criteria for research and clinical guidance. *Lancet Infectious Diseases*. 2021;21: 149-62. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30847-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30847-1)
6. Verweij PE, Buil JB, Depuydt P, et al. Taskforce report on the diagnosis and clinical management of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Intensive Care Medicine*. 2021;47: 819-834. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06449-4>

7. Armstrong-James D, Youngs J, Bicanic T, et al. Confronting and mitigating the risk of COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *European Respiratory Journal*. 2020;56: 2002554. <https://doi.org/10.1183/13993003.02554-2020>
8. Prattes J, Wauters J, Giacobbe DR, et al. Risk factors and outcome of pulmonary aspergillosis in critically ill coronavirus disease 2019 patients multinational observational study by the European Confederation of Medical Mycology. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019; <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.08.014>
9. Baddley JW, Thompson GR, Chen SC, et al. Coronavirus disease 2019-associated invasive fungal infection. *Open Forum Infectious Diseases*. 2021;1-11. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab510>
10. Salazar F, Bignell GD, Cook PC, et al. Pathogenesis of respiratory viral and fungal coinfections. *Clinical Microbiology Reviews*. 2022;35(1): e00094-2. <https://doi.org/10.1128/CMR.00094-21>
11. Hoenigl M. Invasive fungal disease complicating coronavirus disease 2019: When it rains, it spores. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7):1645-8. doi: 10.1093/cid/ciaa1342
12. Delliere S, Dudoignon E, Fodi S, et al. Risk factors associated with COVID-19-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients: a French multicentric retrospective cohort. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;27: 790.e1-790.e5. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.005>
13. Permpalung N, Chiang TP, Massie AB, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis in mechanically ventilated patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; <https://doi.org/10.1093/cid/ciab223>
14. Fekkar A, Lampros A, Mayaux J, et al. Occurrence of invasive pulmonary fungal infections in patients with severe COVID-19 admitted to the ICU. *American Journal of Respiratory and Critical Care Med*. 2021;203: 307-317. doi: 10.1164/rccm.202009-3400OC
15. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clinical Infectious Diseases*. 2020; <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1065>
16. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, et al. 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(6):1367-76. doi: 10.1093/cid/ciz1008
17. Ergün M, Brüggemann RJM, Alanio A, et al. Aspergillus test profiles and mortality in critically ill COVID-19 Patients. *Journal of Clinical Microbiology*. 2021;59: 1229-21. <https://doi.org/10.1128/JCM.01229-21>
18. Lass-flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021-fungal infections: from invasive to chronic. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 1230-1241.
19. Verweij PE, Gangneux JP, Bassetti M, et al. Diagnosing COVID-19-associated pulmonary aspergillosis. 2020; www.thelancet.com/microbe. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30027-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30027-6)
20. Jenks JD, Miceli MH, Prattes J, et al. The Aspergillus lateral flow assay for the diagnosis of invasive Aspergillosis: an update. *Current Fungal Infection Reports*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s12281-020-00409-z>
21. Birinci A, Tanrıverdi-Çaycı Y. Mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2016;73(2): 175-182.
22. Akdağlı SA, Azap A, Demirkazık FB. Diagnosis of invasive fungal diseases in hematological malignancies: a critical review of evidence and Turkish expert opinion (TEO-2). *Turkish Journal of Hematology*. 2014;31: 342-356.
23. Jenks JD, Mehta SR, Taplitz R, et al. Point-of care diagnosis of invasive Aspergillosis in non-neutropenic patients: *Aspergillus* galactomannan lateral flow assay versus *Aspergillus*-specific lateral flow device test in bronchoalveolar lavage. *Mycoses*. 2019;62(3): 230-236. doi:10.1111/myc.12881
24. Jenks JD, Prattes J, Frank J, et al. Performance of the bronchoalveolar lavage fluid *Aspergillus* galactomannan lateral flow assay with cube reader for diagnosis of invasive pulmonary Aspergil-

- losis: A multicenter cohort study. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7):1737-44. doi: 10.1093/cid/ciaa1281
25. White PL, Wingard JR, Bretagne S, et al. Aspergillus polymerase chain reaction: Systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clinical Infectious Diseases*. 2015;61(8): 1293-303. doi: 10.1093/cid/civ507
 26. Kidd SE, Chen SC, Meyer W, et al. A new age in molecular diagnostics for invasive fungal disease: are we ready? *Frontiers in Microbiology*. 2020;10: 2903. doi: 10.3389/fmicb.2019.02903
 27. White PL. Diagnosis of invasive fungal disease in coronavirus disease 2019: approaches and pitfalls. *Curr Opin Infect Dis*. 2021;34: 573-580. doi:10.1097/QCO.0000000000000791
 28. Blot SI, Taccone FB, Van den Abeele A, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;186(1): 56-64. doi: 10.1164/rccm.201111-1978OC
 29. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Medicine*. 2020;46:1524-1535. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06091-6>
 30. Sığ K, Akdağlı S. Yoğun bakımlarda invaziv küf enfeksiyonları: epidemiyoloji, mikrobiyolojik tanı ve antifungal direnç. *Yoğun Bakım Dergisi*. 2019;10(2): 63-69. <https://doi.org/10.33381/dcbybd.2019.2095>
 31. Mouncey PR, Gordon AC, Mouncey PR, et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384:1491-1502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
 32. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose COVID-19 associated invasive fungal disease in the ICU. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;73(7):1634-44.
 33. Pritchett MA, Oberg CL, Belanger A, et al. Society for advanced bronchoscopy consensus statement and guidelines for bronchoscopy and airway management amid the COVID-19 pandemic. *Journal of Thoracic Diseases*. 2020;12(5):1781-1798. <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2020.04.32>
 34. Mohamed A, Rogers TR, Talento A. COVID-19 associated invasive pulmonary aspergillosis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Journal of Fungi*. 2020;6:115. doi:10.3390/jof6030115
 35. Veerdonk FL. Managing secondary fungal infections in severe COVID-19: how to move forward? 2021. www.thelancet.com/respiratory. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00500-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00500-2)
 36. Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384: 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
 37. Angus DC, REMAP-CAP investigators. Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain-randomized clinical trial. *JAMA*. 2020;324:1317-1329. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17022>
 38. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA*. 2020;324: 1330-1341. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
 39. Acosta-Rodriguez EV, Napolitani G, Lanzavecchia A, et al. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nature Immunology*. 2007;8: 942-949. <https://doi.org/10.1038/ni1496>
 40. Chandesris MO, Melki I, Natividad A, et al. Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine*. 2012;91:1-19. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e31825f95b9>
 41. van de Veerdonk L, Gresnigt MS, Romani L, et al. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;15:661-674. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.90>
 42. Koehler P, Cornely OA. Bronchoscopy safety precautions for diagnosing COVID-19 associated pulmonary aspergillosis—A simulation study. *Mycoses*. 2020;64:55-59. doi: 10.1111/myc.13183

Mikrobiyolojide Güncel Konular II

43. White PL, Dhillon R, Cordey A, et al. A national strategy to diagnose coronavirus disease 2019–associated invasive fungal disease in the intensive care unit. *Clinical Infectious Diseases*. 2021;73(7):1634-44. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1298>.
44. Van Biesen S, Kwa D, Bosman RJ, et al. Detection of invasive pulmonary aspergillosis in COVID-19 with non-directed BAL. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202:1171-73.
45. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018;24(1):1-38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.00>