

Bölüm 9

MANTAR ENFEKSİYONLARININ SEROLOJİK TANISI

Deniz Turan¹
Ayşe Barış²

GİRİŞ

Günümüzde uygulanan tedavi yöntemlerine paralel olarak immünsüprese hasta sayısının artması, altta yatan hematoonkolojik malignite, kemik iliği veya organ nakli, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) yatış, kontrol edilemeyen diyabetes mellitus, invazif kateter uygulamaları, majör cerrahi girişimler, HIV gibi altta yatan kolaylaştırıcı faktörlerin varlığında birçok mantar türü, önemli bir morbidite ve mortalite sebebi olabilen fırsatçı patojenler haline gelmiştir⁽¹⁾. İnvazif fungal enfeksiyonlara (İFE) en sık neden olan mantarlar; *Candida* cinsi mayalar ve *Aspergillus* cinsi küf mantarları olup bunları Mucorales takımı üyeleri (Mukormikoz) ile *Fusarium* ve *Scedosporium* türleri takip etmektedir⁽²⁾.

Fungal enfeksiyonların tanısında direkt mikroskopi, kültür ve histopatolojik inceleme altın standart olarak kullanılan yöntemlerdir⁽³⁾. İFE gelişen hastalarda radyolojik ve klinik belirtilerin özgül olmaması, kolonizasyon ve enfeksiyon ayırımının yapılamaması, yine tanısal testlerin duyarlılık ve özgüllük sorunlarının varlığı bu hasta gruplarında tanıyı daha da zorlaştırmaktadır. Retrospektif otopsi çalışmalarında risk faktörü bulunmasına ve tanısal testlere rağmen İFE tanısı almayan, ancak otopsi sonucu etkenin saptandığı olgu sayısının azımsanmayacak düzeyde olduğu belirtilmektedir^(2,4). Bu nedenle İFE tanısının; klinik, radyolojik bulgular, histopatolojik inceleme ve mikrobiyolojik tanı kriterlerinin birlikte kullanılarak multidisipliner bir yaklaşımla konulması en uygun yöntemdir⁽⁵⁾. İFE'ye bağlı gelişen morbidite ve mortalitenin azaltılmasında erken tanı önem taşımaktadır. Bu nedenle gerek uygulamada, gerekse sonuçların yorumlanmasında karşılaşılan zorluklar nedeniyle, konvansiyonel yöntemlerin yanı sıra örnek almak için invazif prosedür gerektirmeyen, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, hastalığı erken dönemde saptayabilecek kültür dışı diğer tanı yöntemlerinin geliştirilmesi

¹ Uzm Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, dennizturan@hotmail.com

² Uzm.Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji, aysebarisacb@gmail.com

KAYNAKÇA

1. Richardson, M., Lass-Flörl, C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. *Clin Microbiol Infect*, 2008; 14 (4), 5-24.
2. Sığ, A. K., Akdağlı, S. A. Yoğun bakımlarda invazif küf enfeksiyonları: epidemiyoloji, mikrobiyolojik tanı ve antifungal direnç. *Yoğun Bakım Derg*, 2019; 10 (2), 63-69.
3. Lass-flörl, C., Samardzic, E., Knoll, M. Serology anno 2021-fungal infections: from invasive to chronic. *Clin Microbiol Infect*, 2021; 1-12.
4. Dantas, K. C., Mauad, T., Andre, C., et al. A single-centre, retrospective study of the incidence of invasive fungal infections during 85 years of autopsy service in Brazil. *Scientific Reports*, 2021; 11, 3943.
5. Ullmann, A. J., Aguado, J. M., Arikan-Akdaglı, S., et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, 2018; 24, 1-38.
6. Birinci, A., Tanrıverdi-Çaycı, Y. Mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısı. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2016; 73 (2), 175-182.
7. Marchetti, O., Lamoth, F., Mikulska, M., et al. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplantation*, 2012; 47, 846-854.
8. Patterson, T. F., Thompson, G. R., Denning, D. W., et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2016; 63 (4), 433-42.
9. Verweij, P. E., Rijnders, B. J. A., Brüggemann, R. J. M., et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*, 2020; 46, 1524-1535.
10. Latge, J. P., Chamlosa, G. Aspergillus fumigatus and Aspergillosis in 2019. *Clinical Microbiology Reviews*, 2020; 33(1), 1-75.
11. Mennink-kersten, M. A. S. H., Donnelly, J. P., Verweij, P. E. Detection of circulating galactomannan for the diagnosis and management of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*, 2004; 4, 349-57.
12. Us, A. D. Temel İmmunoloji ve Seroloji. Hipokrat Kitapevi, Ankara. 2016, 283-317.
13. Dichtl, K., Seybold, U., Ormanns, S., et al. Evaluation of a novel Aspergillus antigen enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol*, 2019; 57(7), 1-10.
14. Klein, C. N., Pfeiffer, C. D. Diagnosis of invasive aspergillosis: use of the galactomannan assay. *Curr Treat Options Infect Dis*, 2015; 7, 163-175.
15. Moura, S., Cerqueira, L., Almeida, A. Invasive pulmonary aspergillosis: current diagnostic methodologies and a new molecular approach. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2018, 1-13.
16. Akdağlı, S. A., Azap, A., Demirkazık, F. B., et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in hematological malignancies: a critical review of evidence and Turkish expert opinion (TEO-2). *Türk J Hematol*, 2014; 31, 342-356.
17. Husain, S., Camargo, J. F. Invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clinical Transplantation*, 2019; 33, 1-24.
18. Azap, A. İnvazif fungal enfeksiyonların tanısında kültür dışı yöntemlerin rolü. *Klimik Dergisi*, 2019; 32 (2), 131-134.
19. White, P. L., Parr, C., Thornton, C. Evaluation of Real-Time PCR, galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), and a novel lateral-flow device for diagnosis of invasive aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013; 51 (5), 1510-1516.
20. Sayın-Kutlu, S. Solid organ nakli yapılmış hastalarda invazif fungal enfeksiyon tanısı: Nasıl bir yol izlemeli? *Klimik Derg*, 2019; 32 (2), 140-9.

21. Hoenigl, M., Prattes, J., Spiess, B., et al. Performance of galactomannan, beta-d-glucan, aspergillus lateral- flow device, conventional culture, and pcr tests with bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2014; 52 (6), 2039-2045.
22. Rudramurthy, S. M., Paul, R. A., Chakrabarti, A., et al. Invasive aspergillosis by *Aspergillus flavus*: epidemiology, diagnosis, antifungal resistance, and management. *J. Fungi*, 2019; 5 (55), 1-23.
23. Scharmann, U., Rath, P. M., Verhasselt, H. L., et al. Evaluation of two lateral flow assays in BAL fluids for the detection of invasive pulmonary aspergillosis: A retrospective two-centre study. *Mycoses*, 2020; 00, 1-6.
24. White, P. L., Price, J. S., Posso, R., et al. Evaluation of the performance of the IMMY sona *Aspergillus* galactomannan lateral flow assay when testing serum to aid in diagnosis of invasive aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2020; 58 (6).
25. Heldt, S., Hoenigl, M. Lateral flow assays for the diagnosis of invasive aspergillosis: current status. *Curr Fungal Infect Rep*, 2017; 11, 45-51.
26. Mercier, T., Dunbar, A., Veldhuizen, V., et al. Point of care aspergillus testing in intensive care patients. *Crit Care*, 2020; 24(642), 1-9.
27. Denning, D. W., Cadranet, J., Beigelman-Aubry, C., et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*, 2015; 1-24.
28. Dumollard, C., Bailly, S., Perriot, S., et al. Prospective evaluation of a new aspergillus IgG enzyme immunoassay kit for diagnosis of chronic and allergic pulmonary aspergillosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 2016; 54 (5), 1236-1242.
29. He, S., Hang, J. P., Zhang, L., et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-b-D-glucan for invasive fungal infection: focus on cutoff levels. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2015; 48, 351-361.
30. Karageorgopoulos, D. E., Vouloumano, E. K., Ntziora, F., et al. b-D-Glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 2011; 52 (6), 750-770.
31. Theel, E. S., Doern, C. D. b-D-Glucan testing is important for diagnosis of invasive fungal infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013; 51 (11), 3478-3483.
32. Fabre, V., Markou, T., DeMallie, K., et al. Single academic center experience of unrestricted β -d-glucan implementation. *Open Forum Infectious Diseases*, 2018; 1-3.
33. Lu, Y., Chen, Y., Guo, Y., et al. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1 \rightarrow 3)- β -D-Glucan: A bivariate meta-analysis. *Intern Med*, 2011; 50, 2783-279.
34. Tortorano, A. M., Richardson, M., Roilides, E., et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014; 20 (3), 1-20.
35. Cornely, O. A., Akdagli, S. A., Dannaoui, E., et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect*, 2014; 20 (3), 5-26.
36. Martinez-Jimenez, M. C., Munoz, P., Valeria, M., et al. *Candida* biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *J Antimicrob Chemother*, 2015; 1-8.
37. Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., et al. Invasive candidiasis. *Nature Reviews*, 2018; 4, 1-20.
38. Wang, K., Luo, Y., Zhang, W., et al. Diagnostic value of *Candida* mannan antigen and anti-mannan IgG and IgM antibodies for *Candida* infection. *Mycoses*, 2020; 63, 181-188.
39. Clancy, C. J., Nguyen, M. H. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol*, 2018; 56 (5), e01909-17.
40. Huppler, A. R., Fisher, B. T., Lehrnbecher, T., et al. Role of molecular biomarkers in the diagnosis of invasive fungal diseases in children. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 2017; 6 (1), 2-44.

41. Cuenca-Estrella, M., Verweij, P. E., Arendrup, M. C., et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect*, 2012; 18 (7), 9-18.
42. Colombo, A. L., Almeida Júnior, J. N., Slavin, M. A., et al. *Candida* and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis*, 2017; 17, 344-356.
43. Martin-Loeches, I., Antonelli, M., Cuenca-Estrella, M., et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2019; 1-25.
44. Tenforde, M. V., Boyer-Chammard, T., Muthoga, C. Diagnostic accuracy of the biosynex cryptococcal antigen semiquantitative lateral flow assay in patients with advanced HIV disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 2021; 59 (1), 1-9.
45. Zhou, Y., Lin, P. C., Ye, J. R., et al. The performance of serum cryptococcal capsular polysaccharide antigen test, histopathology and culture of the lung tissue for diagnosis of pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection. *Infection and Drug Resistance*, 2018; 11, 2483-2490.
46. Brandt, M. E., Gomez, B. L., Warnock, D. W. *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, and other dimorphic fungi causing systemic mycoses. In: *Manual of Clinical Microbiology, 10th Edition*, American Society of Microbiology, 2011, 1902-1918.
47. Hage, C. A., Carmona, E. M., Epelbaum, O., et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice an official American Thoracic Society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care*, 2019; 200 (5), 535-550.
48. Azar, M. M., Hage, C. A. Laboratory diagnostics for Histoplasmosis. *J Clin Microbiol*, 2017; 55, 1612-1620.
49. Poplin, V., Smith, C., Milsap, D., et al. Diagnosis of pulmonary infections due to endemic fungi. *Diagnostics*, 2021; 11, 1-18.
50. Kelly, B. T., Pennington, K. M., Limper, A. H. Advances in the diagnosis of fungal pneumonias. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 2020; 1-13.
51. Linder, K. A., Kauffman, C. A. Current and new perspectives in the diagnosis of Blastomycosis and Histoplasmosis. *J. Fungi*, 2021; 7 (12), 1-10.
52. Schwartz, I. S., Kauffman, C. A. Blastomycosis. *Semin Respir Crit Care Med*, 2020;41:31-41.