

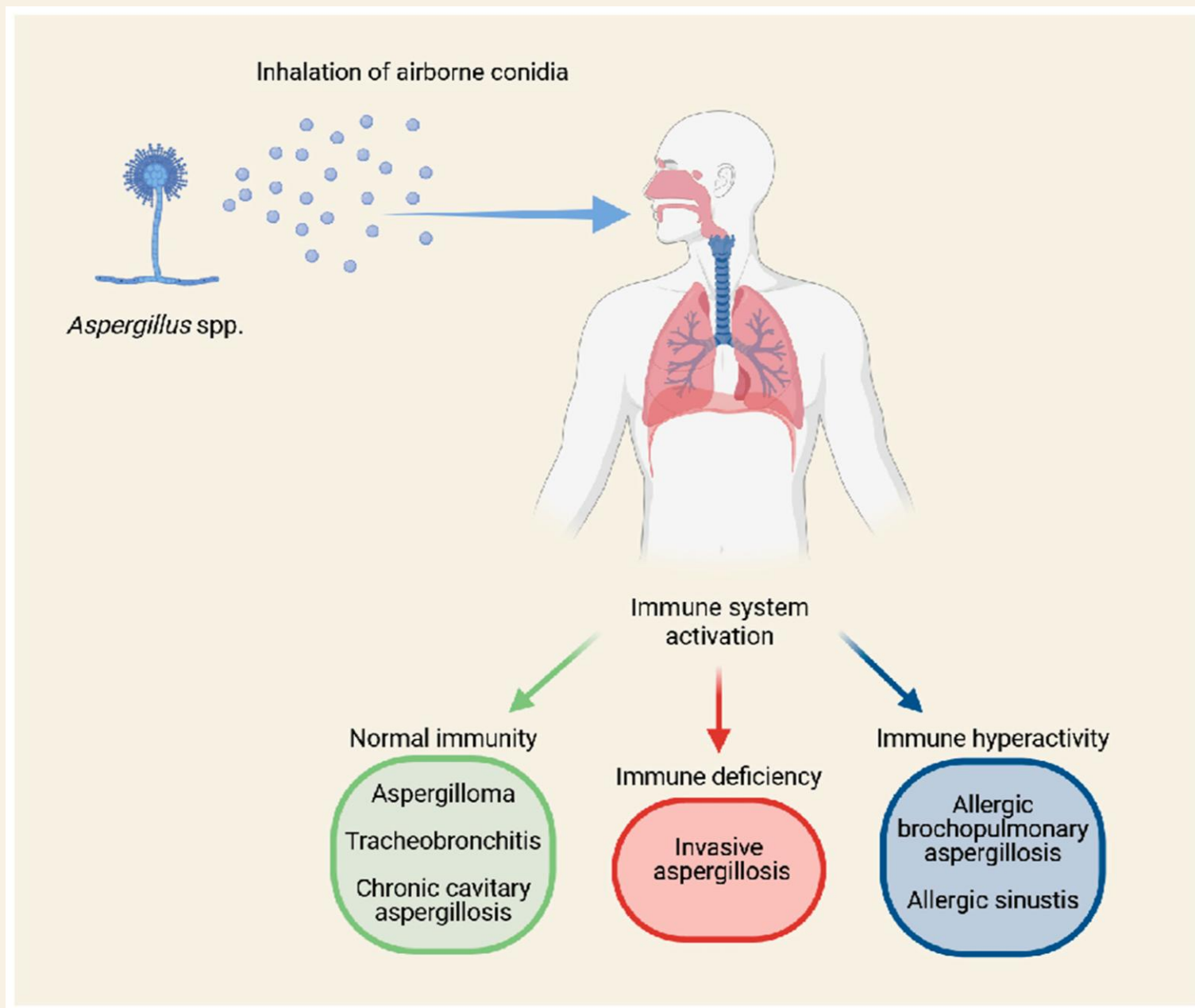
ZOR OLGULARLA İNVAZİF FUNGAL ENFEKSİYONLAR: ASPERGİLLOZ

Dr. Buse Koç

Doç. Dr. Nagehan Didem Sarı

SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Kasım 2025



Aspergilloz İlişkili Klinik Sendromlar

Alerjik Sendromlar

Alerjik bronkopulmoner aspergilloz

Diğer tutulumlar (ör. Fungal sinüzit)

Saprofitik Kolonizasyon ve Yüzeyel Aspergilloz

Fungus topu (Aspergilloma)

Otomikoz, onikomikoz, keratit

Invaziv Sendromlar

Invaziv pulmoner aspergilloz

Trakeobronşit

Sinüzit

Dissemine enfeksiyon

Diğer invaziv sendromlar

Serebral aspergilloz, kütanoz aspergilloz, endokardit

Allerjik Bronkopulmoner Aspergilloz

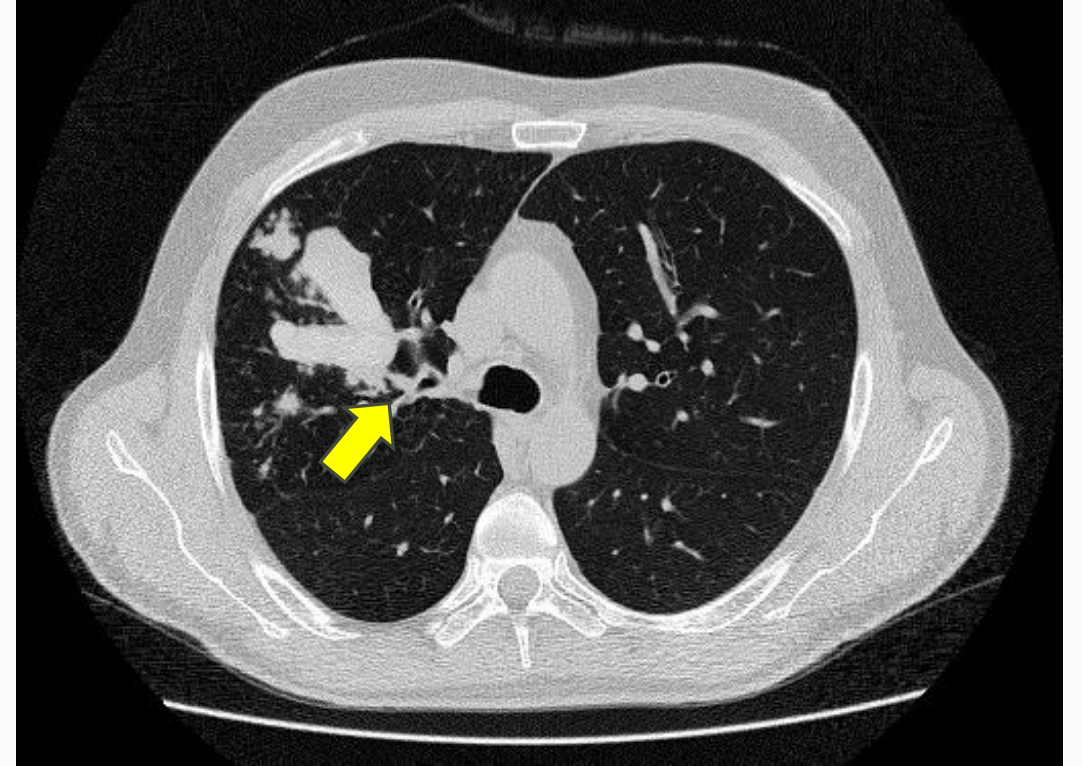
Aspergillus fumigatus antijenlerine karşı
hipersensitivite reaksiyonu

Altta yatan **astım**, **kistik fibrozis**

Bronkospazm, akciğer infiltrasyonu, eozinofili ve
Aspergillus sp. antijenlerine karşı kanıtlanmış
alerji karakteristik

Tedavisinde sistemik kortikosteroidler, oral
antifungaller, anti-IgE monoklonal antikoru

Ayrıcı tanı: Kistik fibrozis, bronşiektazi, KOAH,
Tüberküloz, Eozinofilik pnömoni



Case courtesy of Francisco Gabriel Molina, Radiopaedia.org, rID: 92733

Aspergilloma

Aspergilloma veya **kronik kaviter pulmoner aspergilloz**, tipik olarak var olan kavitelerde (amfizem, sarkoidoz, tüberküloz, akciğer absesi) yerleşir

En sık kolonizasyon *A. fumigatus* ve *A. Niger*

Aspergillomalar; yetersiz drenajlı, avasküler boşluklarda gelişir ve inflamatuvar yanıtı tetikler, genelde çevre dokuya yayılmaz

Prevalansı **TB'ye bağlı rezidüel hastalığı olanlarda en sık** – Tüberküloz dışı mikobakteri, KOAH ve akciğer karsinomu risk faktörü

Semptomatik hastalarda en sık bulgu hemoptizi

Tanı için her zaman biyopsi gerekmeyebilir, radyolojik tanı sık

Balgam kültüründe *Aspergillus* görülmesi, yüksek titrede *Aspergillus* antikorları destekleyici

Invaziv Pulmoner Aspergilloz

Aspergillus konidialarının inhalasyonu yoluyla

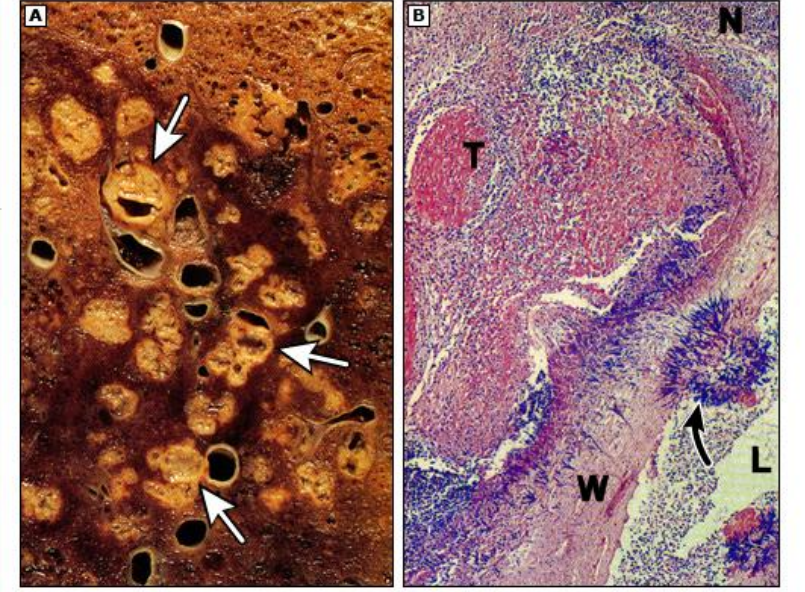
Hematojen yayılımla veya komşuluk yoluyla yayılım, özellikle ciddi immünsupresyon durumunda

Konidiaların inhalasyonu sonrası nötropenik hastalarda
inkübasyon süresi yaklaşık 15 gün

İlerleyici nonprodüktif öksürük, dispne, plöritik ağrı, geniş
spektrumlu antibiyoterapi ile düşmeyen ateş ve akciğer tutulumu

Derin nötropenisi olan olgularda semptomlar daha silik, yüksek
doz kortikosteroid ateşi baskılayabilir

Aspergillus bronchopneumonia histopathology



(Panel A) Magnified view of a slice of lower lobe shows multiple foci of necrosis, some clearly centered on airways (arrows) as indicated by their intimate association with pulmonary arteries. The lung parenchyma adjacent to the necrotic regions is hemorrhagic.

(Panel B) Photomicrograph shows small colonies of *Aspergillus* (arrow) within a bronchial lumen (L) and wall (W). Extension of fungus can also be seen into the adjacent pulmonary artery, which is partly occluded by thrombus (T). An infiltrate of neutrophils (N) is evident in the adjacent lung.

Reproduced with permission from: Müller NL, Fraser RS, Lee KS, Johkoh T. Pulmonary infections. In: Diseases of the Lung, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002. Copyright © 2002 Lippincott Williams & Wilkins. www.lww.com

Uptodate®

ABPA

Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis

- *Affected:* Mainly asthmatic patients, as well as immunocompromised patients
- Infection of lungs, hyphal growth
- Host response with eosinophil and neutrophil recruitment, and allergic reaction in turn
- Th2-driven response
- High IgE (>1000 U/mL)
- Elevated serum IgG

SAFS

Severe Asthmatic Fungal Sensitization

- *Affected:* Mostly asthmatic patients
- Uncontrolled / severe asthma
- IgE positive (400<IgE<1000 U/mL)
- Absence of radiographic evidence
- Allergic reaction associated with eosinophils

IPA

Invasive Pulmonary Aspergillosis

- *Affected:* Mainly immunocompromised hosts
- Germination & hyphal growth
- Invasion of host tissue
- Conidial evasion Th1 response
- Extreme Mortality

CPA

Chronic Pulmonary Aspergillosis

- *Affected:* Patients with (mild) immunocompromised status
- Hyphal growth and subsequent (local) infection
- Often presence of other pathogens
- Recognition of conidia by macrophages
- Absent neutrophil recognition of conidia

CNPA

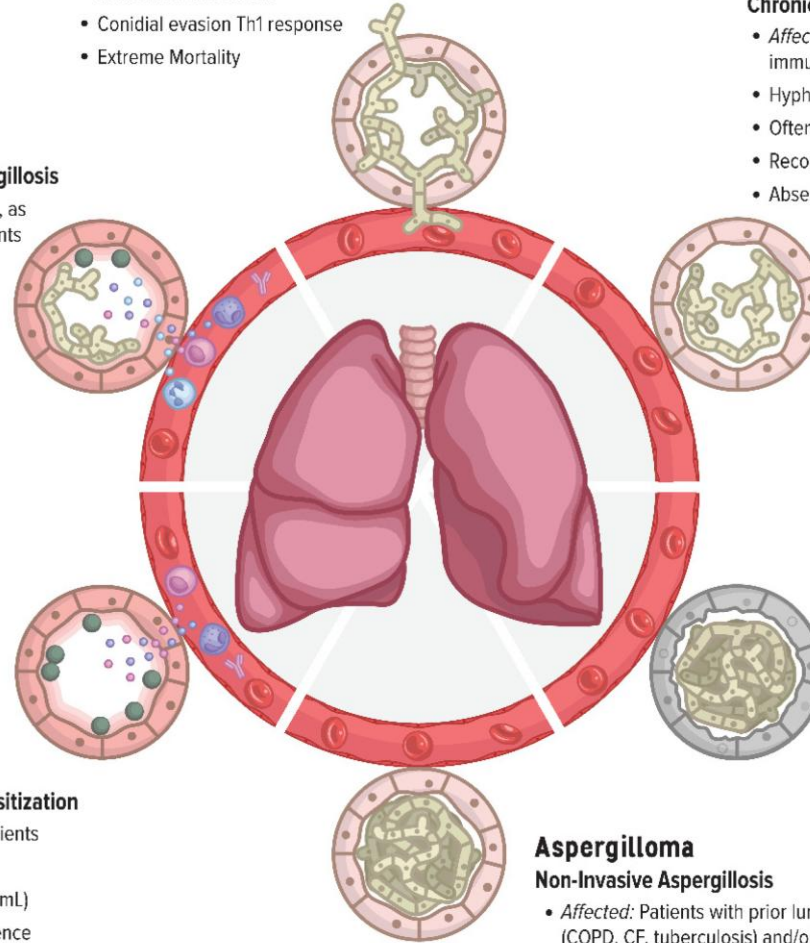
Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis

- *Affected:* Patients with (mild) immunocompromised status
- Colonization of host tissue
- Local hyphal growth (as aspergilloma)
- Necrosis of host tissue near aspergilloma

Aspergilloma

Non-Invasive Aspergillosis

- *Affected:* Patients with prior lung diseases (COPD, CF, tuberculosis) and/or (mild) immunocompromised status
- Local hyphal growth
- Clearance of conidia by macrophages
- Absent neutrophil recognition of conidia



Olgu 1

- 67 yaş erkek
- 2018'de **folliküler lenfoma**, 2025'te **AML-M3** tanısı almış
(*Uzun süreli steroid tedavisi, kemoterapi ve rituksimab tedavileri*)
- Tip 2 Diabetes Mellitus (15 yıl), Hipertansiyon (15 yıl), Koroner arter hastalığı (7 yıl)

Senkop, üşüme-titrete, ateş şikayetleri ile başka bir merkezden tarafımıza pnömoni ve febril nütropeni ön tanıları ile sevk edildi.



Ateş: 37 °C



Tansiyon: 80/47
mmHg



Oksijen
satürasyonu: %97



KTA: 100/dk

Fizik muayenede;

- Bilinç açık, oryante koopere. Nörolojik muayene doğal.
- Mukozalar dehidrate görünümde.
- Akciğer oskültasyonunda yaygın bilateral ral mevcut.
- Taşikardik, kardiyak üfürüm duyulmadı.
- Barsak sesleri normoaktif, batında defans-rebound yok, hepatosplenomegali yok.
- Genitoüriner sistem muayenesi doğal.

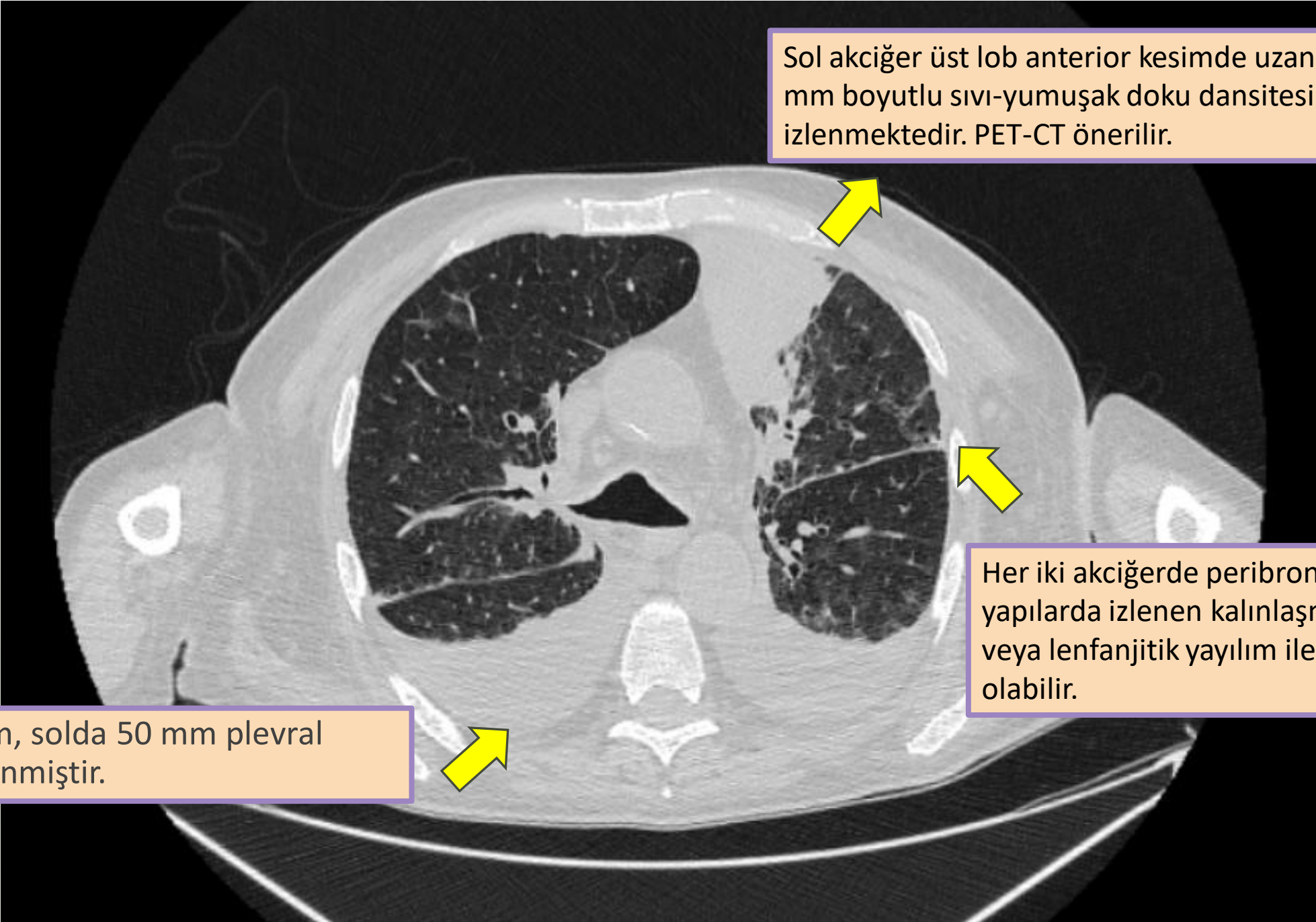
- Beyaz küre: 820/mm³ (N: 4000-10000)
- Nötrofil: 360/mm³ (N: 2000-7000)
- Lenfosit: 200/mm³ (N: 800-4000)
- Hemoglobin: 5.4 g/dL (N: 12-16)
- Trombosit: 2000/mm³ (N:100000-400000)
- CRP: 73 mg/dL (N: 0-5)
- Prokalsitonin: 3.6 mcg/L (N:0-0.5)
- HBsAg (-)
- Anti-HIV (-)
- Anti-HCV (-)

- Glukoz: 272 mg/dL (N: 74-100)
- Üre: 76.3 mg/dL (N: 17-43)
- Kreatinin: 1.13 mg/dL (N: 0.67-1.17)
- eGFR: 66.8 ml/dk (N: >60)
- AST: 28 U/L (N: 0-50)
- ALT: 61 U/L (N: 0-50)
- GGT: 75 U/L (N: 0-55)
- T. Bilirubin: 3.93 mg/dL (N: 0.3-1.2)
- T. Protein: 63.2 g/L (N: 66-83)
- Albumin: 28.9 g/L (N: 35-52)

Sol akciğer üst lob anterior kesimde uzanan 70x45 mm boyutlu sıvı-yumuşak doku dansitesinde lezyon izlenmektedir. PET-CT önerilir.

Her iki akciğerde peribronkovasküler yapılarda izlenen kalınlaşmalar, ödem veya lenfanjitik yayılım ile uyumlu olabilir.

Sağda 50 mm, solda 50 mm plevral effüzyon izlenmiştir.



Acil serviste iç hastalıkları ve enfeksiyon hastalıkları konsültasyonları;
Sıvı tedavisi, kan ürünü replasmanı, hemokültür alınması sonrası piperasilin-tazobaktam 4x4.5 g ve moksifloksasin 1x400 mg başlanarak yatışı yapıldı.

Tedavinin 3. gününde ateş 38. 5 °C

*Piperasilin-tazobaktam kesilerek meropenem
başlandı.*

Beyaz küre: 1120/mm³

Nötrofil: 810/mm³

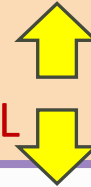
Lenfosit: 100/mm³

Hemoglobin: 7.3 g/dL

Trombosit: 10000/mm³

CRP: 191 mg/L

Prokalsitonin: 1.39 mcg/L



Takibinin 5. gününde gelişen solunum yetmezliği nedeni ile yoğun bakım ünitesine devir edildi.

Yoğun bakım takibinde ateş yüksekliğinin tekrarlaması üzerine katater ve periferik kan kültürleri alındı; toraks BT tekrarı planlandı.

Transtorasik EKO planlanarak tedavisine vankomisin 2x1 g eklendi.

TTE: EF %50, kitle-vejetasyon-trombüs izlenmedi. RV komşuluğunda 0.7 cm bası yapmayan efüzyon görüldü.

Hemokültür: Üreme olmadı.

Yoğun bakım takibinin 3. gününde ventilasyon ihtiyacının ortadan kalkması ile servise devir edildi.

Sol akciğer üst lob anterior segmentte kostal plevral yüzde çekintilere neden olan, içerisinde hava bronkogramları da seçilen santrali kaviter nitelikte belirgin kalın duvarlı 28x24 mm boyutta parankimal infiltrasyon alanı izlenmiş, Ayrıca (...) bronş ile ilişkili multiple solid nodüller saptanmıştır.

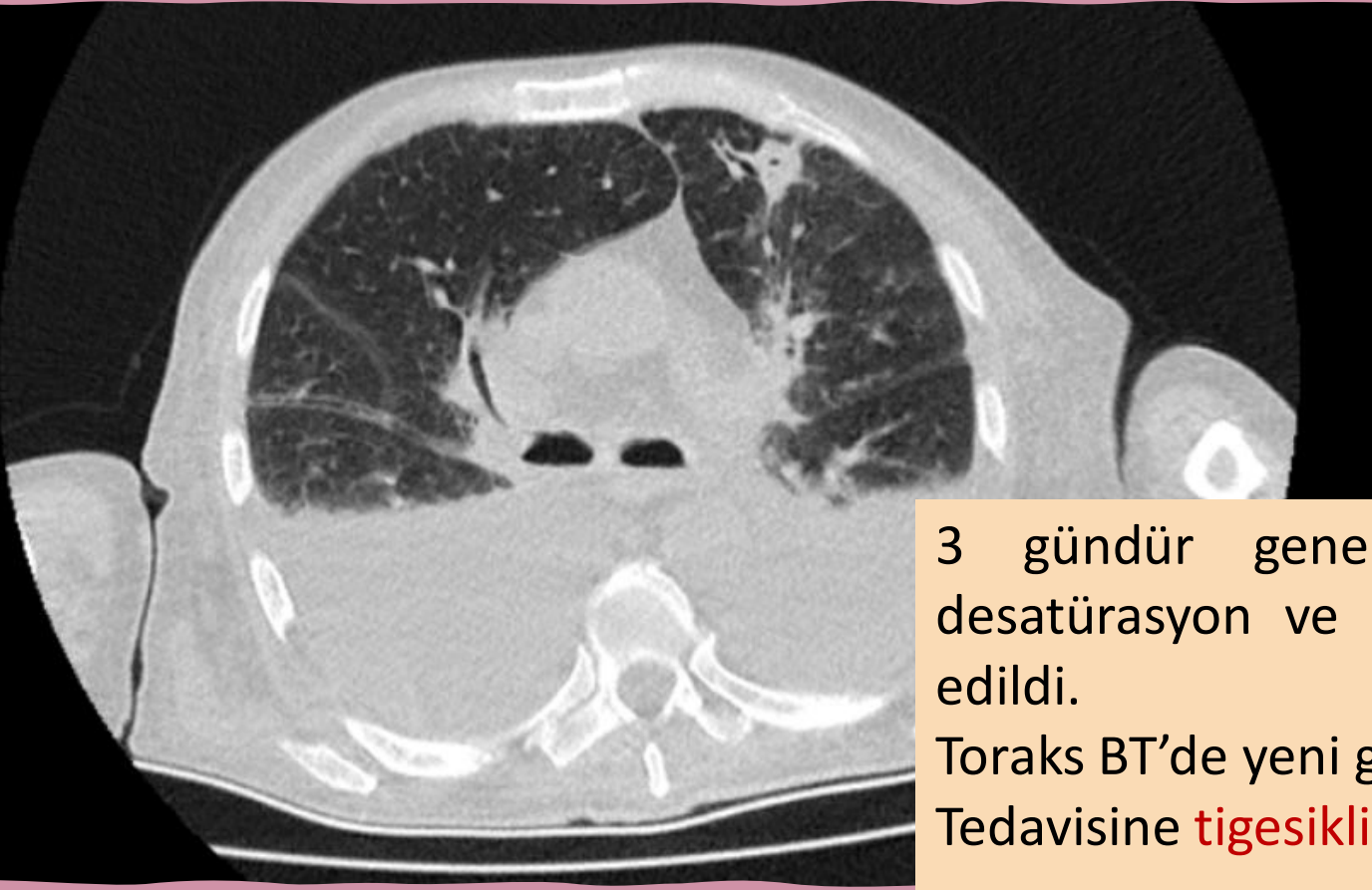


(...) Lösemik infiltrasyon? Fungal enfeksiyon? açısından şüphe uyandırmaktadır.

Takibinin 10. gününde ateş yüksekliği, hipotansiyon, akut faz reaktanlarında artış ve pansitopenide derinleşme;

AML indüksiyon tedavisi ile posakonazol 1x300 mg profilaksi kullanan ve kardiyak komorbiditesi olan olgunun tedavisine **lipozomal amfoterisin B** 1x3 mg/kg eklendi.

- Beyaz küre: 570/mm³
- Nötrofil: 280/mm³
- Lenfosit: 180/mm³
- Hemoglobin: 6.5 g/dL
- Trombosit: 32000/mm³
- CRP: 119 mg/dL
- Prokalsitonin: 30.3 mcg/L
- Galaktomannan Ag: 0.89 (N:<0.5)



3 gündür genel durumunda kötüleşme olan olguda; desatürasyon ve hipotansiyon olması  zerine YB 'ye devir edildi.

Toraks BT'de yeni gelişen bilateral plevral effüzyon mevcut. Tedavisine **tigesiklin 2x50 mg** eklendi.

Galaktomannan Ag: 0.28 (Tedavinin 5. günü)

Plevra sıvı kültürü: Üreme olmadı.

Hemokültür: Üreme olmadı.

Yatışının 15. gününde exitus...

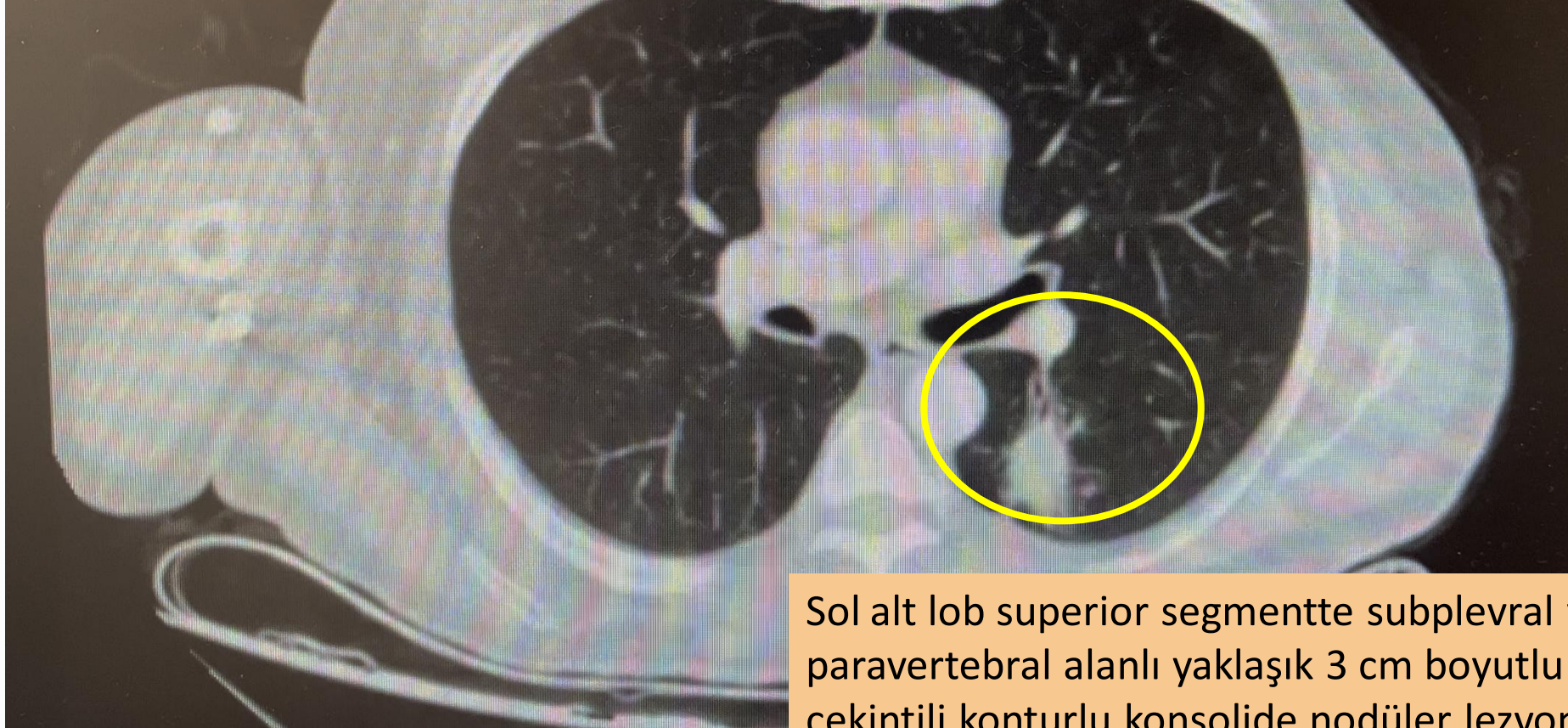
Olgu 2

- 53 yaş erkek
- Kronik hastalıkları: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (10 yıl), Hipertansiyon (5 yıl), Tip 2 Diyabetes Mellitus (5 yıl)
- **KOAH nedeni ile sık acil servis başvurusu ve steroid kullanımı** mevcut
- Soygeçmişinde özellik yok
- 40 paket/yıl smoker

2 aydır olan nonprodüktif öksürük nedeni ile başka bir merkezde antibiyoterapi reçete edilmiş, öksürük şikayeti gerilemiş.

Başvurusundan 3 ay önce yapılan BT

Her iki akciğerde fokal havalanma artışları ve parankimal dansite farklılıkları ile yer yer buzlu cam dansitesi izlenmektedir.
Her iki akciğerde segmenter düzeyde peribronşial kalınlaşmalar izlenmiştir.



Sol alt lob superior segmentte subplevral ve paravertebral alanlı yaklaşık 3 cm boyutlu düzensiz ve çekintili konturlu konsolide nodüler lezyon izlendi.
Takibi önerilir.

Dış merkezde Toraks BT'de 3 cm'e ulaşan nodüler lezyonun takibi amacıyla göğüs hastalıklarına yönlendirilmiş.

Burada bakılan 3 gün ardışık ARB: Negatif

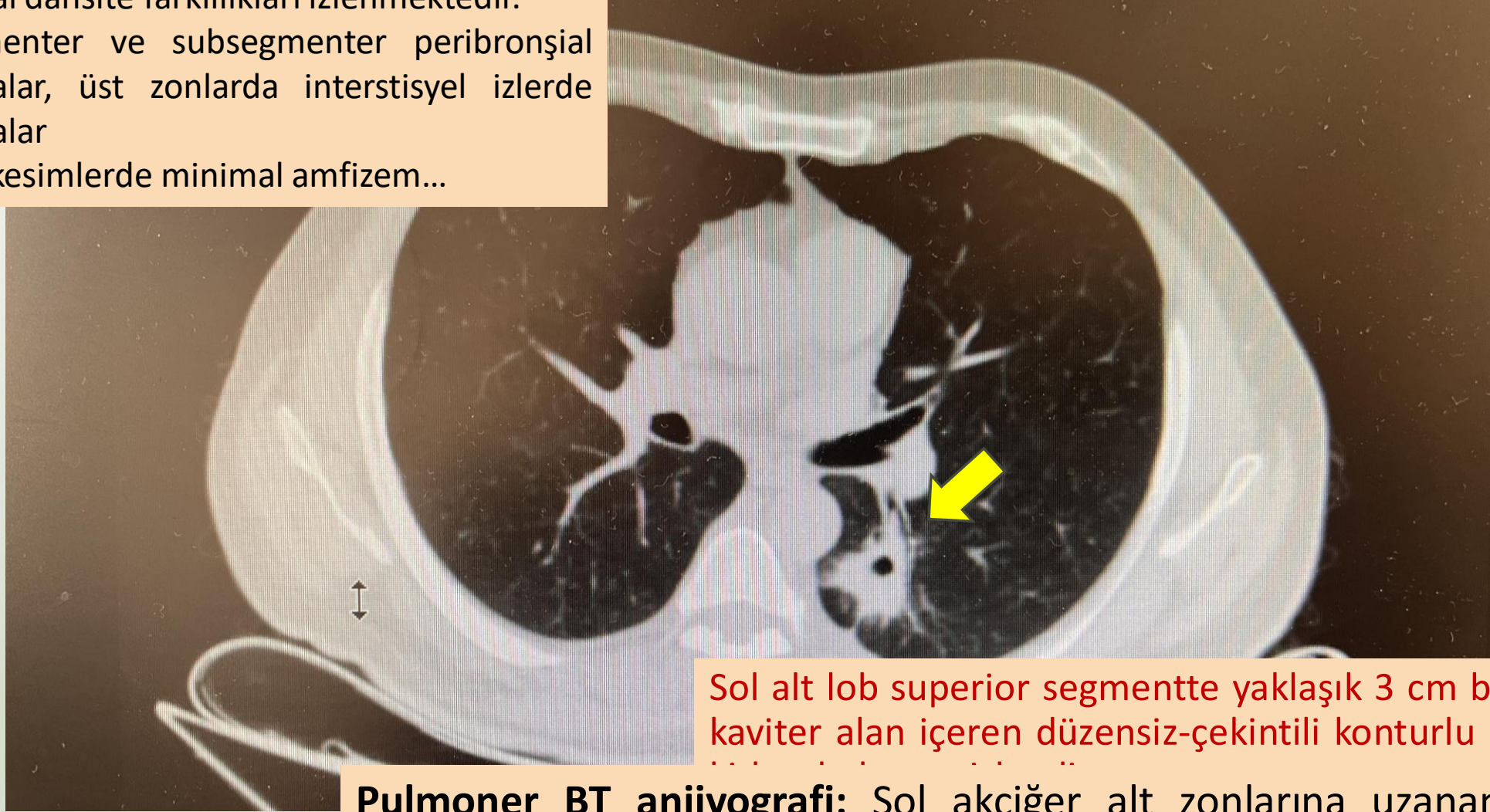
Göğüs hastalıkları tarafından lezyon stabil veya progrese ise PET-BT ve transtorasik iğne aspirasyonu yapılması planlanmakta.

- Beyaz küre: 13840/mm³
- Nötrofil: 9190/mm³
- Lenfosit: 3270/mm³
- Hemoglobin: 14.5 g/dL
- Trombosit: 436000/mm³
- CRP: 6.8 mg/dL
- Prokalsitonin: 0.1 mcg/L
- ESR: 73 mm/saat

Mikobakteri PCR: Saptanmadı
ARB: Negatif
Mikobakteri kültürü: Üreme olmadı

Romatolojik markerlar negatif
Anti-HIV, Anti-HCV, HBsAg: Negatif

Her iki akciğerde fokal havalanma artışları ve parankimal dansite farklılıkları izlenmektedir. (...) segmenter ve subsegmenter peribronşial kalınlaşmalar, üst zonlarda interstisyel izlerde kabalaşmalar ve apikal kesimlerde minimal amfizem...



Sol alt lob superior segmentte yaklaşık 3 cm boyutlu ve kaviter alan içeren düzensiz-çekintili konturlu konsolide

Pulmoner BT anjiyografi: Sol akciğer alt zonlarına uzanan dallarda kollaps nedeni ile optimal değerlendirilememekle birlikte şüpheli dolum defektleri izlendi.

Poliklinik takibi devam ederken öksürükte artma, nefes darlığı ve ara ara hemoptizi şikayeti olan hastanın ileri tetkik için yatırışı yapılıyor.

- Beyaz küre: 11070/mm³
- Nötrofil: 5220/mm³
- Lenfosit: 4500/mm³
- Hemoglobin: 14.2 g/dL
- Trombosit: 413000/mm³

- CRP: 211 mg/dL
- Prokalsitonin: 0.6 mcg/L
- ESR: 64 mm/saat

PET-BT: Sol hemitoraksta bazal kesitlerde içerisinde hava imajı da saptanan 4 cm'ye ulaşan plevral effüzyon izlenmiş olup efüzyona komşu plevral alanda da yer yer fokalleşen hafif-orta düzeyde artmış FDG tutulumu izlenmiştir. (SUVmax: 3.76)

Sol akciğer alt lob kısmen kollabe görünümde izlenmiş olup kollabe akciğer parankimi içerisinde yer yer hipodens görünümde alanlar ve bazal kesitlerde subplevral konsolide görünümde dansite artışları izlenmiş olup bu alanlarda orta düzeyde FDG tutulumu saptanmıştır. (SUVmax: 5.7)

Ayrıca solda anterior diyagfragmatik alanda birkaç adet subsantimetrik orta düzeyde FDG tutulumu saptanan lenf nodları da izlenmiştir. (SUVmax: 5.87)

Bulgular birlikte değerlendirildiğinde öncelikle enfeksiyöz/enflamatuvar süreçler lehine değerlendirilmiş olup tedavi sonrası kontrol bulguları ile birlikte değerlendirme önerilir.

Kaviter lezyonun ayırıcı tanısı için bronkoskopi ve transtorasik iğne aspirasyonu planlandı.

Bronkoskopik incelemede;

- Üst solunum yolları doğal, sağ bronş sistemi açık ve doğal
- Sol bronş sistemde ana bronş açık, üst lob bronş segmentleri açık ve normal. Alt lob superior segmentteki sekresyonlar aspirasyonla temizlendiğinde lateral duvardan kaynaklanan dış bası nedeni ile segment girişinin daraldığı görüldü.

Histopatoloji: Alveolar makrofajlar, bronş epitel hücresi, bol polimorf nüveli lökositler, lenfositler

Galaktomannan Antijeni: 0.71 (N <0.5) ?

Mantar kültürü: Üreme olmadı.

Balgam kültürü: Flora elemanları üredi.

Mikobakteri PCR: Negatif

Transtorasik iğne aspirasyonunda;

Mikroskopi: Mantar hifleri PAS ve GMS ile pozitif boyandı. ARB boyanma görülmedi.

Histopatolojik Tanılar: Polimorf nüveli lökositler, lenfositler, inflamatuvar debris, nekroz, mantar hif yapıları

Mevcut sonuçlarla hastaya vorikonazol 2x6 mg/kg yükleme dozu sonrası 2x4 mg/kg idame tedavisi başlandı.

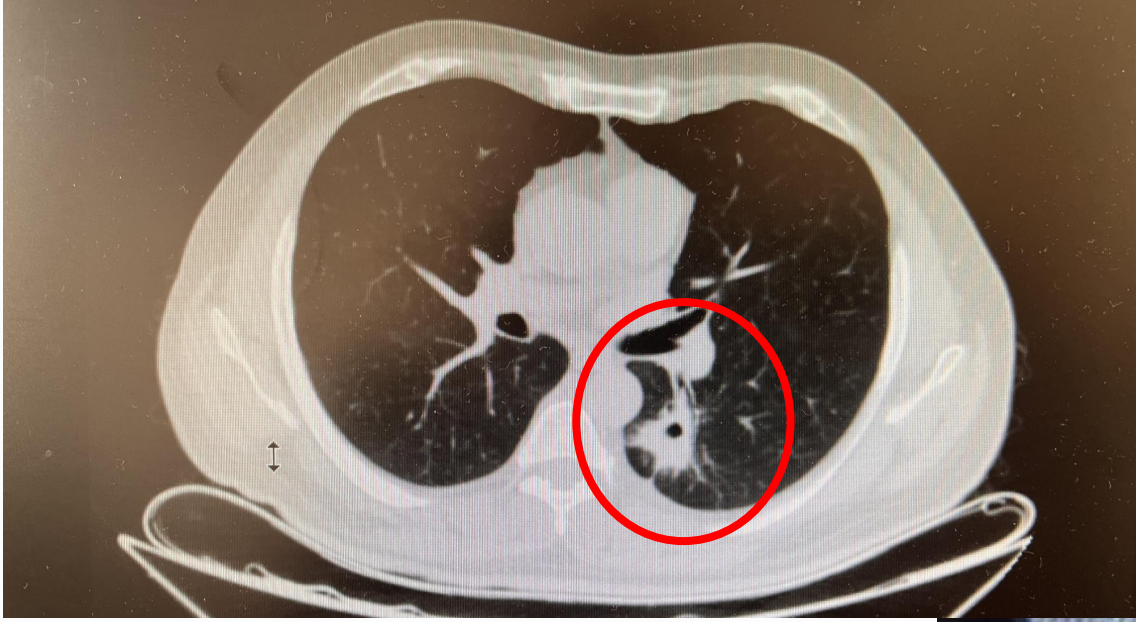
Vorikonazol tedavisinin 4. gününde yeni gelişen plevral effüzyon ve ateş şikayeti olan hasta 3 gün drenaj ile takip edildi, effüzyon ve ateş sonrasında tekrarlamadı.

Plevra mayii: Polimorf nüveli lökositler, lenfositler, mezotelyal hücreler

Glukoz: 1 mg/dL, LDH: 6000 IU, pH: 7.16

Yeni gelişen atipik göğüs ağrısı şikayeti mevcut, kardiyoloji tarafından ön planda ampiyem ve toraks tüpüne bağlı olarak değerlendirildi.

Genel durumu iyileşen, hemoptizi şikayeti gerileyen hasta oral tedavi ile kontrole çağırılarak taburcu edildi.

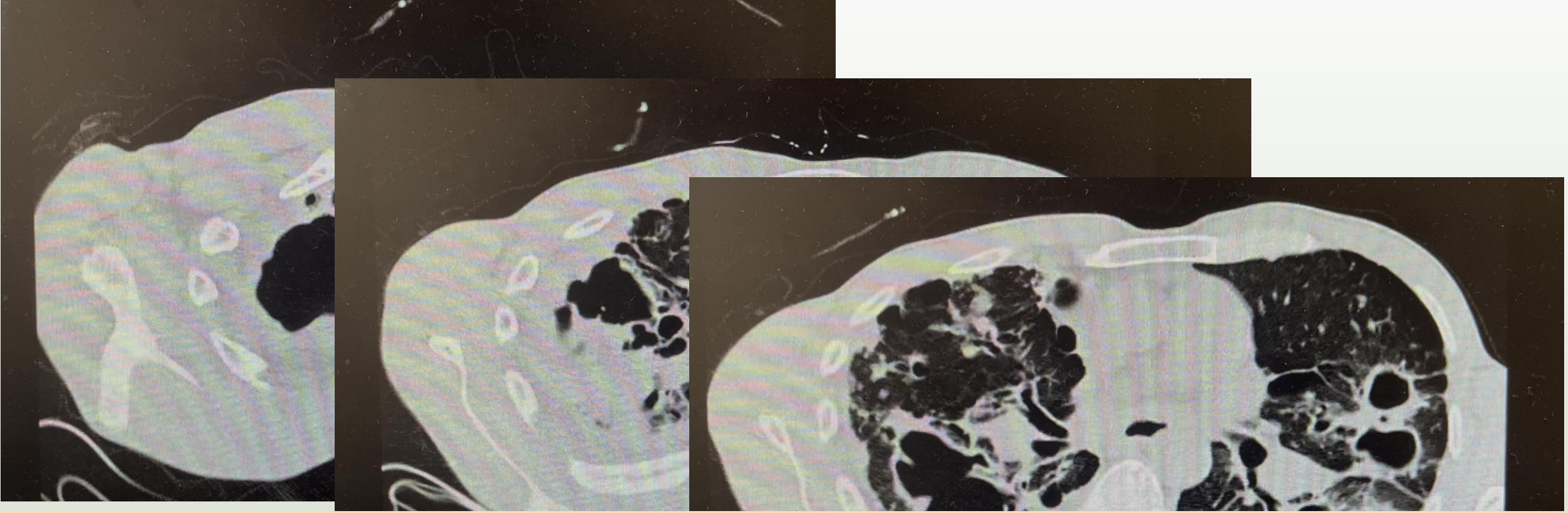


Tedavisi 3 aya tamamlanarak kesildi; bağışıklama önerildi ve takibe alındı.

Olgu 3

- 37 yaş erkek
- Kronik hastalık öyküsü yok
- Soygeçmişinde özellik yok
- 15 paket/yıl smoker

Başvurusundan önce 2 aydır olan nefes darlığı şikayeti ile dış merkezde tetkik edilmiş; **atipik mikobakteri** üremesi olan hasta takip ve tedavi için başvurdu.



Her iki akciğerde üst loblarda apekse yakın sağda büyüğü 46 mm, solda büyüğü 43 mm çapında **multipl kaviter lezyonlar, kaviter lezyonlar çevresinde yaygın atelektazi-konsolidasyon kompleksleri, parankimde yer yer bal peteği görünümleri** izlendi. Benzer görünümler her iki akciğer alt lob superior segmentlerde izlenmiş olup bu düzeylerde ve sol üst lob linguler segmentte **yaygın tomurcuklanmış ağaç görünümleri, sentriasiner mikronodüller ve parankimde dağınık yerleşimli milimetrik** sağda büyüğü alt lob superior segmentte 6x5 mm, solda büyüğü alt lob superior segmette 5x4 mm çapında nodüller izlendi.

Sağ alt lob anterior segmentte yamasal konsolidasyon alanları ve çevresinde yaygın tomurcuklanmış ağaç görünümleri izlendi.

Apikal kesimlerde sağda 9 mm, solda 8 mm derinliğinde **plevral mayii** izlendi.

Ayırıcı tanıda tüberküloz ve nekrotizan pnömoni yer almaktadır.

Beyaz küre: 13670/mm³ (N: 4000-10000)

Nötrofil: 11830/mm³ (N: 2000-7000)

Lenfosit: 930/mm³ (N: 800-4000)

Hemoglobin: 11.4 g/dL (N: 12-16)

Trombosit: 339000 (N:100000-400000)

CRP: 73 mg/dL (N: 0-5)

Prokalsitonin: 0.09 mcg/L (N:0-0.5)

HBsAg (-)

Anti-HIV (-)

Anti-HCV (-)

Glukoz: 112 mg/dL (N: 74-100)

Üre: 18.9 mg/dL (N: 17-43)

Kreatinin: 0.5 mg/dL (N: 0.67-1.17)

eGFR: 125 ml/dk (N: >60)

AST: 8 U/L (N: 0-50)

ALT: 13 U/L (N: 0-50)

T.bilirubin: 0.27 mg/dL (N:0-1.2)

-
- Balgam kültürü: Normal üst solunum yolu florası üredi.
 - Mikobakteri PCR: MTB DNA'sı saptanmadı. **Atipik mikobakteri DNA'sı saptandı.**
 - Mikobakteri kültürü: Pozitif**
 - ARB: Negatif

Atipik mikobakteri tiplendirme:

M. abscessus? M. bolletii? M. massiliense?

Antibiyotik duyarlılık testleri sonrasında;

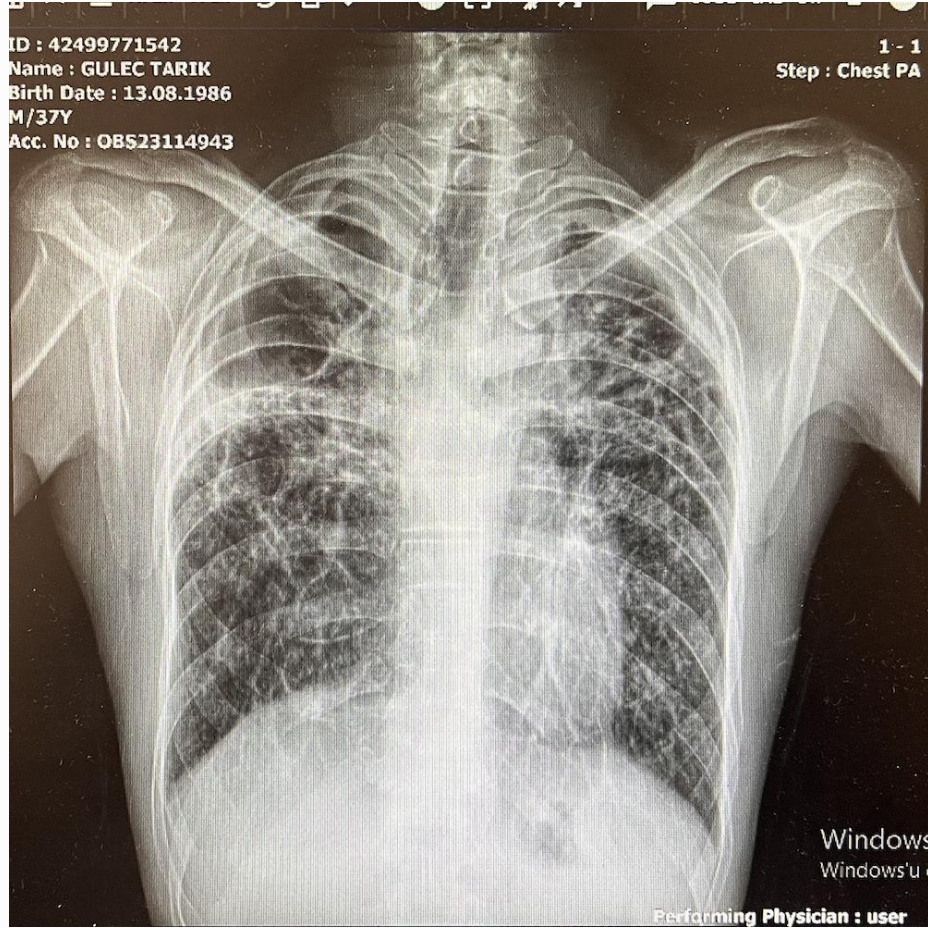
Klaritromisin 2x500 mg, Linezolid 2x600 mg, Amikasin 1x750 mg, Tigesiklin 2x50 mg tedavisi başlandı ve yatışı yapıldı.

Takibinin 2. ayında TBC servisine transfer edildi.

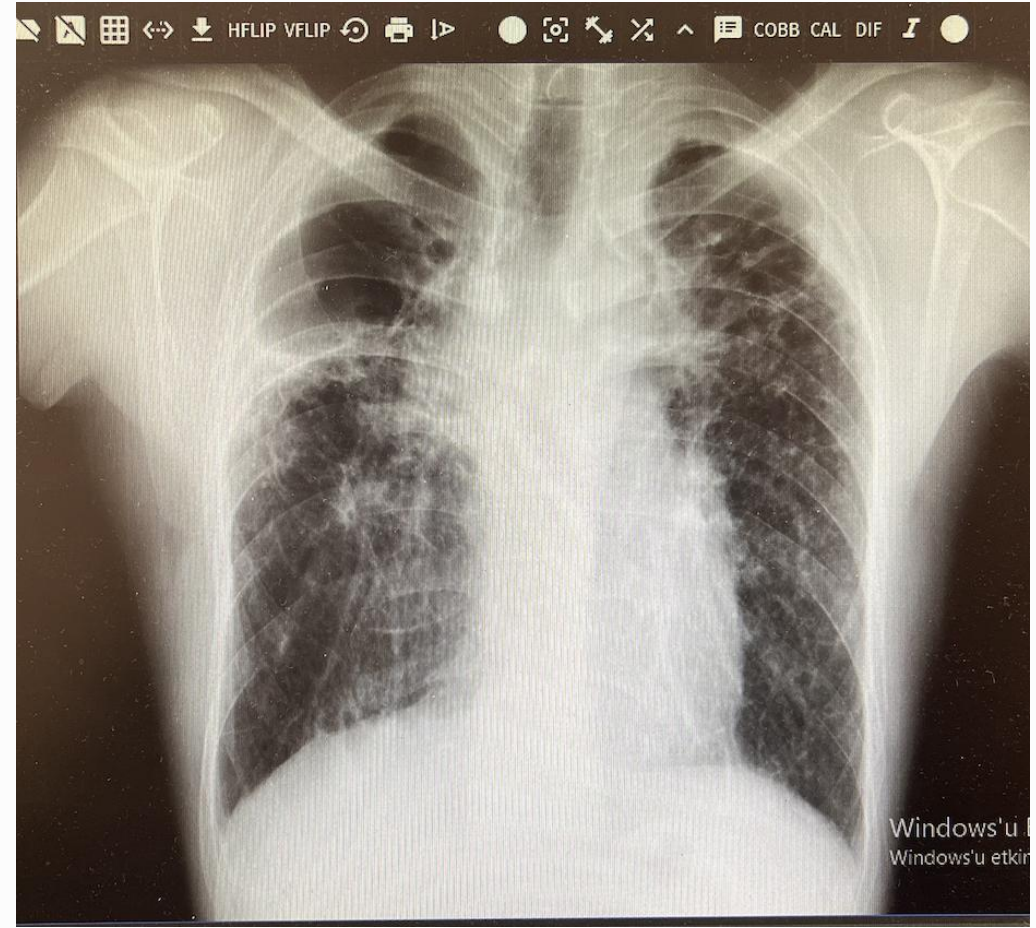
TBC servisinde 4 ay boyunca takip edilen olguda; ara ara görmede bulanıklık ve hafif döküntüler dışında belirgin yan etki gelişmedi.

Taburculuk planlanırken göz ve odyometri muayenesi doğal, EMG'de nöropati saptanmadı.

Kültürü ve PCR'ı negatifleşen hastanın idame tedavisi siprofloksasin 2x750 mg, linezolid 2x600 mg, klaritromisin 2x500 mg olarak düzenlendi.



Tedavinin 2. ayında görüntüleme



Tedavinin 9. ayı

Klinik ve radyolojik iyileşme izlenen, ARB ve kültür negatifleşen olgunun tedavisi 12 aya tamamlandı.

1 ay sonra...

Kilo kaybı, sağda inspirasyonla artan batıcı tarzda ağrı ve nefes darlığı şikayetleri ile yeniden başvurdu.



Ateş: 37,3 °C



TA: 110/80 mmHg



Oksijen
satürasyonu: %90



KTA: 110/dk

Beyaz küre: 14500/mm³

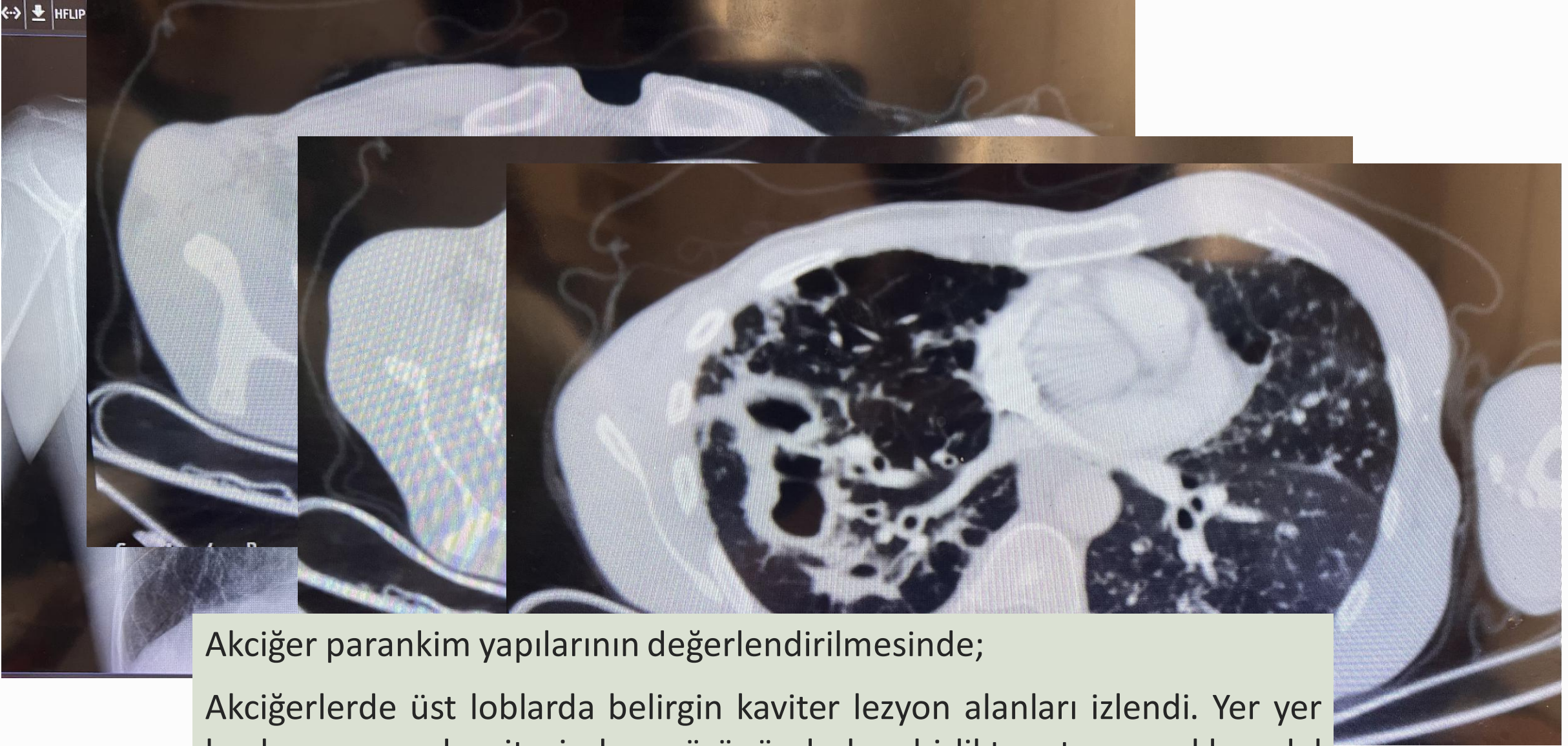
Nötrofil: 10890/mm³

Lenfosit: 1720/mm³

Hemoglobin: 14.3 g/dL

Trombosit: 370000/mm³

CRP: 98.5 mg/dL



Akciğer parankim yapılarının değerlendirilmesinde;

Akciğerlerde üst loblarda belirgin kaviter lezyon alanları izlendi. Yer yer buzlu cam dansitesinde görünümle birlikte tomurcuklu dal manzaraları da izlendi. Sağda 5 mm'ye varan plevral mayiler izlendi.

Tetkik amacıyla yatışı planlandı...

Balgam kültürü: Normal üst solunum yolu florası üredi.

Hemokültür: Üreme olmadı.

Mantar kültürü: Küf morfolojisinde mantar üredi.

Serum Galaktomannan Ag: 0.4 (N <0.5)

Lipozomal amfoterisin B ve ampisilin-sulbaktam tedavisi başlanan hasta için bronkoskopi planlandı.

Bronkoskopi raporu:

«Ana bronşta girişten itibaren yoğun sekresyon mevcuttu. Lavajla temizlendikten sonra ana bronş girişinden üst loba doğru *mukozalarda raylanma artışı, beyaz nekrotik mukozal kalınlaşmalar mevcut. Mukozaların fragil ve kanamaya meyilli olduğu görüldü.*

Her iki bronş sisteminden lavaj alındı. Sağ sekonder karinadan mukozal biyopsiler alındı.»

ARB, PCR, Mantar kültürü, Galaktomannan antijeni, sitoloji için örnek gönderildi.

Mikobakteri kültürü (BAL): Negatif
ARB (BAL): Negatif
Mikobakteri PCR (BAL): Negatif

Galaktomannan Antijeni (BAL): 41.47 (N: 0.05)

Akciğer sağ üst lob bronş biyopsi: Ülserasyon, iltihabi granülasyon dokusu

Akciğer bronş lavaj: *Aspergilloz ile uyumlu mantar hifaları*, polimorf nüveli lökositler, makrofajlar

Histokimyasal çalışmada: **PAS pozitif**

EZN negatif

GMS pozitif

Mevcut tetkikleri ile tedavisi vorikonazol 2x6 mg/kg sonrası vorikonazol 2x4 mg/kg olarak düzenlendi.

	Tedavinin 7. günü	Tedavi 1. ay – taburculuk öncesi
WBC	10408	8409
Nötrofil	8800	5920
Lenfosit	1400	1850
Hb	10.9	13.3
CRP	104 mg/dL	50.4 mg/dL
Prokalsitonin	0.67 mcg/L	0.14 mcg/L
Albumin	30.4 mg/dL	34.5 mg/dL

Taburculuk sonrası polikliniğe başvuran hasta; ara ara olan ışık yanma-sönme tarzı görme bozukluğu tariflemekte;

Göz muayanesinde patoloji saptanmayan olgunun tedavisi vorikonazol 2x100 mg olarak düzenlendi. 10 gün sonra kontrole çağırılarak doz arttırılması planlandı.

Organ system	Adverse effect
Special senses	Altered light perception Photophobia, blurred vision (<30%)
Cardiovascular system	QTc prolongation
Gastrointestinal disorders	Nausea, vomiting (<5%) Abdominal pain (<10%)
Endocrine system	Adrenal insufficiency (rare)
Liver and biliary system	Increased transaminases (<15%) Hepatitis (rare)
Central nervous system	Hallucinations, confusion (10%) Headache
Skin and appendages	Pruritis, rash (<10%) Photosensitivity (<2%)
Immunologic	Anaphylaxis reported
Maximum tolerated dose in clinical trials	800 mg/day (10 mg/kg/day)

III, Asma. (2011). Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infection and Drug Resistance*. 2011.

Antifungal tedavinin 3. ayında hastanın yakınmaları geriledi.

Ara ara hemoptizi ve öksürük şikayetleri mevcut.

Tedavinin 6 aya tamamlanması; BT ve bronkoskopi kontrolü planlandı.

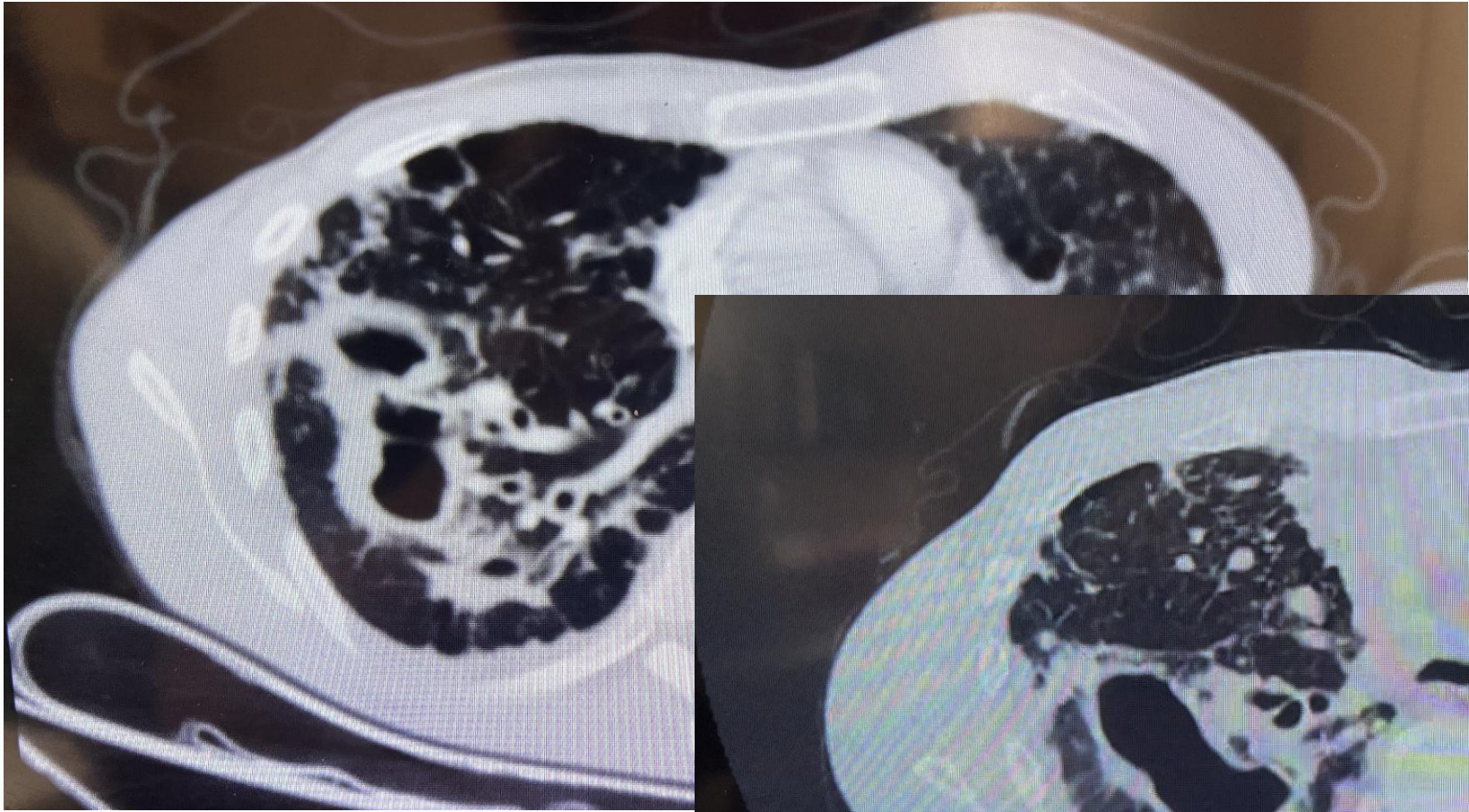
Tedavi bitimi öncesi – 6. ay kontrol

Yapılan bronkoskopide:

Üst solunum yolları doğal.

Her iki ana bronş girişinden itibaren yoğun sekresyon mevcut. Sekresyonlar lavajla temizlendikten sonra ana bronş girişinden üst loba doğru **mukozal raylanma artışı, beyaz nekrotik mukozal lezyonlar** mevcut.

Lavaj örneğinden ARB, TB PCR ve kültür, Nonspesifik kültür, GM, sitoloji gönderildi.



Antifungal tedavisi 6 aya tamamlanan hasta; pnömokok ve grip aşıları uygulanarak kontrole çağırıldı. Takibi hala devam etmekte...

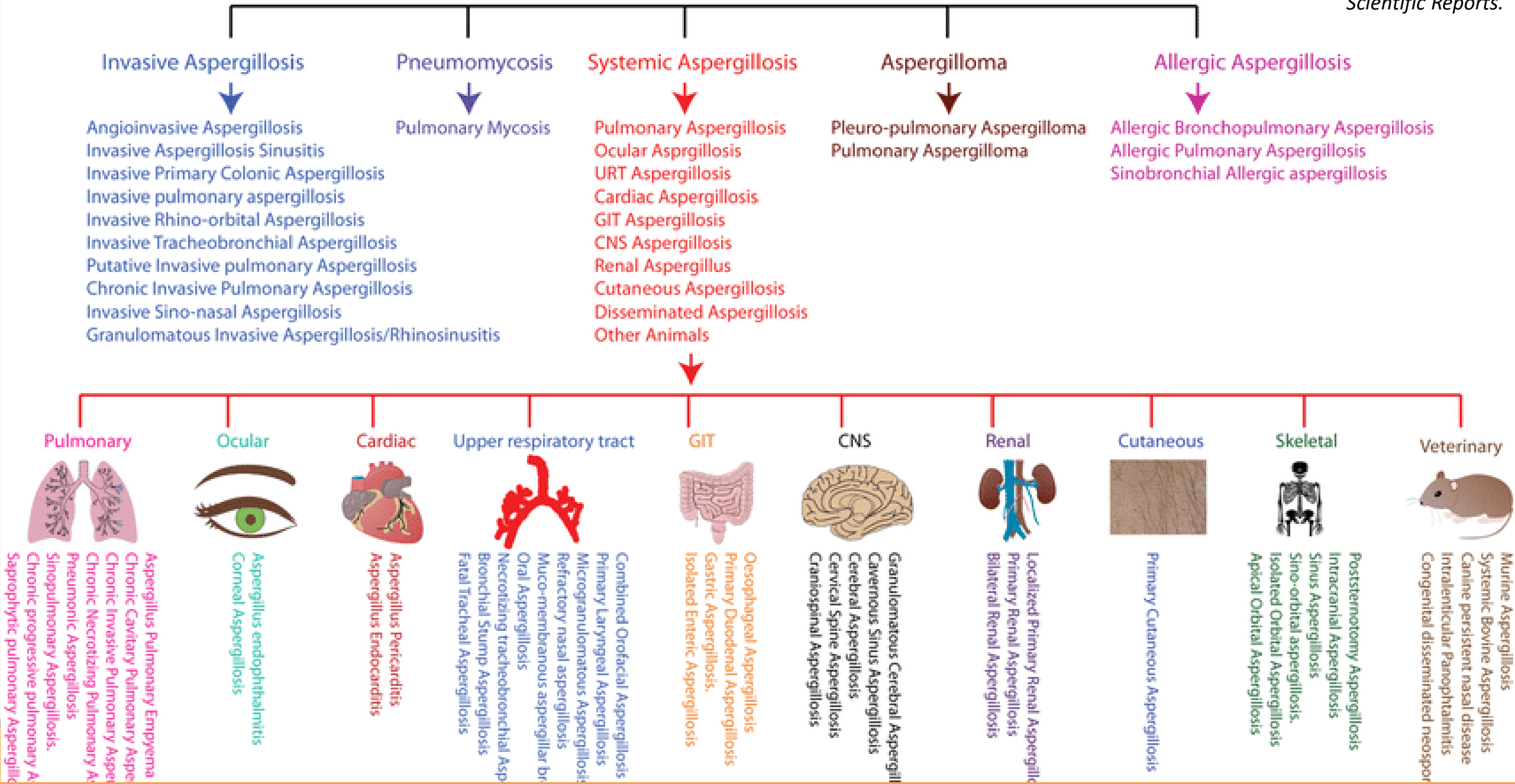
Table 3. WHO fungal priority pathogens list

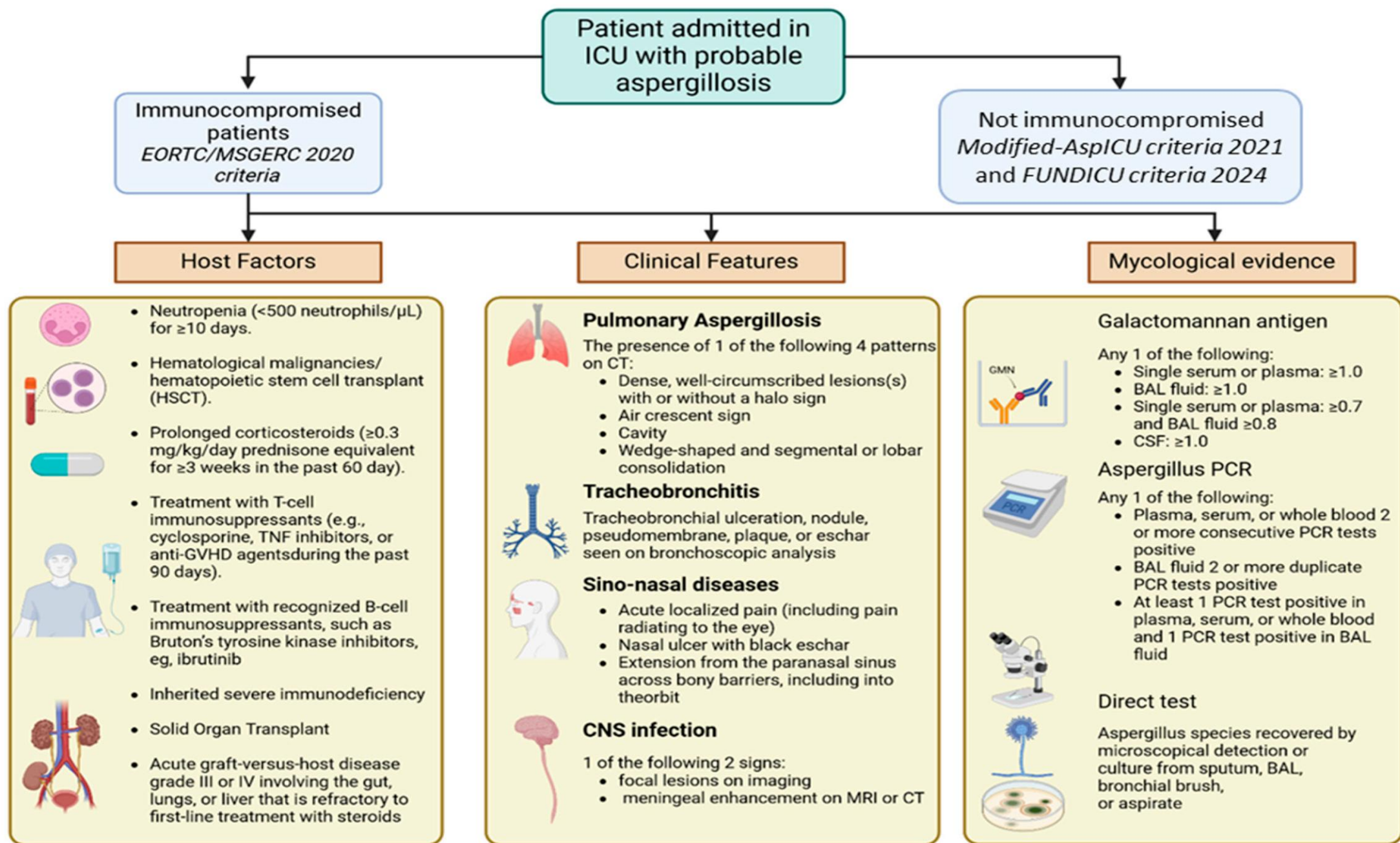
Critical group	High group	Medium group
 <i>Cryptococcus neoformans</i>	 <i>Nakaseomyces glabrata</i> (<i>Candida glabrata</i>)	 <i>Scedosporium</i> spp.
 <i>Candida auris</i>	 <i>Histoplasma</i> spp.	 <i>Lomentospora prolificans</i>
 <i>Aspergillus fumigatus</i>	 Eumycetoma causative agents	 <i>Coccidioides</i> spp.
 <i>Candida albicans</i>	 Mucorales	 <i>Pichia kudriavzevii</i> (<i>Candida krusei</i>)
	 <i>Fusarium</i> spp.	 <i>Cryptococcus gattii</i>
	 <i>Candida tropicalis</i>	 <i>Talaromyces marneffeii</i>
	 <i>Candida parapsilosis</i>	 <i>Pneumocystis jirovecii</i>
		 <i>Paracoccidioides</i> spp.

- En sık *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus*
- Klinik tablolar **alerjik reaksiyon, hava yolu veya akciğer invazyonu, kutanöz enfeksiyon** ya da **ekstrapulmoner yayılım** nedeniyle
- *Aspergillus* türleri doğada yaygın olarak bulunur ve **enfektif konidiaların inhalasyonu sık görülen bir olaydır.** Ancak, **doku invazyonu nadirdir** ve genellikle **hematolojik maligniteler için uygulanan tedaviler** ya da **hematopoetik kök hücre veya solid organ transplantasyonu** ile ilişkili **immünsüpresyon** durumlarında ortaya çıkar.

Aspergillosis

Aspergillus Secondary Metabolite Database, a resource to understand the Secondary metabolome of Aspergillus genus. Scientific Reports.





Risk Faktörleri

Derin ve uzamış nötropeni ($<500/\text{mm}^3$, >10 gün)

Hematolojik malignite, hematopoietik kök hücre nakli

Hücresel immün yanıtı baskılayan ilaçlar ve hastalıklar (Solid organ nakli sonrası immünsupresyon, otoimmün hastalıklar)

Uzamış yoğun bakım yatışı (Influenza, COVID-19, RSV)

Kronik granülomatöz hastalık

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Hematolojik hastalığı olmayan popülasyonda risk faktörleri:

Solid organ transplant alıcıları (en yüksek risk akciğer nakli)

SOT alıcılarında eşlik eden CMV enfeksiyonu/hastalığı -> Kalp, akciğer ve karaciğer nakli

SOT alıcılarında renal replasman tedavisi

AIDS (CD_{4+} T lenfosit <50)

Karaciğer yetmezliği, siroz

Hematolojik olgularda spesifik risk faktörleri:

Refrakter veya relaps akut lösemide indüksiyon dönemi

Allojenik KHN > Otolog KHN

Akut graft-versus-host hastalığı

Tanısal Yaklaşım



Kültürde *Aspergillus* spp üremesi ve histopatolojik incelemede dokuda hifaların görülmesi invaziv aspergilloz için kesin tanı



Ancak biyopsi her zaman mümkün değil



Daha az invaziv yöntemler: Serum biyomarkerları (galaktomannan, beta-D-glukan, NAAT), balgam ve lavaj örnekleri (Fungal boyama, kültür, BAL galaktomannan ve PCR gibi)

Direkt mikroskopik inceleme:

%10-15 KOH + kalkoflor beyazı ile boyama

Gomorri metanamin (GMS)

Septalı, düzgün, dar açı ile dallanan hifler

Kültür:

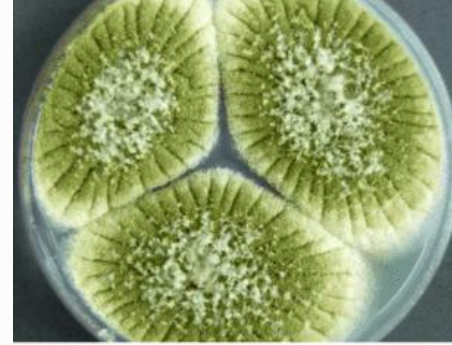
Mikroskopik inceleme ve kültürün sensitivitesi düşük

Hızlı üreyen küf, 1-3 gün inkübasyon (Uzun süreli inkübasyon sonrası üreme kontaminasyon lehine)

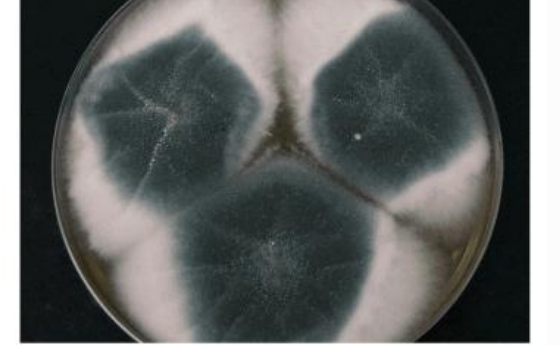
Histopatoloji:

GMS, PAS

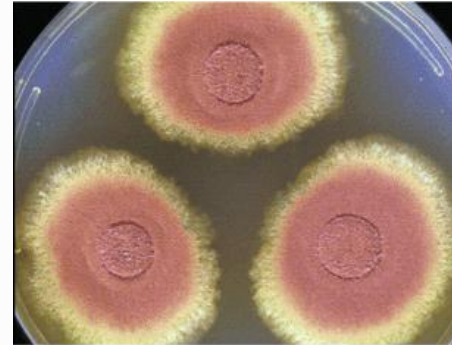
Doku invazyonu, anjiyoinvazyon, hemorajik nekroz



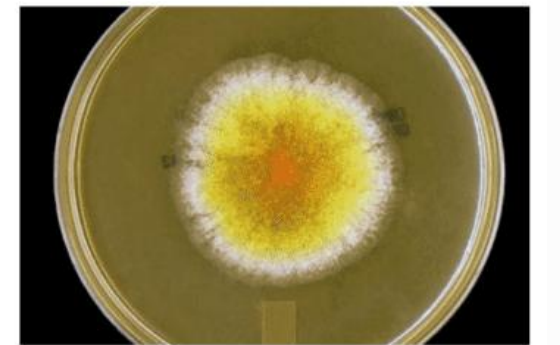
Aspergillus flavus



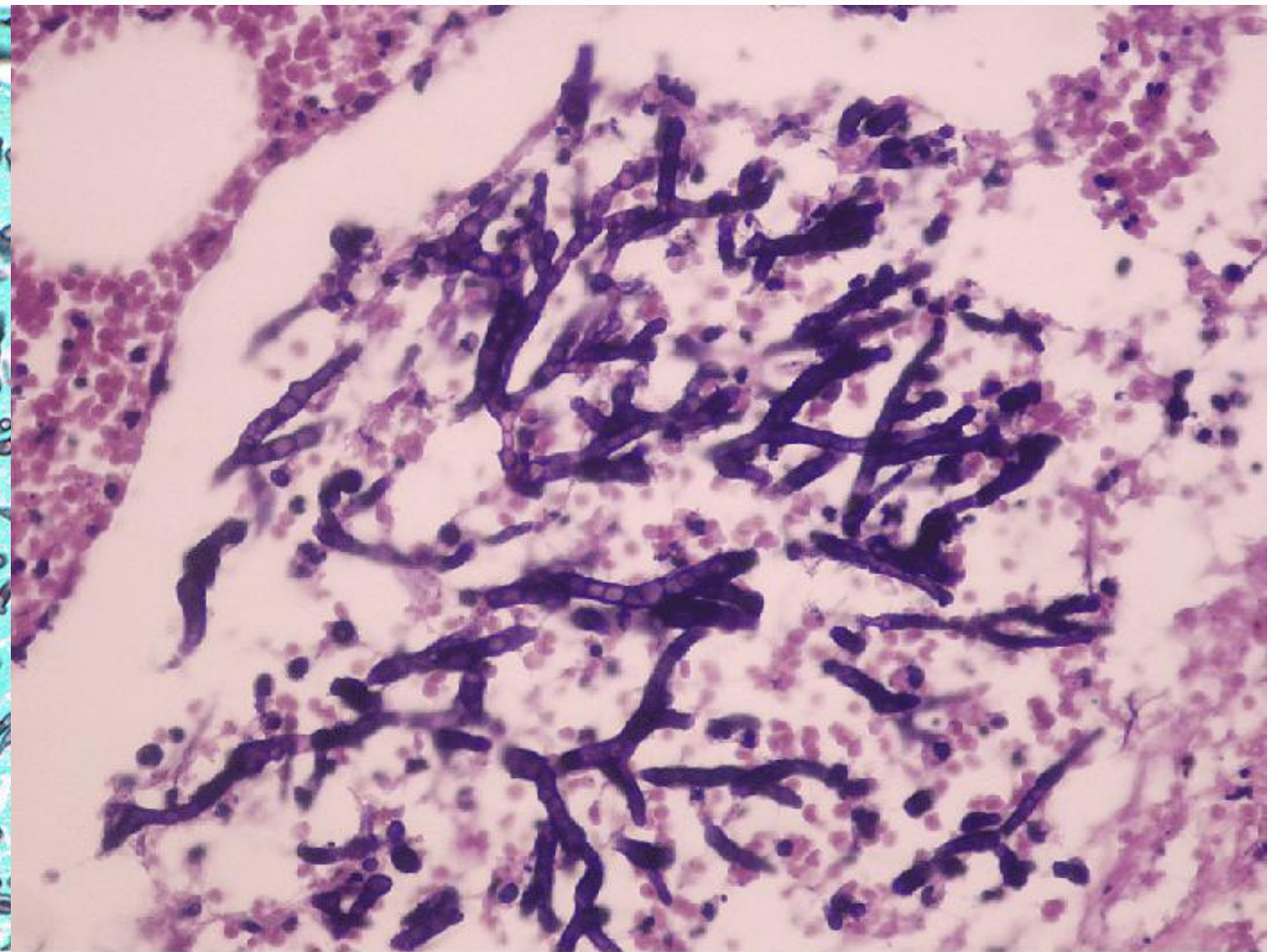
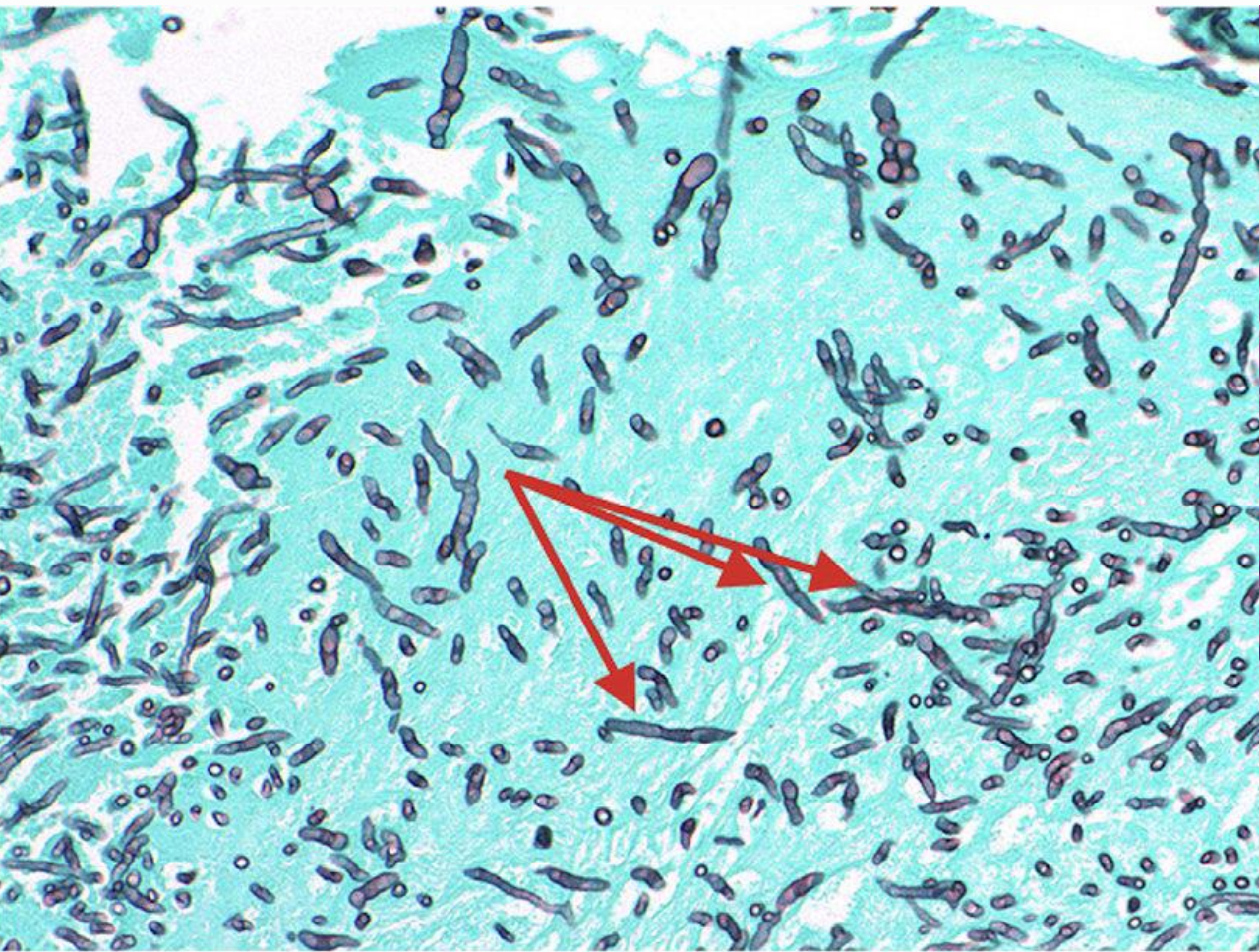
Aspergillus fumigatus



Aspergillus terreus



Aspergillus glaucus



Fitzpatrick, Robert & Botros, Mina & Dolan, Bryan & Harrington, Colleen & Aurigemma, Gerard & Bai, Shi. (2021). Mitral Valve Aspergilloma in an Immunocompromised Patient with Recurrent Cerebrovascular Accidents

Ozkaya-Parlakay, Aslinur & Özer Bekmez, Buse & Kara, Ateş & Kuskonmaz, Baris & Akcoren, Zuhale & Arikan-Dagli, Sevtap & Oguz, Berna. (2013).

Galaktomannan Antijeni: *Aspergillus* hücre duvarını oluşturan majör polisakkarit, özellikle hiflerin doku invazyonu sırasında salınır. Testin performansı hasta grubundan, antifungal kullanımından, örnek alınan bölgeden etkilenebilir.

Beta-D-glukan: Çoğu mantarın hücre duvarında bulunur; *Candida*, *Pneumocystis* sp.
Yalancı pozitiflik: Hemodiyaliz, IVIG, albümin...

PCR: Serum, plazma, BAL ve diğer örneklerden çalışılabilir. Diğer biyomarkerlarda olduğu gibi, iki ardışık pozitif sonuç tanısal olarak daha anlamlı. Bazı PCR temelli testler antifungal dirençle ilgili mutasyonları da saptar.

Kanıtlanmış İnvaziv Fungal Hastalık

Fungus	Microscopic Analysis: Sterile Material	Culture: Sterile Material	Blood	Serology	Tissue Nucleic Acid Diagnosis
Molds ^a	Histopathologic, cytopathologic, or direct microscopic examination ^b of a specimen obtained by needle aspiration or biopsy in which hyphae or melanized yeast-like forms are seen accompanied by evidence of associated tissue damage	Recovery of a hyaline or pigmented mold by culture of a specimen obtained by a sterile procedure from a normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with an infectious disease process, excluding BAL fluid, a paranasal or mastoid sinus cavity specimen, and urine	Blood culture that yields a mold ^c (eg, <i>Fusarium</i> species) in the context of a compatible infectious disease process	Not applicable	Amplification of fungal DNA by PCR combined with DNA sequencing when molds are seen in formalin-fixed paraffin-embedded tissue

Mikroskopik analiz	Kültür	Kan	Seroloji	Doku Nükleik Asit Testleri
Histopatolojik, sitopatolojik, direkt mikroskopik incelemede hifa formu ve eşlik eden doku hasarı	Normal şartlarda steril bölgeden veya enfektif odaktan alınan örnekte üreme (BAL, paranasal sinüs kavitesi, idrar dışında)	Kan kültüründe küf üremesi (ör. <i>Fusarium</i> spp.) * *Kan kültüründe <i>Aspergillus</i> spp. üremesi nadiren endovasküler hastalık lehine	Kullanımı yok.	PCR ile Fungal DNA amplifikasyonu ve fikse edilmiş doku örneklerinde DNA sekanslama

^aIdentification of fungal structures. Whenever possible, wet mounts of specimens from non-related to invasive fungal disease should be stained with a fluorescent dye (eg, calcofluor or bluishpiron).

Olası İnvaziv Fungal Hastalık

1) Konağa ait faktörler:

- Yakın zamanda nötropeni atağı ($<0.5 \times 10^9$ nötrofil/L)
- Hematolojik malignite
- Allojenik KHN alıcısı
- Solid organ nakli alıcısı
- Kortikosteroid kullanımı (>0.3 mg/kg >3 hafta)
- T hücre fonksiyonunu bozan tedaviler (TNF-alfa inh, kalsinörin inh)
- B hücre fonksiyonunu bozan tedaviler (Tirozin kinaz inh)
- Kalıtsal immünyetmezlik (kronik granülomatöz hst, STAT-3 eksikliği)
- Akut graft-versus-host hastalığı

2) Klinik bulgular:

Pulmoner aspergilloz

- BT bulguları*: Sınırları belirgin round lezyon (halo işareti eşlik edebilir), hava-hilal bulgusu, kavite, kama şekilli konsolidasyon

Trakeobronşit

- Trakeobronkeal ülserasyon, nodül, plak, eskar

Sino-nazal hastalık

- Akut lokalize ağrı
- Nazal ülser/eskar, komşu doku invazyonu

MSS enfeksiyonu

- Görüntülemelerde fokal lezyon
- MR/BT'de meningeal tutulum

3) Mikolojik kanıt

- Balgam, BAL, bronş aspiratında ***Aspergillus***, *Fusarium* sp., Mucorales üremesi
- Balgam, BAL, aspirat örneklerinin mikroskopik incelemesinde fungal elementler

Aspergilloz'a özgü

Galaktomannan antijeni (plazma, serum, BAL, BOS)

- Tek serum örneğinde ≥ 1.0
- BAL sıvısı ≥ 1.0
- Tek serum örneği ≥ 0.7 ve BAL sıvısı ≥ 0.8
- BOS ≥ 1.0

Aspergillus PCR: İki ardışık örnekte PCR pozitifliği

Kültürde *Aspergillus* üremesi

Antifungal Tedaviler

Polyenler	Lipozomal amfoterisin B	1x3-5 mg/kg (iv)	Triazollerden sonra ikinci seçenek, azol direnci yüksek olan bölgelerde ilk seçenek	BFT ve elektrolit takibi
Triazoller	İtrakonazol	1-2x200 mg (iv/po)	Kronik Pulmoner Aspergilloz	- Karaciğer fonksiyon testlerinin takibi (ALT, AST, ALP, GGT, Bilirubin) - EKG takibi (QT aralığı, öz. Vorikonazol) - İlaç-ilaç etkileşimleri (öz. Vorikonazol)
	Vorikonazol	2x6 mg/kg (iv) 2x200-400 mg (po)	Invazif Pulmoner Aspergilloz (ilk seçenek) KPA	
	Posakonazol	2x300 mg (po/iv) 3x200 mg (süsp)	IPA (profilaksi/tedavi), KPA	
	Isavukonazol	3x200 mg (po)	IPA, KPA	
Ekinokandinler	Kaspofungin	1x70 mg, 1x50 mg idame (iv)	Monoterapi olarak üçüncü seçenek Triazollerle kombinasyon tedavisi ciddi vakalarda veya azol-dirençli <i>A.fumigatus</i>	
	Anidulafungin	1x200 mg, 1x100 mg idame (iv)		
	Mikafungin	1x100 mg (iv)		

Therapy of Invasive Aspergillosis



Present

#1

First Line

Voriconazole/
Isavuconazole



Alternative

LAmB

Posaconazole



Salvage°

LAmB ± Echinocandin

Azole ± Echinocandin

Future drug options



Monotherapy

Fosmanogepix
Olorofim



Combination approaches

Fosmanogepix/ Ibrexafungerp
+ LAmB

Rezafungin/ Ibrexafungerp/ Opelconazole
+ m.a. antifungal

Opelconazole + LAmB/ fosmanogepix/
olorofim/ echinocandin/ ibrexafungerp



Oral step-down options

Fosmanogepix
Olorofim



Salvage

Azole + opelconazole
LAmB + opelconazole

Fosmanogepix/ olorofim/ ibrexafungerp
+ opelconazole

Immunotherapy - potential approaches



Cellular

Ex vivo stimulation of CD4+ T-cells

CAR CD8+ cells with artificial
Aspergillus specific receptor



Humoral

(anti-)cytokines: rIFN-γ, anakinra...

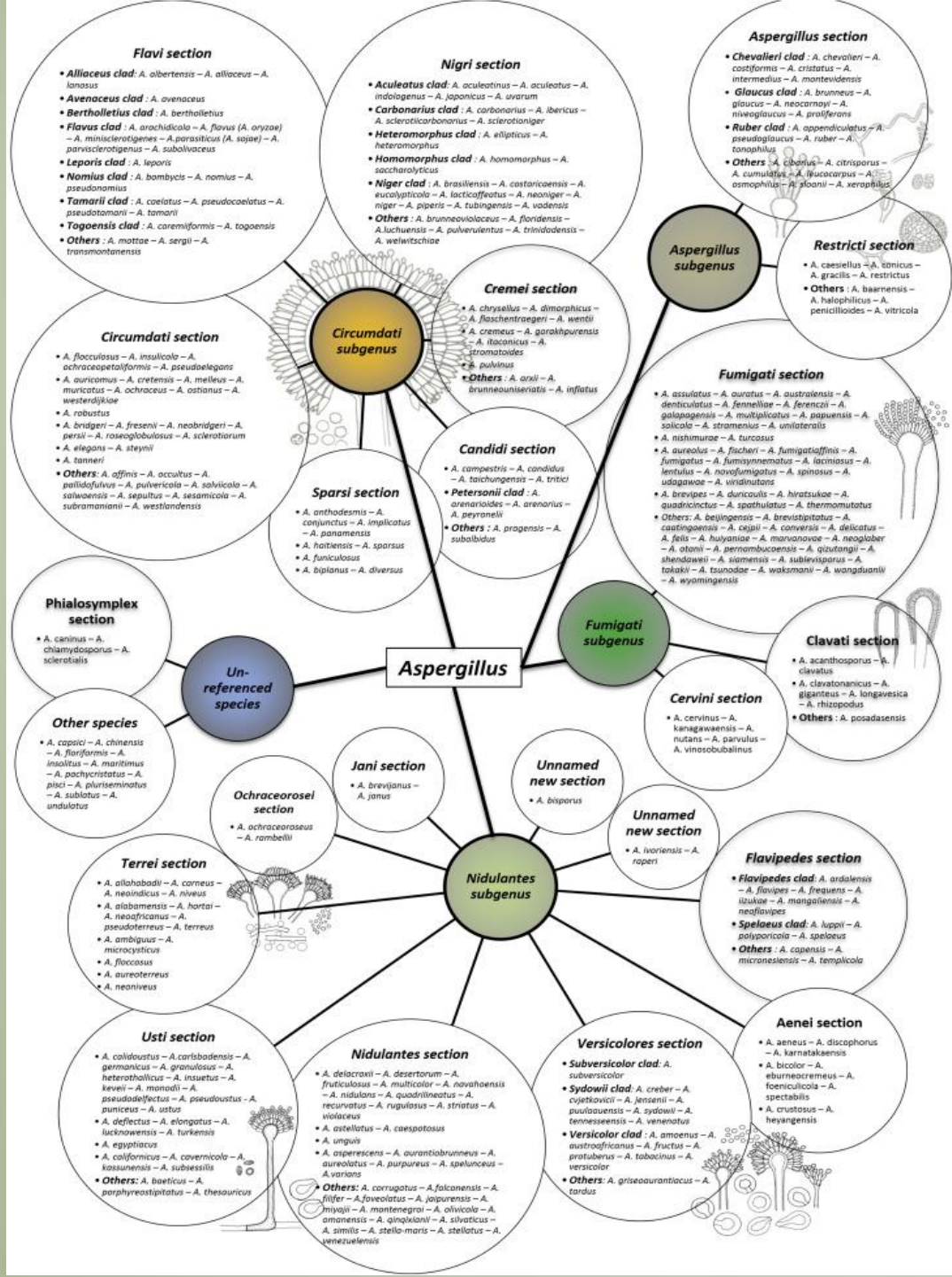
Checkpoint inhibitors - anti-PD1

natural anti-*Aspergillus* antibodies*



Vaccination

Encouraging results in
immunocompromised mice



Gelecek tedaviler:

- **Orotomid (olorofim)** – Dihidroorotat dehidrojenaz enzimini inhibe eder. Azol-dirençli suşlar ve DTR kriptik türlere karşı aktivitesi iyi
- **Fosmanogepix** – Fungal hücre zarı ve duvarının mukozal ve epitelial hücrelere bağlanmasını engeller.
- **İbrexafungerp** – Oral glukan sentez inhibitörü (Ekinokandinlere benzer)
- **Opelkonazol** – İnhalasyon yolula, parenteral azoller ile kombinasyon
- **Rezafungin** – İkinci jenerasyon ekinokandin, yarılanma ömrü ve yan etki profili

Teşekkürler...