

İnvaziv Pulmoner Aspergilloz Şüpheli Hastalarda Galaktomannan ve Beta Glukan Antijen Testlerinin Karşılaştırılması

Comparison of the Results of Galactomannan and Beta Glucan Antigen Tests in the Suspicion of Invasive Pulmonary Aspergillosis

Tuğba ÇUHADAR¹(ID), Ayşe KALKANCI¹(ID), Özlem TUNÇCAN GÜZEL²(ID), Zeynep Arzu YEĞİN³(ID), Zübeyde Nur ÖZKURT³(ID), Nurdan KÖKTÜRK⁴(ID), Münci YAĞCI³(ID)

¹ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Türkiye.

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

² Gazi University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases, Ankara, Türkiye.

³ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara.

³ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Ankara, Türkiye.

⁴ Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Gazi University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Ankara, Türkiye.

*Bu çalışma ilk yazarın tıpta uzmanlık tezi olarak yapılmış olup, 16-20 Kasım 2022 tarihinde Antalya'da düzenlenen XL. Uluslararası Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Makale Atfı: Çuhadar T, Kalkancı A, Tunçcan Güzel Ö, YeğİN ZA, Özkurt ZN ve ark. İnvaziv pulmoner aspergilloz şüpheli hastalarda galaktomannan ve beta glukan antijen testlerinin karşılaştırılması. Mikrobiyol Bul 2023;57(2):274-282.

ÖZ

Fırsatçı mantar enfeksiyonları, immün sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. İnvaziv aspergilloz (İA) yıllık ~ 250 000 olgu ile bu enfeksiyonlar içinde önemli bir yere sahiptir. İA'ya bağlı ölüm oranlarının düşürülmesi hastalığın erken tanı ve tedavisi ile mümkündür. Mikroskopik incelemede duyarlılığın düşük olması, kültür üremelerinin zaman alması ve kolonizasyon/enfeksiyon ayrımındaki zorluklar nedeniyle İA tanısında sıklıkla serolojik yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmada galaktomannan ve beta glukan testlerinin invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) enfeksiyonlarındaki tanısallık performanslarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde İPA şüphesi ile takip edilen 60 hasta dahil edilmiştir. Hastaların klinik sınıflandırması revize Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavi Topluluğu/Mantar Çalışma Grubu [The European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group (EORTC/MSG)] kriterlerine göre yapılmış, 10 hasta yüksek olasılıklı İPA, 20 hasta düşük olasılıklı invaziv fungal hastalık (İFH) olarak tanımlanmıştır. Hastalara ait demografik veriler ve çeşitli risk faktörleri kaydedilmiştir. Yüz otuz serum ve dokuz bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı örneği Platelia™ *Aspergillus* Ag (Bio-Rad, Fransa), Dynamiker *Aspergillus* Galaktomannan ve Dynamiker Fungus (1-3)-beta-D-Glukan (Dynamiker, Çin) kitleri ile çalışılmıştır. Duyarlılık ve özgüllük değerleri Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylı Platelia™ *Aspergillus*

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Ayşe Kalkancı, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06500, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 202 4629, **E-posta (E-mail):** kalkanci@gazi.edu.tr

Ag testine göre belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre İPA gelişimindeki en önemli risk faktörlerinin steroid ve immünomodülatör ilaç kullanımı olduğu saptanmıştır. Galaktomannan testinin duyarlılığı İPA grubunda %77.8, özgüllüğü %96.7; beta glukan testinin duyarlılığı %61.1, özgüllüğü %92.6 olarak bulunmuştur. İPA grubunda, iki test birlikte değerlendirildiğinde duyarlılığın %83.3'e yükseldiği, özgüllüğün ise %89.3'e düştüğü tespit edilmiştir. Galaktomannan ve beta-glukan testlerinin birlikte kullanılması tanısal duyarlılığı arttırmaktadır. Uzun süreli nötropeni varlığı İA için önemli bir risk faktörü olmakla birlikte nötropenik olmayan hastalarda steroid ve immünomodülatör ilaç kullanımı akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: *İnvaziv aspergilloz; Aspergillus; galaktomannan; beta glukan.*

ABSTRACT

Opportunistic fungal infections are an important cause of morbidity and mortality in immunocompromised patients. Invasive aspergillosis (IA) has an important place among these infections with ~ 250.000 cases annually. Reducing the mortality rate due to invasive aspergillosis is possible with early diagnosis and treatment of the disease. Because of the low sensitivity in microscopic examination, the time consuming of culture growth, and the difficulties in distinguishing colonization/infection, serological methods are frequently used in the diagnosis of invasive aspergillosis. The aim of this study was to determine the diagnostic performance of galactomannan and beta glucan tests for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis (IPA). Sixty patients, followed up with the suspicion of invasive pulmonary aspergillosis in Gazi University Hospital were included in the study. The clinical classification of the patients was made according to the revised European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group (EORTC/MSG) criteria. A total of 10 patients were classified as probable invasive aspergillosis and 20 patients were classified as possible invasive fungal disease. Demographic data of the patients and various risk factors were recorded. One hundred and thirty serum and nine bronchoalveolar lavage (BAL) fluid samples were studied with Platelia™ *Aspergillus* Ag (Bio-Rad, France), Dynamiker *Aspergillus* Galactomannan and Dynamiker Fungus (1-3)-beta-D-Glucan (Dynamiker, China) kits. Sensitivity and specificity values were calculated according to U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved Platelia™ *Aspergillus* Ag test. According to this study, the most important risk factors in the development of IPA were the use of steroids and immunomodulatory drugs. The sensitivity of the galactomannan test in the probable group was 77.8%, the specificity was 96.7%, the sensitivity of the beta glucan test was 61.1%, and the specificity was 92.6%. When these two tests were evaluated together, it was observed that the sensitivity in the probable group increased to 83.3% and the specificity decreased to 89.3%. The combined use of galactomannan and beta glucan tests increases the diagnostic sensitivity. Although the presence of prolonged neutropenia is an important risk factor for IA, the use of steroids and immunomodulatory drugs should be kept in mind in non-neutropenic patients.

Keywords: *Invasive aspergillosis; Aspergillus; galactomannan; beta glucan.*

GİRİŞ

İnvaziv aspergilloz (İA) risk altındaki hastalarda yüksek morbidite ve mortaliteye sahip fırsatçı mantar enfeksiyonudur. Hastalığın erken tanı ve tedavisi hastaların hayatta kalma sürelerini ve yaşam kalitelerini arttırmaktadır. İA tanısında standart yaklaşım mantarın dokudan izolasyonu ve kültür ve/veya mikroskopi ile mantar varlığının gösterilmesidir. Ancak doku örneği alınmasında yaşanan zorluklar, kültür işlemlerinin uzun sürmesi, mikroskopik incelemelerde duyarlılığın düşük olması gibi nedenlerden ötürü tanıda öncelikli olarak serolojik yöntemler kullanılmaktadır¹.

Yüksek riskli hasta grubunda İA'nın hızlı tanısı ve antifungal tedavinin erken başlamasında serolojik testler önemli bir role sahiptir. Risk altındaki hastaların taranmasında

sıklıkla galaktomannan (GM) antijeni kullanılmakla birlikte test sonuçlarının değişken olması ek tanı testlerinin kullanımını gündeme getirmiştir.

(1-3)-beta-D-Glukan (BG) birçok patojen mantar türünün duvar yapısında bulunan suda çözünebilir polisakkarit yapıda bir antijendir. *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Saccharomyces*, *Acremonium* ve *Pneumocystis jirovecii*'nin neden olduğu invaziv mantar enfeksiyonlarının tanısında panfungal bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. BG testi, GM antijen testi ile birlikte İA tanısı için kullanılan kılavuzlardaki yerini almıştır^{1,2}.

Bu çalışmada, Dynamiker *Aspergillus* Galaktomannan ve Dynamiker Fungus (1-3)-beta-D-Glukan testlerinin invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) enfeksiyonlarındaki tanısal performanslarını uzun süredir kullanımda olan Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [U.S. Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylı *Aspergillus* Galaktomannan ELISA testi (BioRad, ABD) ile karşılaştırmalı olarak belirlemek amaçlanmıştır.

Çalışmanın hipotezi, GM ve BG testlerinin İA enfeksiyonlarının tanısında kullanılabilirliği.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Tarih: 19.01.2017 ve Karar No: 77082166-604-01.02).

Hasta Seçimi

Aralık 2018-Mayıs 2019 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kemik iliği transplantasyon ünitesi, hematoloji, iç hastalıkları ve göğüs hastalıkları servislerinde takip edilen 18 yaşından büyük, 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalara ait yaş, cinsiyet, altta yatan hastalıklar, profilaktik küf etkili antifungal alıp almadığı, kültür sonuçları ve laboratuvar bulguları kaydedildi.

Hastaların klinik sınıflandırması yenilenen Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavi Topuluğu Mantar Çalışma Grubu [European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)] kriterlerine² göre, 'kanıtlanmış', 'yüksek olasılıklı' ve 'düşük olasılıklı' olmak üzere üç gruba ayrıldı. Konak faktörleri, klinik ve mikolojik kriterlerin her birinden en az bir kriterin bulunduğu olgular "yüksek olasılıklı (probable)" grubuna; konak faktörleri ve klinik kriterlere sahip olup, mikolojik kriterlerin bulunmadığı olgular ise "düşük olasılıklı (possible)" mantar enfeksiyonu tanısı alan hastalar grubuna ayrıldı. Kriterleri karşılamayan hastalar ise 'kontrol' grubunu oluşturdu. Mikolojik kriter olarak FDA onaylı Platelia™ *Aspergillus* Ag testi ve kültür sonucu kullanıldı. GM-referansı olarak kullanılan antijen testi ile pozitif sonuç alınıp, klinik ve radyolojik olarak uyumsuz olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Serum örnekleri klinik tanı varsa alındı. Tüm serum örnekleri aynı hafta içinde, eş zamanlı olarak çalışıldı.

Galaktomannan ve Beta Glukan Testleri

Altmış hastaya ait 130 serum ve dokuz bronko alveoler lavaj (BAL) sıvısı örneği GM-referansı olarak kullanılan "Platelia™ *Aspergillus* Ag (Bio-Rad, Fransa)", GM-1 testi ola-

rak kullanılan “Dynamiker *Aspergillus* Galaktomannan (Dynamiker, Çin)” ve BG olarak kullanılan “Dynamiker Fungus (1-3)-beta-D-Glukan (Dynamiker, Çin)” kitleri ile üretici önerileri doğrultusunda çalışıldı. Kitlerde pozitif sonuç için eşik değer GM-referans testinde ≥ 0.5 optik dansite indeksi (ODİ) (serum, BAL); GM-1 testinde ≥ 0.5 ODİ (serum), ≥ 1.0 ODİ (BAL); BG testinde > 95 pg/mL (serum, BAL) olarak kabul edildi. BG testinde $70 \text{ pg/mL} \leq x \leq 95 \text{ pg/mL}$ belirsiz sonuç olarak değerlendirildi. Tüm testler eş zamanlı çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS)”, Windows için sürüm 23.0 (SPSS Inc. Chicago, ABD) bilgisayar paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunuldu. Bağımsız grupların kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. GM-1 ve BG testleri için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değer (PPD, NPD) hesaplanması GM-referans testine göre yapıldı. Testler arası uyuma Kappa (κ) değeri hesaplanarak bakıldı ($\kappa = 0.81-1.00$ mükemmel uyum; $\kappa = 0.61-0.80$ iyi derecede uyum; $\kappa = 0.41-0.60$ orta derecede uyum; $\kappa = 0.21-0.40$ orta-az derecede uyum; $\kappa = 0.01-0.20$ az uyum/nere-deyse uyum yok)³. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

EORTC/MSG revize kriterlerine göre 60 hastanın 10’u yüksek olasılıklı invaziv pulmoner aspergilloz (İPA), 20’si mikrobiyolojik kanıt bulunmadığından, düşük olasılıklı invaziv fungal hastalık (İFH) olarak tanımlanmış, İPA ve/veya İFH olmayan 30 hasta ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Kanıtlanmış (proven) İPA tanısı alan hasta bulunmamaktadır. İPA grubunda üç (%30) hasta, İFH grubunda üç (%15) hasta küf aktif antifungal profilaksi almış iken, kontrol grubunda bu sayı 13 (%43.3) olarak kayıt edilmiştir.

Çalışmamıza 35 erkek ve 25 kadın hasta dahil edilmiştir. Yüksek olasılıklı İPA grubuna ait hastaların yaş ortalaması 63.13 ± 6.36 , düşük olasılıklı İFH grubuna dahil olanların yaş ortalaması 50.13 ± 15.05 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 60 hastanın 51 (%85)’inin altta yatan bir hematolojik maligniteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Yüksek olasılıklı İPA grubuna bakıldığında en sık altta yatan hastalığın multipl miyeloma (MM) (%30) olduğu gözlenmiştir (Tablo I). Hasta gruplarına ait çeşitli risk faktörleri Tablo II’de verilmiştir.

Kültür işlemleri sonucunda İPA grubunda üç hastaya ait toplam beş klinik örnekte *Aspergillus* üremesi olmuştur. ETA ve bir BAL örneğinde *A.fumigati* kompleks ($n = 2$), BAL örneğinde *A.flavi* kompleks ($n = 1$), BAL örneğinde ($n = 2$) ise *Aspergillus* cins düzeyinde tanımlanan küf üremesi olmuştur. Üreme olan klinik örneklerin ETA ve BAL sıvısı [ETA ($n = 3$), BAL sıvısı ($n = 2$)] oldukları görülmüştür. İFH grubunda üreme sonucu pozitif olan hasta gözlenmemiştir.

Tablo I. Hasta Gruplarına Ait Altta Yatan Hastalıklar

Altta Yatan Hastalık	Yüksek Olasılıklı İPA n (%)	Düşük Olasılıklı İFH n (%)	Kontrol Grubu n (%)
Akut Miyeloid Lösemi	1 (10)	5 (20)	9 (30)
Akut Lenfoblastik Lösemi	2 (20)	1 (5)	5 (16.6)
Multipl Miyelom	2 (20)	1 (5)	3 (10)
Miyelodisplastik Sendrom	-	-	6 (20)
Miyeloproliferatif Hastalıklar*	-	2 (10)	2 (6.7)
Lenfoma	-	2 (13,3)	3 (10)
Kronik Lenfoblastik Lösemi	-	1 (5)	2 (6.7)
Akciğer Kanseri	2 (20)	-	-
Diğer**	3 (30)	8 (40)	-
Toplam	10 (100)	20 (100)	30 (100)

*Kronik miyeloid lösemi ve primer miyelofibrozis.

**Cushing, psöriazis, sarkoidoz.

İPA: İnvaziv pulmoner aspergilloz, İFH: İnvaziv fungal hastalık, RA: Romatoid artrit, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KOP: Kronik organize pnömoni.

Tablo II. Hasta Gruplarına Ait Risk Faktörlerinin Tanımlanması

		İPA Grubu n (%) (n= 10)	İFH n (%) (n= 20)	Kontrol Grubu n (%) (n= 30)	p
HSCT	Var	5 (50)	8 (40)	27 (90)	0.001
	Yok	5 (50)	12 (60)	3 (10)	
GvHD	Var	3 (30)	5 (25)	17 (56.7)	0.018
	Yok	7 (70)	15 (75)	13 (43.3)	
Uzun Süreli Steroid Kullanımı*	Var	9 (90)	7 (35)	10 (33.3)	0.038
	Yok	1 (10)	13 (65)	20 (66.7)	
T Hücre Baskılayan İlaç Kullanımı**	Var	4 (40)	8 (40)	5 (16.7)	0.045
	Yok	6 (60)	12 (60)	25 (83.3)	
Profilaktik Küf Etkili Antifungal Kullanımı	Var	3 (30)	3 (15)	13 (43.3)	0.024
	Yok	7 (70)	17 (85)	17 (56.7)	
Uzamış Nötropeni***	Var	3 (30)	3 (15)	2 (6.7)	0.145
	Yok	7 (70)	17 (85)	28 (93.3)	
Ölüm	Var	7 (70)	7 (35)	4 (13.3)	0.005
	Yok	3 (30)	13 (65)	26 (86.7)	

İPA: İnvaziv pulmoner aspergilloz, İFH: İnvaziv fungal hastalık, HSCT: Hematopoetik kök hücre nakli, GvHD: Graft versus host hastalığı.

> 21 günden uzun süreli 0.3 mg/kg/gün sistemik steroid kullanımı.

**Siklosporin veya anti-tümör nekrozis faktör ilaç kullanımı.

***On günden uzun süreli < 500 nötrofil/mm³ varlığı.

Tablo III. Kültür ve Serolojik Testlerin Çalışıldığı Hastalarda PlateliumTM Aspergillus Ag Testi ile Dinamiker Aspergillus Galaktomannan ve Dinamiker Fungus (1-3)-beta-D-Glukan Testlerinin Karşılaştırılması

Hastalık		Platelium TM Aspergillus Ag	Dinamiker Aspergillus Galaktomannan	Dinamiker Fungus beta- D-Glukan	Kültür
İPA (n= 10)	Pozitif	10	8	6	3
	Negatif	-	2	4	7
	PPD*	-	63.3	78.6	-
	NPD*	-	85.4	83.7	-
	Kappa*	-	745	497	-
İFH (n= 20)	Pozitif	-	-	5	-
	Negatif	20	-	15	-
	PPD*	-	-	-	-
	NPD*	-	-	-	-
	Kappa*	-	-	-	-

İPA: İnvaziv pulmoner aspergilloz, İFH: İnvaziv fungal hastalık, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer.

*: PPD, NPD ve κ değerleri PlateliumTM Aspergillus Ag testi ile karşılaştırılarak hesaplanmıştır.

"Possible" İFH grubunda referans PlateliumTM Aspergillus Ag testi negatif olduğu için, bu grupta karşılaştırmada özgürlük ve duyarlılık yerine, pozitif-negatif sonuçlar verilmiştir.

Yüksek olasılıklı İPA grubunda, GM-referans testine göre tek serum örneğinde GM-1 testinin duyarlılığı %50, özgüllüğü %91.1, pozitif prediktif değer (PPD) %63.3, negatif prediktif değer (NPD) %85.4 bulunmuştur. Bu grupta iki test arasında iyi derecede uyum gözlenmiştir ($\kappa = 0.745$) (Tablo III). Düşük olasılıklı İFH grubunda, GM-referans testine göre tek serum örneğinde GM-1 testinin duyarlılığı %77.8, özgüllüğü %93.7, PPD %63.6, NPD %96.7 bulunmuştur. Bu grupta iki test arasında iyi derecede uyum gözlenmiştir ($\kappa = 0.653$).

Beta glukoz (BG) testi sonuçlarına göre, yüksek olasılıklı İPA grubunda, GM-referans testine göre tek serum örneğinde BG testinin duyarlılığı %39.3, özgüllüğü %96.7, PPD %78.6, NPD %83.7 bulunmuştur. İki test arasında orta derecede uyum gözlenmiştir ($\kappa = 0.497$) (Tablo III). Düşük olasılıklı İFH grubunda, GM-referans testine göre tek serum örneğinde GM-1 testinin duyarlılığı %61.1, özgüllüğü %92.1, PPD %52.4, NPD %94.4 bulunmuştur. Bu grupta iki test arasında düşük orta düzeyde uyum gözlenmiştir ($\kappa = 0.372$).

TARTIŞMA

İnvaziv aspergilloz gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörleri; uzamış nötropeni, kök hücre nakli, solid organ transplantasyonu, kalıtsal veya sonradan kazanılmış immün yetmezlikler ve steroid kullanımıdır. Risk faktörleri iyi tanımlanmış hasta gruplarının başında transplant alıcıları ve hematolojik maligniteli hastalar gelmektedir^{5,6}. Çalışmamıza dahil edilen 60 hastanın 51 (%85)'i altta yatan bir hematolojik maligniteye sahipti. İA

tanılı hastalarda en sık altta yatan hematolojik malignitenin akut miyeloid lösemi (AML) olduğu bilinmektedir⁶. Bununla birlikte İA epidemiyolojisinde MM tanılı hastalardaki artış dikkat çekicidir. Çalışmamızda en sık AML (%20), ikinci sırada MM (%16.7) bulunmuştur. Kök hücre nakli olmanın ve GvHD gelişiminin İA'ya yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Çalışmamızda yatkınlığın görülmemesi nedeni kontrol grubunun %43.3'ünün profilaktik küf etkili antifungal almasına bağlanmıştır ($p=0.024$).

Uzamış nötropeni önemli bir risk faktörü kabul edilmesine rağmen, Abers ve arkadaşları⁷ İPA tanısı alan hastaların ancak üçte birinde uzamış nötropeniye gösterebilmiştir. Çalışmamızda İPA grubunun %23.3'ü, kontrol grubunun %6.7'si nötropenik bulunmuştur. Bu fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.145$).

Steroidlerin süre ve doza bağımlı olarak İA riskini arttırdığı bilinmektedir. Çalışmada İPA gelişimindeki en önemli risk faktörünün steroid kullanımı olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre uzun süreli sistemik steroidlerin kullanımı İPA gelişimini arttırmaktadır ($p=0.038$).

TNF- α engelleyicileri ve siklosporin gibi T hücre fonksiyonlarını bozan ilaçlar fırsatçı mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlamaktadır². Bu çalışmaya göre İPA grubunun %40'ı T hücre inhibitörü kullanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.045$).

Lin ve arkadaşlarının yaptıkları derlemeye⁸ göre İA'ya bağlı ölüm oranı %58'dir. Bizim çalışmamızın yüksek olasılıklı İPA grubuna bakıldığında 10 hastadan yedisinin (%70) hayatını kaybettiği görülmüştür. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.005$). İnvaziv aspergillozda görülen yüksek mortalite oranları bu hastalarda erken tanı ve tedavinin önemini gözler önüne sermektedir.

İPA tanısında kültür; tür komplekslerinin tanımlanması, antifungal duyarlılık testlerinin yapılması, direnç profillerinin belirlenmesi ve epidemiyolojik veri elde etmek adına önem arz etmektedir¹. EORTC, klinik ve radyolojik kriter varlığında solunum örneklerinden *Aspergillus* izolasyonunu mikolojik kriter olarak kabul etmektedir². Yüksek olasılıklı İPA grubunda bulunan üç hastaya ait toplam beş klinik örnekte *Aspergillus* üremesi olmuştur. Üreme olan klinik örneklerin ETA ve BAL sıvısı oldukları görülmüştür.

GM testi konusunda Leeflang ve arkadaşlarının derledikleri bir meta-analize⁹ göre test eşik değeri 0.5 ODİ olarak kabul edildiğinde testin duyarlılık değeri %70-85, özgüllük değeri %78-91 arasında değişmektedir. Çalışmamızda GM-1 testinin duyarlılığı İPA ve İFH gruplarında ayrı ayrı hesaplanmıştır. GM-1 testinin duyarlılığının İFH grubunda %77.8, İPA grubunda %50 olduğu görülmüştür. Özgüllük ise her iki grupta benzer (%91.1 ve 93.7) bulunmuştur. Türkiye'den yapılan bir çalışmada Demirhan Delibalta ve arkadaşları sınır değeri yükseldikçe özgüllüğün arttığını göstermiştir¹⁰. Keçeli Özcan ve arkadaşları İA tanısında GM testinin patoloji ve kültür eşliğinde değerlendirilmesini önermişlerdir¹¹. Aslan ve arkadaşları multipl miyelom hastalarında GM testinin yalancı pozitiflik verebileceğini bildirmiştir¹². Özger ve arkadaşları nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında GM testinin kullanımına dair önerilerde bulunmuşlardır¹³. Sav ve arkadaşları BAL örneklerinde GM testi için 0.5 indeks değerini kullanmışlardır¹⁴.

BG panfungal bir biyobelirteç olarak *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Trichosporon* ve *Pneumocystis jirovecii* gibi mantarların neden olduğu invaziv mantar enfeksiyonlarının tanısında kılavuzlardaki yerini almıştır^{1,2}. Çalışmamızda BG testinin duyarlılığı İPA grubunda %39.3, İFH grubunda %61.1; özgüllüğü İPA grubunda %96.7, İFH grubunda %92.1 bulunmuştur. White ve arkadaşlarının 15 hematolojik maligniteli hastalarda yaptıkları çalışmada BG testinin duyarlılığı %81.0, özgüllüğü ise %78.1 saptanmıştır. Çalışmamızda ise iki test arasında İPA hastaları için orta derecede uyum ($\kappa= 0.497$), İFH hastaları için orta düşük derecede uyum ($\kappa= 0.372$) gözlenmiştir.

BG testinin panfungal bir test olması özgüllüğün düşmesine yol açmaktadır¹⁶. Çalışmada GM-referans testi ile negatif sonuç alınıp BG testi ile pozitif bulunan dokuz örnek incelendiğinde; iki serum örneğinin hepatosplenik kandidozu olan hastaya, bir BAL sıvısının PCP PCR testi pozitif olan hastaya, iki serum örneğinin ise idrarda *Candida* enfeksiyonu olan hastaya ait olduğu görülmüştür. Geriye kalan dört örnekte herhangi bir mantar enfeksiyonu tespit edilememiştir. Bu hastalardaki yalancı pozitiflik bağırsak translokasyonu veya beta laktam antibiyotikler ile ilişkili olabilir. Yapılan çalışmalarda aspergillozda BG testinin duyarlılığının GM'dan daha yüksek ancak, özgüllüğünün daha düşük olduğu gösterilmiştir^{17,18}.

Sınırlı hasta içermesine rağmen, çalışma sonuçları riskli hastalarda GM testi ile birlikte beta gluklan antijen takibinin tanısallık duyarlılığı arttırdığını ortaya çıkarmıştır. Bu sonuç, literatürde başka çalışmalar ile tekrarlanmıştır¹⁹. Bu çalışma ile, uzamış nötropeninin İA için önemli bir risk faktörü olduğu, nötropenik olmayan hastalarda ise steroid ve immün-modülatör ilaç kullanımının İA riskini arttırdığı gösterilmiştir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, Gazi Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 19.01.2017 ve Karar No: 77082166-604-01.02).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Ullmann AJ, Aguado JM, Arkan-Akdağlı S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: Executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018; 24 Suppl 1: e1-e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
2. Hoenigl M, Strenger V, Buzina W, Valentin T, Koidl C, Wölfler A, et al. European Organization for the Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) host factors and invasive fungal infections in patients with haematological malignancies. J Antimicrob Chemother 2012; 67(8): 2029-33. <https://doi.org/10.1093/jac/dks155>
3. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33: 159-74. <https://doi.org/10.2307/2529310>
4. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. J Fungi (Basel) 2017; 3(4): 5-7. <https://doi.org/10.3390/jof3040057>

5. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol* 2011; 49 Suppl 1: S7-S12. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.505204>
6. Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: The SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(12): 1882-9. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03548.x>
7. Abers MS, Ghebremichael MS, Timmons AK, Warren HS, Poznansky MC, Vyas JM. A critical reappraisal of prolonged neutropenia as a risk factor for invasive pulmonary aspergillosis. *Open Forum Infect Dis* 2016; 3 (1): ofw036. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofw036>
8. Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32 (3): 358-66. <https://doi.org/10.1086/318483>
9. Leeflang MM, Debets-Ossenkopp YJ, Wang J, Visser CE, Scholten RJ, Hooft L, et al. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (12): CD007394. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007394.pub2>
10. Demirhan Delibalta G, Gençer S, Çağ Y, Özer S. Uzamış ateşli nötropenik olgularda galaktomannan ölçümünün invaziv aspergilloz yönünden değerlendirilmesi. *Flora* 2012; 17(1): 11-7.
11. Keçeli Özcan S, Mutlu B, Aksoy S, Hacıhanefioğlu A. İnvazif aspergilloz kuşkulu hastalarda galaktomannan antijen testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2010; 24(4): 183-7.
12. Aslan M, Öz Y, Akış F, Akay MO, Aslan FG. Multiple myeloma, febril nötropenik hastalarda *Aspergillus* galaktomannan testi yalancı pozitifliğine neden olabilir mi? *Osmangazi Tıp Derg* 2016; 38(2): 47-50. <https://doi.org/10.20515/otd.20169>
13. Özger S, Hızal K, Kalkancı A, Aydoğdu M, Civil F, Dizbay M, et al. Nötropenik olmayan yoğun bakım hastalarında invaziv pulmoner aspergilloz için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve bronkoalveoler lavaj örneklerinde galaktomannan ve PCR testlerinin tanısal değerinin belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2015; 49(4): 565-75. <https://doi.org/10.5578/mb.9906>
14. Sav H, Atalay MA, Unal E, Koç N. Galaktomannan, 1,3-β-D-Glukan ve PCR testlerinde bronkoalveoler lavaj örneğinin önemi. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(4): 695-701.
15. White PL, Price JS, Posso RB, Barnes RA. An evaluation of the performance of the Dynamiker (R) Fun-gus (1-3)-beta-D-Glucan assay to assist in the diagnosis of invasive aspergillosis, invasive candidiasis and *Pneumocystis pneumonia*. *Med Mycol* 2017; 55(8): 843-50. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx004>
16. Metan G, Koç AN, Atalay A, Kaynar LG, Öztürk A, Alp E, et al. What should be the optimal cut-off of serum 1,3-β-D-glucan for the detection of invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematological malignancies? *Scand J Infect Dis* 2012; 44(5): 330-6. <https://doi.org/10.3109/00365548.2011.638319>
17. Aydoğan S, Kuştımur S, Kalkancı A. İnvazif aspergilloz oluşturulan sıçanlarda gluklan ve galaktomannan testleri ile gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu sonuçlarının karşılaştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(3): 441-52.
18. Birinci A, Tanrıverdi-Çaycı Y. Mantar enfeksiyonlarının serolojik tanısı. *Türk Hij Biyol Derg* 2016; 73(2): 175-82. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2016.74418>
19. Keskin MK, Özkalemkaş F, Koca N, Özkocaman V, Ener B, Ali R, et al. Hematolojik kanserli hastalarda invaziv fungal enfeksiyonun erken tanısında beta gluklan testi ne kadar etkilidir? *Acta Oncol Turc* 2015; 48(3): 102-7. <https://doi.org/10.5505/aot.2015.49091>